

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ



**ΘΕΜΑ: Νευροβιολογικό υπόστρωμα της διαταραχής
Μετατραυματικού στρες: Επιδράσεις στη μνήμη και τη
μάθηση**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Της φοιτήτριας
Κλινάκης Ελευθερίας
Α.Μ.: 3242

Επιβλέπων καθηγητής:
Καστελλάκης Ανδρέας

Ρέθυμνο, Δεκέμβριος 2016

Περίληψη

Ο σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση να περιγράψει το νευροβιολογικό υπόστρωμα της Διαταραχής Μετατραυματικού Στρες (PTSD), καθώς και τα νευρογνωστικά ελλείμματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί ως απόρροια της διαταραχής τους. Αρχικά γίνεται μια ιστορική αναδρομή της διαταραχής και στη συνέχεια αποσαφηνίζονται τα χαρακτηριστικά που τη διέπουν. Στη συνέχεια αποσαφηνίζονται τα νευροβιολογικά συστήματα που ρυθμίζουν τις απαντήσεις στο στρες και περιλαμβάνουν ενδοκρινικές και νευροδιαβιβαστικές οδούς καθώς και ένα δίκτυο με εγκεφαλικές περιοχές που συντελούν στην ανάπτυξη των συμπτωμάτων και των νευρογνωστικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με τη διαταραχή. Έπειτα γίνεται εκτενής ανάλυση πρωτογενών ερευνών και παρουσιάζονται τα νευρογνωστικά αποτελέσματα σε ένα ευρύ φάσμα γνωστικών πεδίων όπως είναι η μνήμη, η προσοχή και η μάθηση. Τέλος παρουσιάζονται οι επικρατέστερες φαρμακολογικές και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία της διαταραχής.

Λέξεις–Φράσεις κλειδιά: Διαταραχή μετατραυματικού στρες, PTSD, νευροβιολογικοί παράγοντες, μνήμη, προσοχή, εκτελεστικές λειτουργίες, νευρογνωστικά ελλείμματα, Ιππόκαμπος, Αμυγδαλή, Προμετωπιαίος φλοιός, εξαρτημένη μάθηση και PTSD, απόσβεση, παγίωση, επαναπαγίωση, ψυχοθεραπεία και PTSD, φαρμακοθεραπεία και PTSD

Περιεχόμενα

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Εισαγωγή | 5 |
| 2 | Διαταραχή Μετατραυματικού στρες (PTSD)..... | 8 |
| 2.1 | Εισαγωγή..... | 8 |
| 2.2 | Παράγοντες επικινδυνότητας για ανάπτυξη PTSD | 10 |
| 3 | Νευροβιολογικοί παράγοντες και PTSD..... | 15 |
| 3.1 | Ενδοκρινικοί παράγοντες και PTSD | 16 |
| 3.1.1 | Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Θυρεοειδή και PTSD | 20 |
| 3.2 | Νευροχημικοί παράγοντες..... | 22 |
| 3.2.1 | Κατεχολαμίνες | 23 |
| 3.2.2 | Σεροτονίνη | 26 |
| 3.2.3 | Αμινοξέα | 29 |
| 4 | Εγκεφαλικές δομές και PTSD..... | 32 |
| 4.1 | Ιππόκαμπος | 32 |
| 4.2 | Αμυγδαλή..... | 35 |
| 4.3 | Προμετωπιαίος φλοιός | 37 |
| 4.4 | Αμυγδαλή και φλοιός..... | 38 |
| 5 | Εισαγωγή στη μάθηση και τη μνήμη..... | 41 |
| 5.1 | Λειτουργίες μάθησης και μνήμης..... | 41 |
| 5.2 | Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της μνήμης | 43 |
| 5.3 | Επιδράσεις του στρες στη μνήμη και τη μάθηση | 45 |
| 6 | Μνήμη και γνωστικές λειτουργίες στην PTSD | 49 |
| 6.1 | Εισαγωγή | 49 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 6.2 | Μετωπιαίος λοβός και μνήμη εργασίας..... | 51 |
| 6.3 | Δηλωτική μνήμη και PTSD | 55 |
| 6.4 | Γνωστικές λειτουργίες – προσοχή και PTSD | 69 |
| 6.5 | Γνωστικές λειτουργίες και PTSD - Μελέτες σε ζωικά μοντέλα..... | 74 |
| 6.6 | Αμυγδαλή & εξαρτημένος φόβος | 78 |
| 6.6.1 | Παβλοβιανός εξαρτημένος φόβος και PTSD | 78 |
| 6.6.2 | Νευρωνικό κύκλωμα εξαρτημένου φόβου | 82 |
| 6.6.3 | Αποτυχία απόσβεσης του εξαρτημένου φόβου στην PTSD..... | 84 |
| 7 | Θεραπεία PTSD..... | 92 |
| 7.1 | Ψυχοθεραπεία και PTSD | 92 |
| 7.1.1 | Γνωστική συμπεριφορική θεραπεία (CBT) | 93 |
| 7.1.2 | Θεραπεία EMDR: Απευαισθητοποίηση και Επανεπεξεργασία μέσω οφθαλμικών Κινήσεων | 98 |
| 7.1.3 | Άλλα είδη ψυχοθεραπείας: Διαπροσωπική & Θεραπεία ζεύγους | 100 |
| 7.2 | Φαρμακοθεραπεία και PTSD | 102 |
| 7.2.1 | Φαρμακοθεραπεία PTSD – μη γνωστική συμπτωματολογία..... | 103 |
| 7.2.2 | Θεραπεία για τα γνωστικά συμπτώματα της PTSD: Ανάκτηση, Παγίωση & Επαναπαγίωση της μνήμης | 105 |
| 8 | Επίλογος – Συμπεράσματα..... | 111 |
| | Βιβλιογραφικές αναφορές..... | 117 |

1 Εισαγωγή

Η διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD) είναι η μόνη ψυχιατρική διαταραχή της οποίας η αιτία θεωρείται γνωστή. Η αιτία αφορά ένα γεγονός το οποίο συνεπάγεται κίνδυνο για τη σωματική ακεραιότητα του εαυτού ή των άλλων και προκαλεί απόκριση έντονου φόβου, απελπισίας ή τρόμου. Χαρακτηριστικά συμπτώματα της διαταραχής αποτελούν η αναβίωση των τραυματικών αναμνήσεων μέσω των παρεισφρητικών σκέψεων ή των εφιαλτών, η αγωνία, οι φυσιολογικές αποκρίσεις ως απάντηση στις μνήμες του τραύματος, το συναισθηματικό μούδιασμα, η δυσφορία και η υπερδιέγερση. Παράλληλα παρατηρείται χρόνια ψυχολογική δυσφορία και το άτομο ξαναζεί το τραυματικό γεγονός μέσω παρεισφρητικών μνημών. Αυτές οι παρεισφρήσεις συχνά ενισχύονται και από την παρουσία άλλων σημάτων που συνδέονται με το εν λόγω γεγονός. Η αναβίωση και η ανάγκη για αποφυγή των συμπτωμάτων της διαταραχής συχνά συνυπάρχει με την ανάπτυξη πρόσθετων εξουθενωτικών συμπτωμάτων όπως είναι η κατάθλιψη και η κατάχρηση ουσιών (Zoladz & Diamond, 2013. Pitman, Rasmussen, Koenen, Shin, Orr, Gilbertson, Milad & Liberzon, 2012).

Η PTSD χαρακτηρίζεται από την κλασική απόκριση πάλης-φυγής η οποία αποτελεί μια αυτόματη συναισθηματική και σωματική αντίδραση απέναντι σε πραγματικό ή μη κίνδυνο που αυξάνει την ετοιμότητα του οργανισμού για δράση. Αυτή προσφέρει προφανή πλεονεκτήματα επιβίωσης από εξελικτική άποψη. Ωστόσο τα συστήματα που οργανώνουν αυτήν την αντίδραση μετά την έκθεση σε μια αντιληπτή απειλή μπορούν υπό ορισμένες συνθήκες να απορρυθμιστούν. Αν και η ψυχολογική έρευνα στην PTSD είναι σημαντική, ενισχύεται από την κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη διαταραχή. Ένα μέρος των πληροφοριών που συγκεντρώνονται κατά τη διάρκεια δεκαετιών έχει αναδείξει νευροβιολογικές ανωμαλίες σε ασθενείς με PTSD. Μερικά από αυτά τα ευρήματα προσφέρουν εικόνα για την παθοφυσιολογία της PTSD αλλά και για την βιολογική ευαλωτότητα ορισμένων πληθυσμών στην ανάπτυξή της (Sherin & Nemeroff, 2011). Μέχρι σήμερα έχουν τεκμηριωθεί πολυάριθμες μελέτες στη συμπεριφορική και φυσιολογική δυσλειτουργία που σχετίζονται με τη διαταραχή. Αυτές περιλαμβάνουν την αυξημένη αυτόνομη διέγερση, την υπερβολική απόκριση

φόβου, τα ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης, τον μικρότερο όγκο ιπποκάμπου και γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του ιπποκάμπου και του προμετωπιαίου λοβού (Zoladz & Diamond, 2013).

Εκτός από τις διαταραχές στη μνήμη που σχετίζονται με το τραυματικό γεγονός, τα άτομα με PTSD έχει παρατηρηθεί ότι παραπονιούνται για προβλήματα που σχετίζονται με διαταραχές στη συγκέντρωση και στην καθημερινή μνήμη. Επιπλέον, μια σημαντική βιβλιογραφία που έχει συγκεντρωθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 25 ετών δείχνει ελλείμματα στις επιδόσεις σε νευροψυχολογικές αξιολογήσεις της προσοχής, της μνήμης εργασίας, της επεισοδιακής μνήμης, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και της εκτελεστικής λειτουργίας σε άτομα με PTSD. Αυτά τα γνωστικά ελλείμματα έχει δειχτεί ότι επηρεάζουν αρνητικά τη θεραπεία και τη λειτουργικότητα των ατόμων με τη διαταραχή. Ωστόσο παρά τον σημαντικό αριθμό μελετών που εξετάζουν τα νευρογνωστικά ελλείμματα που σχετίζονται με την PTSD δεν υπάρχει σαφής ομοφωνία για το μέγεθος αυτών των επιδράσεων και ορισμένοι ερευνητές αμφισβητούν τη σχέση μεταξύ PTSD και γνωστικής δυσλειτουργίας. Επομένως η αποσαφήνιση της φύσης και της έκτασης των νευρογνωστικών ελλειμμάτων στην PTSD είναι απαραίτητη για την κατανόηση των μηχανισμών που την διέπουν και τον προσδιορισμό των παραγόντων που θα μπορούσαν από τη μια να επηρεάσουν τη θεραπεία και από την άλλη να επιδεινώσουν τη συμπτωματολογία (Scott, et al., 2015).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω υπάρχει ασάφεια στη βιβλιογραφία σχετικά με τις επιδράσεις της PTSD στις νευρογνωστικές λειτουργίες. Με βάση αυτό στις παρακάτω ενότητες θα γίνει εκτενής ανάλυση των κυριότερων νευροβιολογικών παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της PTSD και των σημαντικότερων ερευνών που έχουν διεξαχθεί στον τομέα των νευρογνωστικών επιπτώσεων της διαταραχής. Παράλληλα θα γίνει λόγος για τις κυριότερες ψυχοθεραπευτικές και φαρμακολογικές προσεγγίσεις που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια προς τη θεραπευτική κατεύθυνση της διαταραχής. Η αποσαφήνιση των εν λόγω νευρογνωστικών επιπτώσεων θα βοηθήσει στην εύρεση καταλληλότερων και αποτελεσματικότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα στοχεύουν στο σύνολο των συμπτωμάτων.

Μεθοδολογία βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση διεξήχθη με τη χρήση των βάσεων δεδομένων: PsycINFO, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library και PubMed Central αλλά και μέσω αναζήτησης σε βιβλία και διαλέξεις. Οι λέξεις ή φράσεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν «νευροβιολογικό υπόστρωμα PTSD», «γνωστικά ελλείμματα και PTSD», «μνήμη και PTSD», «προσοχή και PTSD», «μετωπιαίος λοβός και PTSD», «ιππόκαμπος και PTSD», «αμυγδαλή και PTSD» κ.ά. Στη συνέχεια έγινε κριτική αξιολόγηση και επιλογή των βιβλιογραφικών πηγών ώστε να περιλαμβάνονται τόσο πρωτογενείς όσο και δευτερογενείς έρευνες. Έπειτα καταγράφηκαν τα κύρια ευρήματα που πληρούσαν τους στόχους της εν λόγω πτυχιακής εργασίας.

2 Διαταραχή Μετατραυματικού στρες (PTSD)

2.1 Εισαγωγή

Το 1871 ο γιατρός Jacob Mendez Da Costa περιέγραψε ορισμένα συμπτώματα σε μια ομάδα στρατιωτών που περιελάμβαναν την ταχυκαρδία, το άγχος, τη δύσπνοια και την υπερδιέγερση. Αυτά τα συμπτώματα που αναφέρονται για πρώτη φορά ως «σύνδρομο της καρδιάς του στρατιώτη» αργότερα πήραν το όνομά τους από τον ίδιο τον γιατρό και ονομάστηκαν «σύνδρομο Da Costa» (Javidí & Yadollahie, 2011).

Στην Αμερικανική ιστορία η ψυχοπαθολογία του μετατραυματικού στρες έχει αναγνωριστεί υπό διάφορες ονομασίες ακολουθώντας τους πολέμους. «Καρδιά του στρατιώτη» (soldier's heart) από τον Αμερικανικό εμφύλιο πόλεμο, «διαταραχή των οβίδων» (shell shock) από τον πρώτο παγκόσμιο πόλεμο, «κόπωση από μάχη» (combat fatigue) από το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο και «καθυστερημένο στρες» (delayed stress) από τον πόλεμο του Βιετνάμ. Το 1900 οι ψυχαναλυτές, ιδίως εκείνοι των ΗΠΑ επινόησαν τον όρο «τραυματική νεύρωση» για να περιγράψουν την κατάσταση. Στη συνέχεια με οδηγό τους βετεράνους του Βιετνάμ και τους υποστηρικτές τους η διαταραχή μετατραυματικού στρες απέκτησε διαγνωστική οντότητα το 1980 από την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία. Λόγω των πολιτικών καταστάσεων και του γεγονότος ότι η διάγνωση βασιζόταν στις αναφορές των ασθενών (οι οποίες μπορεί να επηρεάζονται από δευτερεύοντα κίνητρα) η νέα αυτή διαταραχή εξετάσθηκε με καχυποψία. Ανακαλύψεις ωστόσο βιολογικών δεικτών που σχετίζονται με αυτήν έχουν βοηθήσει στην καταπολέμηση αυτού του σκεπτικισμού και εν τέλει στην αποδοχή της. Αρχικά η PTSD έγινε αντιληπτή σχεδόν αποκλειστικά από ψυχολογικούς όρους και η βιολογική βιβλιογραφία αποτελούνταν μόνο από σποραδικές ψυχοφυσιολογικές παρατηρήσεις. Η ψυχολογική έρευνα της διαταραχής είναι σαφώς σημαντική αλλά ενισχύεται από την κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών που τη διέπουν (Pitman et al., 2012).

Το καθοριστικό χαρακτηριστικό ενός τραυματικού γεγονότος είναι η ικανότητά του να προκαλεί φόβο, αδυναμία ή τρόμο για την αντιμετώπιση μιας

απειλής, βλάβης ή θανάτου. Άνθρωποι που εκτίθενται σε τέτοια γεγονότα διαθέτουν αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση της διαταραχής του μετατραυματικού στρες καθώς και για μείζονα κατάθλιψη, διαταραχή πανικού, γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και κατάχρηση ουσιών σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν βιώσει τραυματικά γεγονότα. Μπορεί επίσης να παρουσιάσουν σωματικά συμπτώματα και σωματικές ασθένειες, όπως υπέρταση, άσθμα και σύνδρομο χρόνιου πόνου (Yehuda, 2002).

Σύμφωνα με το διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο ψυχικών διαταραχών DSM-5, η PTSD ανήκει στην κατηγορία των αγχωδών διαταραχών. Για να δοθεί μια διάγνωση PTSD ένα πρόσωπο πρέπει να έχει εκτεθεί σε ένα ακραίο στρεσογόνο ή τραυματικό συμβάν στο οποίο εκείνο αποκρίθηκε με φόβο ανικανότητας ή τρόμου. Το τραυματικό συμβάν μπορεί να περιλαμβάνει: άμεση βίωση του συμβάντος, παρατήρηση συμβάντος με την ιδιότητα του μάρτυρα σε συμβάν που συνέβη σε άλλους, τραυματικό συμβάν που συνέβη σε ένα στενό μέλος της οικογένειας ή σε ένα φίλο, επαναλαμβανόμενες εμπειρίες ή μεγάλη έκθεση σε απωθητικές λεπτομέρειες ενός τραυματικού συμβάντος (για παράδειγμα άτομα που ασκούν το επάγγελμα του αστυνομικού). Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται η *αναβίωση του στρεσογόνου συμβάντος* μέσα από ενοχλητικές σκέψεις, εφιάλτες ή αναδρομές στο παρελθόν και περιλαμβάνει αντικοινωνικές συμπεριφορές όπου το άτομο αισθάνεται ή δρα σαν να βιώνει ξανά το τραυματικό συμβάν. Η μετατραυματική διαταραχή συνδέεται επίσης με *συμπτώματα αποφυγής* όπου ο ασθενής απωθεί μνήμες, σκέψεις ή συναισθήματα που συνδέονται με το τραυματικό γεγονός. Επίσης αποφεύγει ή προσπαθεί να αποφύγει ανθρώπους, μέρη, συζητήσεις, αντικείμενα και καταστάσεις που του το θυμίζουν. Μια άλλη κατηγορία συμπτωμάτων είναι τα συναισθήματα κατάθλιψης, το συναισθηματικό μούδιασμα, η ενοχή καθώς και η παρουσία επίμονων και υπερβολικά αρνητικών πεποιθήσεων για τον εαυτό, τους άλλους ή τον κόσμο. Ο ασθενής με PTSD ενοχοποιεί τον εαυτό του για το συμβάν και καθίσταται ανίκανος να βιώσει θετικά συναισθήματα. Τα συμπτώματα της υπερδιέγερσης περιλαμβάνουν θυμό, ευερεθιστότητα και υπερδιέγερση που εκφράζεται απέναντι σε άτομα ή αντικείμενα. Επίσης μπορεί να περιλαμβάνει επιθετική, απερίσκεπτη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένων και

των αυτοτραυματισμών, με προβλήματα στην προσοχή και διαταραχές στον ύπνο. Για να γίνει διάγνωση η διάρκεια των συμπτωμάτων θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη του ενός μήνα και η διαταραχή θα πρέπει να προκαλεί στρες ή δυσλειτουργία σε κοινωνικές και επαγγελματικές αλληλεπιδράσεις ή σε άλλες σημαντικές λειτουργίες. Τέλος η διαταραχή δεν θα πρέπει να σχετίζεται με άλλες καταστάσεις όπως εθισμός σε ουσίες (American Psychiatric Association, 2013).

Σημαντικά τραυματικά γεγονότα τα οποία συνήθως προκαλούν PTSD περιλαμβάνουν τον πόλεμο, τις βίαιες προσωπικές επιθέσεις (σεξουαλική κακοποίηση και σωματική επίθεση), την ομηρία ή αρπαγή, τα βασανιστήρια, τις τρομοκρατικές επιθέσεις ή τα σοβαρά τροχαία ατυχήματα. Όσο αφορά τα παιδιά, η σεξουαλική κακοποίηση ή η παρουσία σε σοβαρό τραυματισμό ή απροσδόκητο θάνατο ενός αγαπημένου προσώπου μπορεί επίσης να προκαλέσει PTSD. Η διαταραχή μπορεί να εμφανιστεί επίσης μετά από φυσικές καταστροφές όπως πυρκαγιά, τυφώνας, πλημμύρα ή σεισμός. Μετά από ένα τραυματικό γεγονός πολλοί άνθρωποι μπορεί να παρουσιάσουν συμπτώματα άγχους, αμνησίας, δυσκολία συγκέντρωσης και διαταραχή ύπνου. Ωστόσο τα συμπτώματα μπορεί όχι μόνο να μην επιλυθούν αλλά και να επιδεινωθούν σε ορισμένα από τα θύματα, με αποτέλεσμα η κατάσταση να εξελιχθεί σε PTSD (Javidi & Yadollahie, 2011).

Με βάση τη διάρκεια της PTSD μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε δυο τύπους: οξεία και χρόνια. Αν τα συμπτώματα επιμένουν για λιγότερο από τρεις μήνες, αυτό ονομάζεται «Οξεία PTSD» διαφορετικά καλείται «Χρόνια PTSD». Υπάρχει επίσης μια κατηγορία που ονομάζεται «PTSD με καθυστερημένη έναρξη» η οποία θα μπορούσε να αφορά εκείνους που δεν είχαν νωρίτερα διαγνωστεί με τη διαταραχή (Javidi & Yadollahie, 2011).

2.2 Παράγοντες επικινδυνότητας για ανάπτυξη PTSD

Τα άτομα που εκτίθενται σε ένα τραυματικό γεγονός μπορεί να ανταποκριθούν σε αυτό με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Οι περισσότεροι θα βιώσουν σύντομης διάρκειας (για λίγες ώρες) ή βραχυπρόθεσμες (για λίγες μέρες ή εβδομάδες) επιπτώσεις. Επίσης ένας μικρότερος αριθμός θα υποφέρει από πιο σημαντικά ψυχοπαθολογικά συμπτώματα που διαρκούν μακροπρόθεσμα.

Επομένως δεν είναι βέβαιο ότι όλα τα άτομα που δυνητικά αντιμετωπίζουν τραυματικά γεγονότα κατά τη διάρκεια της ζωής τους θα αναπτύξουν PTSD. Μεγάλης σπουδαιότητας επομένως είναι το ερώτημα, «Γιατί μερικά άτομα αναπτύσσουν PTSD ενώ άλλα όχι;». Για αυτόν το λόγο είναι αναγκαίο να διερευνηθούν οι παράγοντες που δημιουργούν είτε ευαλωτότητα είτε ανθεκτικότητα σε αυτήν τη διαταραχή (Sherin & Nemeroff, 2011).

Σε γενικές γραμμές πολλοί είναι οι παράγοντες που θα καθορίσουν την πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη διαταραχή. Τόσο η διάρκεια όσο και η ένταση του τραύματος είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Η απόσταση και η αντίδραση στο συμβάν, το αίσθημα σχετικά με το κατά πόσο η κατάσταση είναι υπό έλεγχο, η απώλεια ή ο τραυματισμός ενός αγαπημένου ή κοντινού προσώπου καθώς και το επίπεδο βοήθειας και υποστήριξης που λαμβάνουν τα θύματα μετά το συμβάν είναι όλα μεταβλητές που επηρεάζουν την πιθανότητα να παρουσιαστεί PTSD (Javidi & Yadollahie, 2011).

Στην μετανάλυση των Brewin, Andrews και Valentine (2000) προέκυψαν τρεις κατηγορίες παραγόντων κινδύνου: το φύλο, η ηλικία κατά το τραυματικό γεγονός και η φυλή στην οποία ανήκει το άτομο. Παράγοντες όπως η εκπαίδευση, προηγούμενα τραυματικά γεγονότα και οι αντιξοότητες κατά την παιδική ηλικία προέβλεψαν την εμφάνιση της PTSD πιο σταθερά. Το ψυχιατρικό ιστορικό, η κακοποίηση στην παιδική ηλικία και το ψυχιατρικό οικογενειακό ιστορικό έδωσαν επίσης πιο ομοιόμορφα προγνωστικά αποτελέσματα. Τέλος οι παράγοντες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά την τραυματική εμπειρία, όπως η σοβαρότητα του τραυματικού γεγονότος, η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης και το άγχος της ζωής φάνηκαν να έχουν ισχυρότερες επιπτώσεις από τους πριν το τραύμα παράγοντες.

Μια μελέτη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6-18 ετών βρήκε μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αποτελέσματα για μεγάλο αριθμό παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν τόσο την υποκειμενική εμπειρία των τραυματικών γεγονότων όσο και την μετά το τραύμα αντιμετώπιση του συμβάντος. Οι μετά το τραύμα μεταβλητές περιλάμβαναν τη χαμηλή κοινωνική υποστήριξη, την αντιληπτική απειλή για τη ζωή, την κοινωνική απόσυρση, τη συννοσηρότητα με άλλο

ψυχολογικό πρόβλημα κ.ά. Όπως και στους ενήλικες με τους οποίους ασχολήθηκε η προηγούμενη μελέτη οι παράγοντες που σχετίζονται με τα πριν το τραύμα γεγονότα είχαν μεσαίες έως και μικρές επιδράσεις. Αυτό το αποτέλεσμα ενισχύει τον καθοριστικό ρόλο των μετά το τραύμα παραγόντων στο αν ένα παιδί θα αναπτύξει PTSD ή όχι (Trickey, Siddaway, Meiser-Stedman, Serpell & Field, 2012).

Η μελέτη του Ozer και των συνεργατών του (2003) αναζήτησε μεταξύ 7 προγνωστικών παραγόντων τους ισχυρότερους. Οι παράγοντες τους οποίους αξιολόγησαν ήταν (α) το ιστορικό πριν το τραυματικό γεγονός, (β) η ψυχολογική κατάσταση πριν το τραυματικό γεγονός, (γ) το οικογενειακό ιστορικό ψυχοπαθολογίας, (δ) η αντιληπτική απειλή κατά τη διάρκεια του τραυματικού γεγονότος, (ε) η μετά το τραύμα κοινωνική υποστήριξη, (στ) οι συναισθηματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια του τραύματος και τα (ζ) κατά τη διάρκεια του τραυματικού γεγονότων διασχιστικά φαινόμενα (απομάκρυνση από το φυσικό περιβάλλον και την τραυματική εμπειρία). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ψυχολογικές διεργασίες κατά τη διάρκεια του τραυματικού γεγονότων και όχι τα χαρακτηριστικά πριν από αυτό είναι οι ισχυρότεροι προβλεπτικοί παράγοντες για την ανάπτυξη PTSD.

Επίσης αξίζει να σημειωθεί το κομμάτι της έρευνας που βρίσκει συσχέτιση μεταξύ της επικινδυνότητας για την ανάπτυξη PTSD και του φύλου. Αυτό εξέτασαν στη μελέτη τους οι Tolin και Foa (2006) οι οποίοι βρήκαν ότι οι γυναίκες και τα κορίτσια είναι πιο πιθανό από τους άνδρες και τα αγόρια να πληρούν τα κριτήρια για PTSD. Παράλληλα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αρσενικά άτομα είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναφέρουν μια τραυματική εμπειρία. Επίσης οι άνδρες συμμετέχοντες ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν τραυματικά γεγονότα όπως μαρτυρίες θανάτου ή τραυματισμό, σοβαρή ασθένεια ή συμμετοχή σε πόλεμο, από την άλλη στις γυναίκες είναι πιο πιθανό να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της PTSD γεγονότα όπως σεξουαλική κακοποίηση είτε στην ενήλικη είτε στην παιδική ηλικία.

Η πλέον υποσχόμενη περιοχή περιβαλλοντικής έρευνας που εξετάζει την ευπάθεια για την ανάπτυξη PTSD είναι η μελέτη αλληλεπίδρασης γενετικών και επιγενετικών παραγόντων με τους περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες (Zoladz & Diamond, 2013). Μελέτες σε οικογένειες και σε διδύμους έχουν δείξει ότι

ο κίνδυνος για την εμφάνιση PTSD συνδέεται με μια υποκειμενική γενετική ευαλωτότητα και περισσότερο από το 30% των περιπτώσεων συνδέονται με μια κληρονομική συνιστώσα (Skelton, Ressler, Norrholm, Jovanovic & Bradley-Davino, 2012). Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν μικρότερο όγκο του υποκάμπου σε άτομα με PTSD. Οι ερευνητές εστιάζουν στο ερώτημα αν αυτές οι αλλαγές είναι αποτέλεσμα της νευροτοξικής επίδρασης του τραύματος ή αν ο μικρότερος όγκος του υποκάμπου αποτελεί μια προϋπάρχουσα κατάσταση που καθιστά τον εγκέφαλο πιο ευάλωτο στην ανάπτυξη παθολογικών αποκρίσεων στο στρες. Σε έρευνα σε μονοζυγωτικά δίδυμα βρέθηκαν αποδείξεις ότι οι μικρότεροι υποκάμποι αποτελούν πράγματι έναν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άγχους που σχετίζεται με ψυχοπαθολογία. Η σοβαρότητα της διαταραχής PTSD σε διδύμους σχετίστηκε αρνητικά με τον όγκο του υποκάμπου τόσο σε εκείνους που είχαν εκτεθεί σε τραυματικό γεγονός όσο και στον πανομοιότυπο δίδυμό τους που δεν είχε εκτεθεί (Gilbertson, Shenton, Ciszewski, Kasai, Lasko, Orr & Pitman, 2002).

Σε μια επισκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας οι Broekman, Olf και Boer (2007) εξέτασαν την συσχέτιση 8 γονότυπων με τη διαταραχή. Αναζητήθηκαν υποθέσεις που αφορούν βασικά υποψήφια γονίδια που ανήκουν στα παρακάτω συστήματα: της σεροτονίνης (5-HTT), της ντοπαμίνης (DRD2, DAT), των γλυκοκορτικοειδών (GR), του GABA (GABRB), των συστημάτων απολιποπρωτεΐνης (ApoE2), του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από εγκέφαλο (BDNF) και του νευροπεπτιδίου Y (NPY). Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα, πολλά από τα οποία μπορεί να οφείλονται σε μεθοδολογικές προβλήματα και ανεπαρκή στατιστική σημαντικότητα. Τα πιο σημαντικά αποτελέσματα από αυτά δείχνουν ότι το γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης (5-HTT) πιθανώς παίζει ένα ρόλο στο βαθμό της απόκρισης σε στρεσογόνα γεγονότα, ιδίως όσον αφορά την ευαισθησία των ατόμων για τα καταθλιπτικά συμπτώματα των στρεσογόνων συμβάντων. Όσον αφορά το σύστημα της ντοπαμίνης, τα αποτελέσματα υπήρξαν ασυνεπή, επίσης πολυμορφισμοί των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών (GR) δεν βρέθηκε να είναι πιο συχνοί σε ασθενείς με PTSD. Για το σύστημα GABA και το σύστημα APO υπάρχουν μόνο λίγα αποδεικτικά στοιχεία

που συνδέουν αυτά συστήματα με PTSD. Τέλος καμία συσχέτιση δε βρέθηκε μεταξύ PTSD και BDNF ή του NPY συστήματος.

3 Νευροβιολογικοί παράγοντες και PTSD

Οι ενδείξεις και τα συμπτώματα της PTSD φαίνεται να αντανακλούν μια επίπονη, μη φυσιολογική νευροβιολογική προσαρμογή στο στρες που προκαλεί το ψυχολογικό τραύμα. Τα νευροβιολογικά συστήματα που ρυθμίζουν τις απαντήσεις στο στρες περιλαμβάνουν ορισμένες ενδοκρινικές και νευροδιαβιβαστικές οδούς καθώς και ένα δίκτυο με εγκεφαλικές περιοχές που είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν την απόκριση στο φόβο τόσο σε συνειδητό όσο και σε ασύνειδο επίπεδο. Δεν αποτελεί έκπληξη λοιπόν το γεγονός ότι η έρευνα έχει επικεντρωθεί στη διερεύνηση αυτών των συστημάτων με περισσότερες λεπτομέρειες καθώς και την προσπάθεια για διαλεύκανση των παθολογικών αλλαγών που συμβαίνουν σε ασθενείς που αναπτύσσουν PTSD. Πιο συγκεκριμένα, έχουν υπάρξει και εξακολουθούν να είναι σε εξέλιξη προσπάθειες που συνδέουν τις νευροβιολογικές αλλαγές που εντοπίζονται σε ασθενείς που πάσχουν από PTSD με τα κλινικά χαρακτηριστικά της διαταραχής, συμπεριλαμβανομένων της αυξημένης διέγερσης και της διαλείπουσας διασπαστικής συμπεριφοράς (Sherin & Nemeroff, 2011).

Θα μπορούσε ωστόσο να υποστηριχθεί ότι ορισμένες ανωμαλίες των ασθενών με PTSD απλά αντιπροσωπεύουν προϋπάρχουσα παθολογία που είναι λειτουργικά αδρανής έως ότου γίνει εμφανής λόγω του τραύματος. Επομένως το πρόσφατο ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί σε παράγοντες που φαίνεται να μεταβάλλουν τα νευροβιολογικά συστήματα μετά την έκθεση σε κάποιο τραυματικό γεγονός συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων γενετικής προδιάθεσης (γυναικείο φύλο, προγενέστερο τραύμα, έκθεση στο τραύμα σε πρώιμο επίπεδο ανάπτυξης, σωματική βλάβη κ.τ.λ.). Αυτές οι παράμετροι ενδέχεται να συμβάλλουν στην ευαλωτότητα, έναντι της ανθεκτικότητας για την ανάπτυξη PTSD (Sherin & Nemeroff, 2011).

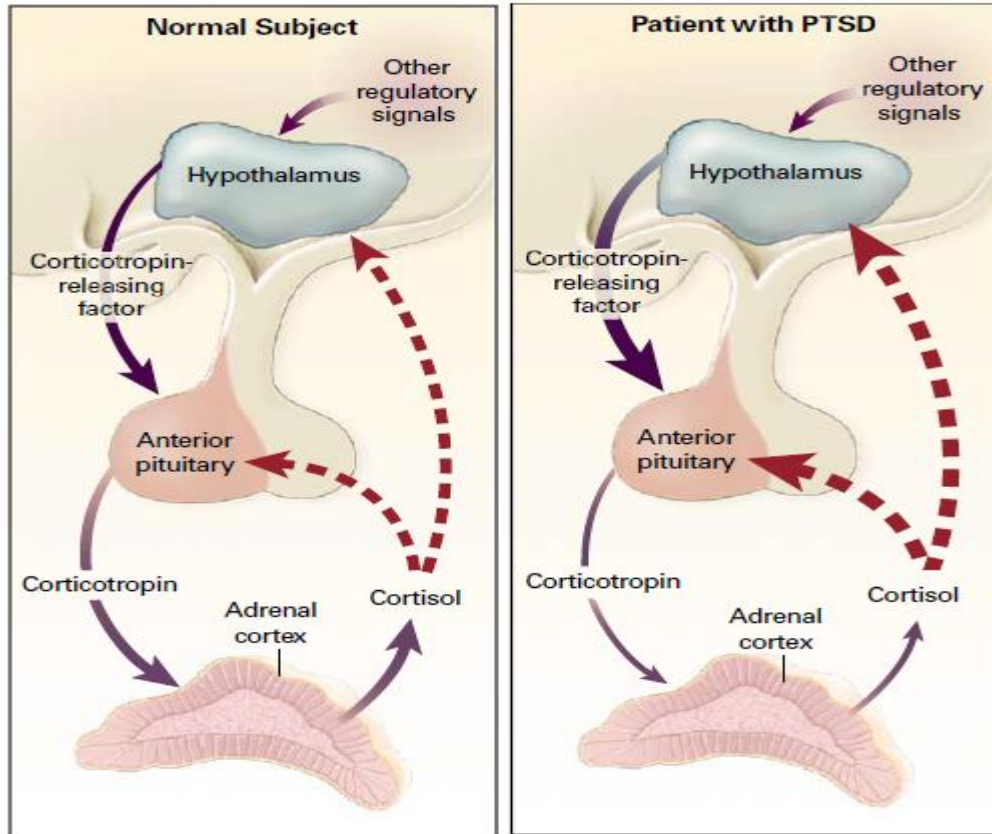
Η διαλεύκανση των βιολογικών μεταβολών που σχετίζονται με την PTSD έχει ρίξει φως στο ερώτημα γιατί ορισμένοι άνθρωποι αναρρώνουν από τραυματικά γεγονότα ενώ άλλοι όχι. Οι ασθενείς με χρόνια PTSD έχουν αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης και αυξημένη αντιδραστικότητα των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων. Αυτές οι αλλαγές σε συνδυασμό με το εύρημα ότι αυξάνονται και τα επίπεδα

θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να βοηθήσει στο να εξηγηθούν μερικά από τα συμπτώματα της διαταραχής (Yehuda, 2002).

Στην επόμενη ενότητα εξετάζονται οι βασικές διαπιστώσεις στην ενότητα της ενδοκρινολογίας, της νευροχημείας και των κυκλωμάτων του εγκεφάλου σε ασθενείς με PTSD.

3.1 Ενδοκρινικοί παράγοντες και PTSD

Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια είναι ο κεντρικός συντονιστής του νευροενδοκρινικού συστήματος των θηλαστικών. Αποτελεί το σύστημα απόκρισης στο στρες και ως τέτοιο αποτελεί το κύριο σημείο ελέγχου σε ασθενείς με PTSD. Αποτελείται από ενδοκρινικά υποθαλαμικά συστατικά και συστάδες κυττάρων του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και ως όργανο τελεστή έχει τα επινεφρίδια. Με την έκθεση στο στρες οι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα (PVN) εκκρίνουν την εκλυτική ορμόνη κορτικοεκλυτίνη (CRH) από τις νευρικές απολήξεις στο πυλαίο υποφυσιακό σύστημα η οποία διεγείρει την παραγωγή και την απελευθέρωση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης ή κορτικοτροπίνης (ACTH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η ACTH με τη σειρά της διεγείρει την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών (κορτιζόλη) από το φλοιό των επινεφριδίων. Τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν το μεταβολισμό, το ανοσοποιητικό σύστημα και τη λειτουργία του εγκεφάλου (Sherin & Nemeroff, 2011. Zoladz & Diamond, 2013). Η κορτιζόλη χρησιμεύει για να σταματήσει πολλές μεταβολικές, αμυντικές και ανοσολογικές αντιδράσεις. Κατά συνέπεια κινητοποιεί τον οργανισμό για να αντιμετωπίσει μια στρεσογόνο κατάσταση. Μελέτες που χρησιμοποιούν το ψυχολογικό στρες για τη δραστηριοποίηση του άξονα HPA έχουν δείξει ότι η υπερβολική έκκριση κορτιζόλης αποτελεί απάντηση στην PTSD (Meewisse, Reitsma, De Vries, Gersons & Olff, 2007).



Εικόνα 1: Απόκριση στο στρες από ένα φυσιολογικό άτομο (αριστερά) και από έναν ασθενή με PTSD (δεξιά). Σε κάθε εικόνα το πάχος των συνδετικών γραμμών δηλώνει το μέγεθος της βιολογικής απόκρισης. Ο παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH) διεγείρει την παραγωγή κορτικοτροπίνης που με τη σειρά της διεγείρει την παραγωγή κορτιζόλης. Η κορτιζόλη αναστέλλει την απελευθέρωση της κορτικοτροπίνης από την υπόφυση και της CRH από τον υποθάλαμο. Σε ασθενείς με PTSD τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι χαμηλά και τα επίπεδα του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης είναι υψηλά. Επίσης η ευαισθησία του συστήματος αρνητικής ανάδρασης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων στους παραπάνω ασθενείς είναι αυξημένη (Πηγή από Yehuda, 2002).

Σε σύγκριση με υγιή άτομα, μελέτες έχουν δείξει διαφορετικά αποτελέσματα ως προς τις συγκεντρώσεις των επιπέδων κορτιζόλης σε άτομα με PTSD σε μια περίοδο 24 ωρών. Αυτά αναφέρονται είτε σε χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης, είτε σε υψηλότερα, είτε σε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ατόμων με

PTSD και υγιών. Αυτά τα ευρήματα θέτουν το ερώτημα αν τα επίπεδα κορτιζόλης είναι σημαντικά για την παθοφυσιολογία της διαταραχής (Yehuda, 2006).

Όσο αφορά τα χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης. Οι Meewisse, Reitsma, De Vries, Gersons και Olf (2007) συνέκριναν τα επίπεδα κορτιζόλης σε ενήλικες με PTSD και ενήλικες οι οποίοι δεν παρουσίαζαν κάποια ψυχιατρική διαταραχή μέσα από συστηματική μετανάλυση της βιβλιογραφίας και βρήκαν ότι τα 828 άτομα της ομάδας με PTSD και τα 800 άτομα της ομάδας ελέγχου δεν διέφεραν στα επίπεδα κορτιζόλης που παρουσίαζαν. Μετρήσεις έγιναν και εντός υποομάδων, όπως είναι το φύλο (10 μελέτες περιελάμβαναν μόνο αρσενικά άτομα και 4 μόνο θηλυκά), ο τύπος του τραύματος (βετεράνοι πολέμου, θύματα σεξουαλικής ή σωματικής κακοποίησης, πρόσφυγες), τα χρόνια που έχουν παρέλθει από το τραυματικό γεγονός, η έκθεση σε κάποιο τραυματικό γεγονός των ομάδων ελέγχου, τα συνυπάρχοντα συμπτώματα κατάθλιψης και τέλος το έτος της δημοσίευσης για να αξιολογήσει αν οι τυχόν βελτιώσεις της μεθοδολογίας θα μπορούσαν να ενισχύσουν τις αντιθέσεις μεταξύ των ομάδων. Στη μελέτη των υποομάδων φάνηκε ότι τα επίπεδα ήταν χαμηλότερα σε άτομα με PTSD σε σχέση με εκείνα της ομάδας ελέγχου που δεν είχαν βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός. Χαμηλότερα επίσης επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα βρέθηκαν σε άτομα με PTSD όταν συμπεριλήφθηκαν γυναίκες που είχαν υπάρξει θύματα σεξουαλικής κακοποίησης. Συμπερασματικά η παραπάνω έρευνα έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης παρουσιάζονται κάτω από ορισμένες συνθήκες.

Όμως τα αποτελέσματα των περιφερειακών επιπέδων κορτιζόλης στη διαταραχή μετατραυματικού στρες είναι ποικίλα. Οι Baker, Ekhtor, Kasckow, Dashevsky, Horn, Bednarik και Geracioti (2005) μέτρησαν τις συγκεντρώσεις κορτιζόλης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (το οποίο αντικατοπτρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών) σε ασθενείς με PTSD και χωρίς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών ήταν υψηλότερες από την ομάδα ελέγχου. Ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο πλάσμα ή στο περιφερειακό νευρικό σύστημα. Η μελέτη των Steudte, Kolassa, Stalder, Pfeiffer, Kirschbaum και Elbert (2011) χρησιμοποίησε μια νέα μέθοδο η οποία μετρά τα επίπεδα κορτιζόλης από τα μαλλιά της κεφαλής σε άτομα

με PTSD. Αυτό που βρήκε ήταν ότι τα δείγματα από τα μαλλιά των συμμετεχόντων με PTSD περιείχαν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης από εκείνα των ατόμων της ομάδας ελέγχου που είχαν βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν PTSD. Επίσης φάνηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ σωρευτικής έκθεσης σε στρεσογόνους παράγοντες και των συγκεντρώσεων κορτιζόλης στα μαλλιά. Συμπερασματικά τα παρόντα δεδομένα δείχνουν ότι η PTSD σε σοβαρά τραυματισμένα άτομα που έχουν βιώσει το τελευταίο τραυματικό γεγονός σχετικά πρόσφατα και εξακολουθούν να ζουν κάτω από μη ασφαλείς συνθήκες μπορεί να σχετίζεται με υπερκορτιζολαιμία.

Ενίσχυση στα παραπάνω αποτελέσματα δίνει και η μελέτη του Luo και των συνεργατών του (2012) που έγινε σε ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν PTSD μετά από το σεισμό του Wenchuan το 2008 στην Κίνα. Αυτά τα άτομα συγκρίθηκαν με δυο ομάδες, μια ομάδα ατόμων που βίωσε τον σεισμό ως τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξε PTSD και μια ομάδα ελέγχου που δεν επηρεάστηκε από τον σεισμό. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την ίδια μέθοδο με τους Steudte και συν. (2011) και βρήκαν ότι τα επίπεδα της κορτιζόλης στην ομάδα με τη διαταραχή ήταν αυξημένα σε σχέση με άτομα που δεν ανέπτυξαν τη διαταραχή που υποδηλώνει αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης ως απόκριση στο στρες. Ωστόσο οι συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου όπου βρέθηκε ότι η ομάδα που δεν ανέπτυξε PTSD παρουσίασε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης από την PTSD ομάδα ανάμεσα στον 2^ο και 4^ο, καθώς και μεταξύ του 5^{ου} και 7^{ου} μήνα μετά το τραυματικό γεγονός. Το εύρημα αυτό σύμφωνα με τους ερευνητές υποδηλώνει ότι υπήρχαν διαφορετικά συστήματα απόκρισης του άξονα HPA μεταξύ των δυο ομάδων, όπου η αύξηση της κορτιζόλης στην ομάδα που δεν ανέπτυξε PTSD μπορεί να λειτουργεί προστατευτικά.

Μια ακόμα μελέτη των Steudte, Kirschbaum, Gao, Alexander, Schönfeld, Hoyer και Stalder (2013) εξέτασε τα επίπεδα κορτιζόλης μετρώντας τα επίπεδα κορτιζόλης τόσο από τα μαλλιά όσο και από δείγμα σιέλου σε τρεις ομάδες ατόμων. Σε ασθενείς με PTSD, σε ασθενείς που είχαν βιώσει κάποιο τραύμα αλλά δεν ανέπτυξαν PTSD και σε μη τραυματισμένα- υγιή άτομα. Οι ασθενείς με την διαταραχή και τα άτομα που είχαν βιώσει κάποιο τραύμα παρουσίασαν

χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σε σχέση με τα υγιή άτομα. Μάλιστα οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης που λήφθηκαν από τα μαλλιά βρέθηκαν να σχετίζονται αρνητικά με τη βαρύτητα του τραυματικού γεγονότος, τον αριθμό των διαφορετικών τραυματικών γεγονότων ζωής, τη συχνότητά τους και το χρονικό διάστημα από τη στιγμή που συνέβη.

Η επόμενη μελέτη εξέτασε τα επίπεδα 6 διαφορετικών ορμονών του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) καθώς και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς (HPT) σε ασθενείς με χρόνια PTSD και υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα των ορμονών στο πλάσμα που αξιολογήθηκαν ήταν η κορτιζόλη, η δεϋδροξυεπιανδροστερόνη (DHEA), η θειική δεϋδροξυεπιανδροστερόνη (DHEA-S), η προλακτίνη, η θυρεοτροπίνη / θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) και η ελεύθερη θυροξίνη (fT4). Όλες οι παραπάνω ορμόνες αποτελούν συστατικά της λειτουργίας του άξονα HPA και έχει φανεί ότι μεταβάλλονται στην PTSD. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης, προλακτίνης και TSH στο πλάσμα σε σύγκριση με την υγιή ομάδα. Τέλος οι ερευνητές εξέτασαν και τη σχέση μεταξύ των ορμονών αυτών με την βαρύτητα των συμπτωμάτων, όπου φάνηκε ότι η βαρύτητα των συμπτωμάτων στην PTSD σχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της κορτιζόλης (Olf, Güzelcan, de Vries, Assies & Gersons, 2006).

Ταυτόχρονα αρκετοί οδοί του εγκεφάλου επηρεάζουν την δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Πιο συγκεκριμένα νευρώνες του ιπποκάμπου και του προμετωπιαίου φλοιού αναστέλλουν ενώ οι νευρώνες της αμυγδαλής και οι αμινεργικοί διεγείρουν του νευρώνες που παράγουν CRH στον οπίσθιο κοιλιακό πυρήνα (ventral posterior nucleus, VPN). Επιπλέον παρατεταμένη έκθεση στα γλυκοκορτικοειδή έχει αρνητικές επιπτώσεις στους νευρώνες του ιπποκάμπου, όπως η μείωση των δενδριτικών διακλαδώσεων, η απώλεια δενδριτικών ακανθών και διαταραχή της νευρογένεσης (Sherin & Nemeroff, 2011).

3.1.1 Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Θυρεοειδή και PTSD

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυση-θυρεοειδής (HPT) εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού και σε άλλες ομοιοστατικές λειτουργίες, όπως στον έλεγχο του

επίπεδου των ορμονών του θυρεοειδούς στο αίμα. Επειδή είναι γνωστό ότι το ψυχικό τραύμα μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες του θυρεοειδούς, ένας πιθανός ρόλος του άξονα HPT στα σύνδρομα που σχετίζονται με το στρες έχει δημιουργήσει υποθέσεις στην έρευνα το τελευταίο διάστημα (Sherin & Nemeroff, 2011). Η συσχέτιση μεταξύ PTSD και της λειτουργίας του θυρεοειδούς έχει μακρά ιστορία και η αρχική κλινική περιγραφή του υπερθυρεοειδισμού δόθηκε από τον Parry το 1825. Εκείνος περιέγραψε την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου σε μια γυναίκα, 4 μήνες μετά από μια τρομακτική εμπειρία κατά την οποία τυχαία έπεσε από τις σκάλες ενώ ήταν σε αναπηρική καρέκλα. Η έρευνα στη συνέχεια ήρθε για να επιβεβαιώσει την παρατήρηση ότι οι περισσότεροι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό αναφέρουν στο ιστορικό τους ένα σημαντικό τραυματικό γεγονός σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει μεταβολές στην έκκριση ορμονών του θυρεοειδούς σε απόκριση σε μια ποικιλία από ψυχολογικά στρεσογόνες καταστάσεις. Ο άξονας HPT εκκρίνει την υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη θυρεοεκλυτίνη (TRH), η οποία διεγείρει την έκκριση της θυρεοτροπίνης (TSH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και η οποία με τη σειρά της διεγείρει το θυρεοειδή αδένος προς την απελευθέρωση θυροξίνης (T4), η οποία αποτελεί τον πρωταρχικό παράγοντα που ασκεί επιρροή στο σύστημα του θυρεοειδούς. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι ένας από τους παράγοντες που φαίνεται να είναι ικανός να αυξήσει τη μετατροπή της T4 σε T3 είναι η ανύψωση των περιφερειακών επιπέδων κατεχολαμινών, μια κατάσταση που είναι γνωστό ότι είναι παρούσα στη PTSD διαταραχή (Wang, 2006).

Ο Prange (1999) διατύπωσε δυο υποθέσεις για την αλληλεπίδραση της PTSD με τον άξονα του θυρεοειδούς. Αρχικά ανέφερε ότι υπό ορισμένες συνθήκες σοβαρού και παρατεταμένου στρες, ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς μπορεί να ενεργοποιηθεί με τέτοιο τρόπο ώστε η αυξημένη έκκριση της T3 τροφοδοτεί ορισμένες δομές του εγκεφάλου, συμβάλλοντας έτσι σε επιπλέον ενεργοποίηση και ως εκ τούτου στη διατήρηση της διέγερσης. Μια άλλη εξήγηση προτάθηκε πολλά χρόνια πριν και βασιζόταν στην υπόθεση ότι ο θυρεοειδής αδένος μπορεί να ρυθμίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα υπό συνθήκες σοβαρού και παρατεταμένου

στρες, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα να «ελέγχει» τον θυρεοειδή αδένα ή άλλα στοιχεία του άξονα του θυρεοειδούς.

Προς ενίσχυση των παραπάνω στη μελέτη των Wang και Mason (1999) βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα της T3 ορμόνης σε βετεράνους του Β΄ Παγκοσμίου πολέμου που είχαν PTSD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το να εντοπιστεί μια σημαντική αύξηση στην T3 σε ηλικιωμένο πληθυσμό όπου πολλοί έχουν σημαντικά ιατρικά προβλήματα και χρόνιες ασθένειες, είναι αρκετά εντυπωσιακό επειδή η T3 τείνει να μειώνεται με την ηλικία. Αυτό το εύρημα είναι επίσης σημαντικό καθώς αναπαράγει διαπιστώσεις προηγούμενων ερευνών σε παρόμοιο πληθυσμό. Παράλληλα η καταστολή ή η ενεργοποίηση του συστήματος του θυρεοειδούς μπορεί να επηρεαστεί από τη διαφορά στις προσαρμοστικές αντιδράσεις του ατόμου σε τραυματικά γεγονότα και κατά συνέπεια από τους περιβαλλοντικούς περιορισμούς. Οι παραπάνω παράγοντες είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη με κριτική σκέψη καθώς τα δεδομένα δεν δείχνουν πως όλοι οι ασθενείς που έχουν PTSD έχουν και αυξημένα επίπεδα T3.

Με βάση τα παραπάνω ο Friedman και οι συνεργάτες του (2005) διερεύνησαν τις επιδράσεις της PTSD σε ένα δείγμα γυναικών θυμάτων παιδικής σεξουαλικής κακοποίησης σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή με την μελέτη των Wang και Mason (1999). Φάνηκε επομένως ότι οι δείκτες των ορμονών του θυρεοειδούς σε γυναίκες με υπάρχουσα PTSD διαφέρουν σημαντικά από την ομάδα ελέγχου. Επίσης τα κύρια ευρήματα ήταν οι σημαντικές αυξήσεις της T3 και η μέτρια μείωση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης.

3.2 Νευροχημικοί παράγοντες

Στο επίκεντρο των νευροχημικών χαρακτηριστικών της PTSD περιλαμβάνεται η μη φυσιολογική ρύθμιση των κατεχολαμινών, της σεροτονίνης, των αμινοξέων (γ-αμινοβουτυρικό οξύ, GABA), των πεπτιδίων (Νευροπεπτίδιο Υ ή NPY) και νευροδιαβιβαστών που ανήκουν στην κατηγορία των οπιοειδών. Κάθε ένα από τα παραπάνω βρέθηκε στα εγκεφαλικά κυκλώματα που ρυθμίζουν το στρες και ολοκληρώνουν τις αποκρίσεις στα στρεσογόνα ερεθίσματα (Sherin & Nemeroff, 2011). Πολυάριθμες μελέτες έχουν ενισχύσει τις αποδείξεις που αφορούν την

υπεραντιδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην PTSD (Pitman et al., 2012).

3.2.1 Κατεχολαμίνες

Οι κατεχολαμίνες αποτελούν μια οικογένεια νευροδιαβιβαστών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η ντοπαμίνη (DA) και η νορεπινεφρίνη (NE) οι οποίες συντίθενται με αφετηρία το αμινοξύ τυροσίνη. Αυξημένη απέκκριση ντοπαμίνης και του μεταβολίτη της στα ούρα έχει βρεθεί σε ασθενείς με PTSD. Επιπλέον η ντοπαμίνη στο μεσομεταιχμιακό σύστημα έχει εμπλακεί στη δημιουργία εξαρτημένου φόβου. Η νορεπινεφρίνη από την άλλη είναι ένας από τους κύριους μεσολαβητές στις αυτόνομες αντιδράσεις στο στρες μέσω κεντρικών και περιφερειακών μηχανισμών (Sherin & Nemeroff, 2011).

Οι παραπάνω ουσίες παίζουν ένα κρίσιμο ρόλο στην απόκριση στο στρες. Η νορεπινεφρίνη απελευθερώνεται τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο σώμα και έχει διάφορες λειτουργίες που είναι κρίσιμης σημασίας για την επιβίωση. Η νορεπινεφρίνη οξύνει τις αισθήσεις, βοηθάει στην εστίαση της προσοχής, αυξάνει τα επίπεδα του φόβου, επιταχύνει τον καρδιακό ρυθμό, αυξάνει την αρτηριακή πίεση και σε γενικές γραμμές προετοιμάζει το οργανισμό «για το χειρότερο». Το σύστημα της νορεπινεφρίνης είναι σαν ένας «συναγερμός» που προειδοποιεί όλες τις περιοχές του εγκεφάλου ταυτόχρονα (Bremner, 2005). Στην πλειονότητα της η νορεπινεφρίνη στο ΚΝΣ προέρχεται από περιοχές του υπομέλανα τύπου που προβάλλουν σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και εμπλέκονται στην αντίδραση σε στρεσογόνα ερεθίσματα. Τέτοιες περιοχές είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, η αμυγδαλή, ο υπόκαμπος, ο υποθάλαμος, η περιυδραγωγός φαιά ουσία και ο θάλαμος. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις για ένα κύκλωμα το οποίο συνδέει την αμυγδαλή και τον υποθάλαμο με τον υπομέλανα τόπο στο οποίο η CRH και η NE αλληλεπιδρούν για να αυξήσουν τον εξαρτημένο φόβο, να κωδικοποιήσουν τις συναισθηματικά φορτισμένες αναμνήσεις, να ενισχύσουν την διέγερση και την επαγρύπνηση και τέλος να ενσωματώσουν τις αποκρίσεις του ενδοκρινικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο στρες (Sherin & Nemeroff, 2011).

Μια πληθώρα μελετών καταδεικνύει δυσλειτουργία του νοραδρενεργικού συστήματος στη PTSD. Η απόκριση του νοραδρενεργικού συστήματος αυξάνει τις τραυματικές αναμνήσεις, τους ήχους και τις εικόνες που συνδέονται με το τραυματικό γεγονός στην εν λόγω διαταραχή. Μελέτες στα επίπεδα της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα και στα ούρα έδειξαν αυξημένα επίπεδα κατά την υπενθύμιση του τραυματικού γεγονότος. Επίσης χορήγηση φαρμάκων που διεγείρουν την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συμπτωματολογίας σε ασθενείς με PTSD (Bremner, 2005). Οι Young και Breslau (2004) εξέτασαν τα επίπεδα των κατεχολαμινών και της κορτιζόλης σε ένα δείγμα ατόμων με PTSD τα οποία συνέκριναν με μια ομάδα ελέγχου και με μια ομάδα η οποία είχε βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξε PTSD. Τα άτομα αυτά αξιολογούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα για μια περίοδο 10 ετών από την έκθεση στο τραύμα. Η ομάδα PTSD έδειξε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών (ντοπαμίνης, επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης) από την ομάδα ελέγχου. Τα άτομα που έχουν εκτεθεί σε τραυματικό γεγονός αλλά δεν έχουν αναπτύξει PTSD έδειξαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών στα ούρα από την ομάδα ελέγχου και την ομάδα με τη διαταραχή. Ωστόσο τα μέσα επίπεδα κορτιζόλης δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Αξίζει να σημειωθεί ότι το νοραδρενεργικό και ντοπαμινεργικό σύστημα εμπλέκονται στη διέγερση που είναι ένα από τα πιο συνήθη συμπτώματα της διαταραχής.

Η επόμενη μελέτη διερεύνησε επίσης τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 11 ανδρών με PTSD. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της σειριακής δειγματοληψίας για ένα διάστημα 6 ωρών και τα δείγματα συγκρίθηκαν με 8 υγιείς άνδρες. Οι συγκεντρώσεις της νορεπινεφρίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στους άνδρες με PTSD. Επιπλέον τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό συσχετίστηκαν θετικά με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της PTSD (Geracioti et al., 2001). Μια ακόμα μελέτη του Geracioti και των συνεργατών του (2008) αναζήτησε τις επιδράσεις της έκθεσης σε τραυματικά ερεθίσματα στα επίπεδα των ορμονών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ασθενείς που ανέπτυξαν PTSD μετά τη συμμετοχή τους σε μάχες. Τα επίπεδα νορεπινεφρίνης και CRH μετρήθηκαν πριν και κατά την έκθεση των ατόμων σε δυο ταινίες, μια που

παρουσιάζονταν τραυματικά γεγονότα μέσω οπτικοακουστικών εικόνων και μια που περιλάμβανε ουδέτερα ερεθίσματα. Αυτά που παρατηρήθηκαν ήταν αύξηση της νορεπινεφρίνης στο ENY ενώ για τις συγκεντρώσεις της CRF μείωση. Από αυτά τα δεδομένα φαίνεται ότι ψυχολογικά στρεσογόνα ερεθίσματα μπορούν να προκαλέσουν οξείες, μετρήσιμες αλλαγές στην νευροχημεία του ENY στο ανθρώπινο είδος.

Η PTSD συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών διαταραχών και χρόνιων ασθενειών. Στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων όπως καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση συμβάλει η αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Λόγω αυτών των δυσμενών αποτελεσμάτων για την υγεία οι Wingenfeld, Whooley, Neylan, Otte και Cohen (2015) διερεύνησαν την σχέση μεταξύ PTSD και των επιπέδων κατεχολαμινών και κορτιζόλης στα ούρα σε μεγάλο δείγμα ασθενών. Στη μελέτη συμμετείχαν 613 άτομα εκ των οποίων ένας αριθμός είχε PTSD την τρέχουσα περίοδο, κάποιοι είχαν αναπτύξει PTSD κάποια στιγμή στη ζωή και μια 3^η ομάδα η οποία δεν είχε παρουσιάσει ποτέ PTSD. Σε αυτά τα άτομα εξετάστηκαν τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, επινεφρίνης, ντοπαμίνης και κορτιζόλης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με τρέχουσα PTSD είχαν τις υψηλότερες τιμές νορεπινεφρίνης σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν ποτέ αναπτύξει PTSD. Διαφορές όμως δεν φάνηκαν μεταξύ της ομάδας αυτής και της ομάδας που δεν εμφάνιζε PTSD τη στιγμή της έρευνας. Οι ασθενείς με PTSD παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν ποτέ PTSD. Επίσης οι συμμετέχοντες που δεν είχαν ποτέ PTSD έδειξαν τα χαμηλότερα επίπεδα νορεπινεφρίνης και τις υψηλότερες τιμές κορτιζόλης. Συμπερασματικά οι ερευνητές τονίζουν ότι η PTSD σχετίζεται με ένα αξιοσημείωτα αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο που εξαρτάται από την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Η παρακάτω τυχαιοποιημένη μελέτη του Hoge και των συνεργατών του (2012) χρησιμοποίησε δυο ερευνητικές ομάδες, η μια έλαβε μια δόση από 40mg προπρανολόλη (propranolol) και η άλλη ένα εικονικό φάρμακο βραχείας δράσης (placebo). Η προπρανολόλη είναι ένας ανταγωνιστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων

και δρα αμβλύνοντας τα συμπτώματα που προκαλούνται από το τραυματικό γεγονός. Τα συμπτώματα της PTSD αξιολογήθηκαν, καθώς επίσης προβλήθηκε στους συμμετέχοντες μέσω απεικόνισης ένα τραυματικό γεγονός (μέθοδος αυτοέκθεσης). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες που είχαν λάβει το φάρμακο στην ψυχομετρική αξιολόγηση έδειξαν σημαντικά χαμηλότερη αντιδραστικότητα κατά την έκθεση στο τραυματικό γεγονός σε σχέση με την ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Οι Brunet, Orr, Tremblay, Robertson, Nader και Pitman (2008) χρησιμοποίησαν και εκείνοι δυο ομάδες ασθενών με PTSD όπου η μια έλαβε μονοήμερη δόση προπρανολόλης και η άλλη εικονικό φάρμακο. Έπειτα κατά την νοητική απεικόνιση του τραυματικού γεγονότος μετρήθηκαν οι εξής παράμετροι: καρδιακός ρυθμός, αγωγιμότητα του δέρματος, και το συνοφρύωμα μυών αριστερών μυών του προσώπου μέσω ηλεκτρομυογραφήματος. Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή με την προηγούμενη έρευνα και έδειξαν σημαντικά μικρότερες φυσιολογικές αντιδράσεις στα άτομα που πριν την νοητική απεικόνιση του τραυματικού γεγονότος είχαν λάβει δόση προπρανολόλης.

Οι επιδράσεις της νορεπινεφρίνης προκαλούνται μέσω των μετασυναπτικών υποδοχέων α_1 , β_1 και β_2 ενώ ένας ακόμη ενεργοποιημένος υποδοχέας ο α_2 χρησιμεύει ως προσυναπτικός αυτοϋποδοχέας αναστέλλοντας την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης (Sherin & Nemeroff, 2011). Η χορήγηση φαρμάκων, όπως η προπρανολόλη, έχει αποδειχθεί πολύ σημαντική για την αντιμετώπιση του ψυχολογικού τραύματος. Επίσης είναι σημαντικό να αναφερθεί η υπόθεση που έχει ειπωθεί, ότι τα υψηλά επίπεδα ορμονών του στρες όπως η επινεφρίνη επηρεάζονται από το τραυματικό γεγονός, ενισχύουν την παγίωση της μνήμης και έτσι υποστηρίζουν την ανάπτυξη των διεισδυτικών συμπτωμάτων αναβίωσης του τραυματικού γεγονότος στην PTSD τα οποία είναι αποτέλεσμα εξαρτημένης μάθησης.

3.2.2 Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη (5-HT) είναι ένας μονοαμινικός νευροδιαβιβαστής που συντίθεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Οι νευρώνες που περιέχουν 5-HT προβάλλουν από τους ραχιαίους και έσω πυρήνες της ραφής στο στέλεχος του

εγκεφάλου και σε πολλές περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένων της αμυγδαλής, των πυρήνων του ραβδωτού σώματος, του υποκάμπου, του υποθαλάμου και του προμετωπιαίου φλοιού. Η σεροτονίνη έχει ενοχοποιηθεί για τη ρύθμιση των συναισθημάτων και τις αποκρίσεις στο στρες καθώς επίσης φαίνεται να εμπλέκεται στη μεσολάβηση των συμπτωμάτων της PTSD συμπεριλαμβανομένων και συμπεριφορών όπως παρορμητικότητα, εχθρότητα, επιθετικότητα, κατάθλιψη και τάσεις αυτοκτονίας. Συμμετέχει επίσης στη διαμόρφωση του κινδύνου εμφάνισης των συμπτωμάτων της διαταραχής. Παρόλο που οι μηχανισμοί δεν είναι απολύτως σαφείς, οι επιπτώσεις της 5-HT στις αποκρίσεις σε συναισθηματικά φορτισμένα και αγχογόνα ερεθίσματα ποικίλλουν ανάλογα με την ένταση του ερεθίσματος, την περιοχή του εγκεφάλου και το είδος του υποδοχέα. Πιστεύεται ότι οι νευρώνες των ραχιαίων πυρήνων της ραφής μεσολαβούν αγχογόνες επιδράσεις μέσω των συνδέσεων των υποδοχέων 5-HT₂ με την αμυγδαλή και τον υποκάμπο. Επίσης τα μεσαία τμήματα των πυρήνων της ραφής πιστεύεται ότι έχουν αγχολυτικές επιπτώσεις και διευκολύνουν την εξαφάνιση και την καταστολή των μαθημένων συμπεριφορών μέσω των υποδοχέων 5-HT_{1A} (Pitman et al., 2012. Sherin & Nemeroff, 2011).

Η αμυγδαλή αποτελεί το βασικό μέρος στον εγκέφαλο όπου η δυσλειτουργία του μεταφορέα (5-HTT) της σεροτονίνης μπορεί να τροποποιήσει την αντίδραση στο στρες. Οι ερευνητές έχουν υποθέσει ότι ανεπαρκής λειτουργία αυτού του μεταφορέα εντός νευρώνων της αμυγδαλής μπορεί να αποτελεί σημαντικό μηχανισμό στην παθοφυσιολογία της PTSD. Στοιχεία διαφόρων ερευνών υποδηλώνουν ένα μοντέλο βάσει του οποίου η μεταβολή της λειτουργίας του 5-HTT μεταφορέα σεροτονίνης επηρεάζει τη δραστηριότητα της αμυγδαλής η οποία με τη σειρά της ενισχύει την απόκτηση του εξαρτημένου φόβου το οποίο με τη σειρά του ενισχύει την ευαλωτότητα στην PTSD. Στην έρευνά τους οι Murrough και συν. (2011) υπέθεσαν ότι οι ασθενείς με PTSD θα παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση 5-HTT στην αμυγδαλή όταν συγκριθούν με υγιή άτομα μέσω της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων. Τα ευρήματά τους επιβεβαίωσαν την παραπάνω υπόθεση, καθώς φάνηκε ασυνήθιστα μειωμένη έκφραση του 5-HTT στους ασθενείς με PTSD σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Επιπλέον η δραστηριότητα της

αμυγδαλής σχετίστηκε αρνητικά με τα καταθλιπτικά και αγχωτικά συμπτώματα των συμμετεχόντων.

Παρόμοια αποτελέσματα βρήκε και η μελέτη του Xie και των συνεργατών του (2009) που εξέτασαν τις επιπτώσεις των τραυματικών γεγονότων κατά την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή, του πολυμορφισμού του γονιδίου (SLC6A4) του μεταφορέα σεροτονίνης (5-HTTLPR) και την αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος στην ανάπτυξη της PTSD. Υπάρχουν στοιχεία ότι ένα από τα αλληλόμορφα του μεταφορέα σεροτονίνης είναι συνδεδεμένο με μια πολυμορφική περιοχή (5-HTTLPR) που σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στο άγχος και την κατάθλιψη όταν ένα άτομο έχει εκτεθεί σε στρεσογόνα γεγονότα ζωής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο οι αντιξοότητες στην παιδική ηλικία όσο και την ενήλικη ζωή προέβλεψαν την ανάπτυξη PTSD. Παρά το γεγονός ότι ο πολυμορφισμός 5-HTTLPR από μόνος του δεν προέβλεψε την εμφάνιση της διαταραχής, αποτελεί κίνδυνο για την εμφάνισή της σε αυτά τα άτομα.

Με βάση τα παραπάνω η περιοχή 5-HTTLPR είναι γενετικά υποψήφια στη διαμόρφωση συναισθηματικών αποκρίσεων σε τραυματικά γεγονότα και ως εκ τούτου μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της PTSD. Οι Hans και συν. (2009) εξέτασαν τις επιπτώσεις του πολυμορφισμού του μεταφορέα σεροτονίνης που συνδέεται με την 5-HTTLPR περιοχή στην PTSD αλλά και την αλληλεπίδραση του υπεύθυνου γονιδίου με το περιβάλλον (τραυματικά γεγονότα ζωής). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πιθανότητα ανάπτυξης PTSD σε φορείς του εν λόγω αλληλόμορφου ήταν 3,3 φορές μεγαλύτερη. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η PTSD μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γονότυπου και έκθεσης σε τραυματικό συμβάν.

Μια παλιότερη μελέτη υπέθεσε ότι η χαμηλή έκφραση του 5-HTTLPR θα αυξήσει τον κίνδυνο PTSD και μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής μόνο κάτω από ακραίες στρεσογόνες περιβαλλοντικές καταστάσεις με παράλληλη χαμηλή κοινωνική υποστήριξη. Οι ερευνητές επέλεξαν ένα τυχαίο δείγμα ενηλίκων 6-9 μήνες μετά την έκθεσή τους στον τυφώνα του 2004. Η αξιολόγηση έγινε με βάση πληροφορίες που σχετίζονταν με την έκθεση στο τυφώνα, την κοινωνική υποστήριξη και την ανάπτυξη μετά το τυφώνα PTSD και μείζον καταθλιπτικής

διαταραχής. Τέλος έγινε συλλογή δείγματος DNA για να διαπιστωθεί αν οι αντιδράσεις στα στρεσογόνα γεγονότα επηρεάζονται από γενετικά χαρακτηριστικά. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν της αρχική υπόθεση, καθώς η χαμηλή έκφραση 5-HTTLPR συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PTSD και καταθλιπτικής διαταραχής μετά τον τυφώνα. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν μόνο υπό συνθήκες υψηλού βαθμού έκθεσης στο συμβάν και χαμηλής κοινωνικής υποστήριξης (Kilpatrick et al., 2007) .

Στο σύνολό τους τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μεταβολή στα επίπεδα της 5-HT μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη των συμπτωμάτων PTSD. Αν και οι μηχανισμοί δεν είναι σαφείς τα συμπτώματα αυτά φαίνεται να περιλαμβάνουν την αυξημένη επαγρύπνηση, τις ενισχυμένες φοβικές αντιδράσεις και την παρείσφρηση τραυματικών μνημών.

3.2.3 Αμινοξέα

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου. Ο GABA έχει βρεθεί ότι αμβλύνει τις συμπεριφορικές και φυσιολογικές αποκρίσεις στο στρες. Αυτό συμβαίνει εν μέρει μέσω της αναστολής των κυκλωμάτων CRH/NE που εμπλέκονται στη διαμεσολάβηση των αποκρίσεων στο στρες και το φόβο. Οι επιδράσεις αυτού του νευροδιαβιβαστή ασκούνται μέσω των GABA-A υποδοχέων, οι οποίοι από κοινού με τους βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς ενισχύουν τα ανασταλτικά αποτελέσματα του GABA στη μετασυναπτική περιοχή. Από την άλλη το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο. Μεταξύ ενός πλήθους υποτύπων υποδοχέων το γλουταμινικό οξύ προσδένεται στους NMDA υποδοχείς που εντοπίζονται σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Το σύστημα των NMDA υποδοχέων έχει συσχετιστεί με τη μάθηση και τη μνήμη συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην παγίωση των αναμνήσεων που παρατηρούμε στην PTSD (Sherin & Nemeroff, 2011).

Η Vaiva και οι συνεργάτες της (2004) με βάση το γεγονός ότι ο GABA σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα άγχους, κατάθλιψης και τα προβλήματα ύπνου υπέθεσαν ότι άτομα με χαμηλά επίπεδα GABA στο αίμα μπορεί να είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη PTSD ως επακόλουθο της έκθεσης σε κάποιο τραυματικό

γεγονός. Για αυτόν το σκοπό εξέτασαν τα επίπεδα του GABA στο αίμα και την εμφάνιση PTSD σε ένα πληθυσμό θυμάτων από τροχαία ατυχήματα. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν την υπόθεση, βρίσκοντας σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή στην ομάδα όπου τα άτομα ανέπτυξαν PTSD σε σχέση με εκείνα που βίωσαν το τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν.

Σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα του GABA στο πλάσμα μετά από ένα τραυματικό γεγονός μπορεί να υποδηλώνουν ένα προγνωστικό δείκτη για την μετέπειτα ανάπτυξη PTSD. Επίσης δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει μεταβολές στο σύμπλεγμα του GABA-A υποδοχέα σε απόκριση σε ανεξέλεγκτους στρεσογόνους παράγοντες. Στη βάση αυτών των δεδομένων οι Geuze και συν. (2008) αξιολόγησαν τις διαφορές στο σύμπλεγμα υποδοχέα βενζοδιαζεπινών – GABA-A σε βετεράνους με και χωρίς PTSD με τη χρήση φλουμαζενίλης (ανταγωνιστής βενζοδιαζεπινών) και Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET). Η ερευνητές χρησιμοποίησαν δυο ομάδες, μια ομάδα βετεράνων που ανέπτυξαν PTSD και μια που δεν ανέπτυξαν ως ομάδα ελέγχου. Κάθε υποκείμενο έλαβε φλουμαζενίλη. Η έρευνα ανέδειξε μειωμένη δέσμευση της φλουμαζενίλης στους υποδοχείς ασθενών με PTSD. Αυτή η μείωση βρέθηκε σε όλες τις περιοχές του φλοιού, του υποκάμπου και του υποθαλάμου σε ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει μια πιθανή χαμηλότερη έκφραση του υποδοχέα GABA-A σε ασθενείς με PTSD.

Το παραπάνω αποτέλεσμα είναι σύμφωνο και με μια παλαιότερη μελέτη των Bremner, Innis, Southwick, Staib, Zoghbi και Charney (2000) που μέτρησαν τα επίπεδα πρόσδεσης των βενζοδιαζεπινικών υποδοχέων σε ασθενείς με μετατραυματική διαταραχή σε σύγκριση με υγιή υποκείμενα. Αυτό έγινε με τη βοήθεια της Υπολογιστικής Τομογραφίας Μονήρους Εκπομπής Φωτονίων (SPECT) και της ιομαζενίλης (Iomazenil), μιας ένωσης που προσδένεται με υψηλή συγγένεια στους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών. Η SPECT έδειξε ότι η δέσμευση της ιομαζενίλης σε ασθενείς με PTSD ήταν κατά 41% μικρότερη στον προμετωπιαίο φλοιό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο προμετωπιαίος λοβός μεσολαβεί αρκετές γνωσιακές και συμπεριφορικές λειτουργίες. Ο έσω προμετωπιαίος φλοιός έχει ενοχοποιηθεί στην PTSD λόγω της ύπαρξης

ανεσταλμένης γνωστικής λειτουργίας (που μπορεί να σχετίζεται και με τις παρεισφρητικές μνήμες), κοινωνικής και συναισθηματικής συμπεριφοράς.

4 Εγκεφαλικές δομές και PTSD

4.1.1 Ιππόκαμπος

Ο ιππόκαμπος είναι μια δομή του κροταφικού λοβού που είναι σημαντική για το σχηματισμό της μακροπρόθεσμης δηλωτικής μνήμης (μνήμης γεγονότων), στον έλεγχο των αποκρίσεων στο στρες και τον εξαρτημένο φόβο. Παράλληλα οι ερευνητές έχουν αναφέρει μειωμένο όγκο ιπποκάμπου σε άτομα με PTSD. Αρχικά υποστηρίχθηκε ότι ο εν λόγω μικρότερος όγκος του ιπποκάμπου ήταν απόδειξη ατροφίας. Αυτή η ερμηνεία της βιβλιογραφίας είναι σταθερά εδραιωμένη από την παρατήρηση ζώων που απέδειξε ότι το χρόνια στρες ή οι χρόνιες αυξήσεις των κυκλοφορούντων γλυκοκορτικοειδών προκαλούν δενδριτική ατροφία του ιπποκάμπου και μειωμένη νευρογένεση. Ανωμαλίες στην δομή του ιπποκάμπου έχουν παρατηρηθεί επίσης και σε άλλες ψυχιατρικές παθήσεις που σχετίζονται με το στρες (Sherin & Nemeroff, 2011. Zoladz & Diamond, 2013).

Την τελευταία δεκαετία ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει βρει μικρότερο όγκο ιπποκάμπου σε ασθενείς με PTSD σε σχέση με ομάδες ελέγχου. Επίσης σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν βρεθεί και ημισφαιρικές ασυμμετρίες με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση είτε στο αριστερό είτε το δεξί ημισφαίριο. Ο Smith (2005) για να διερευνήσει την παραπάνω πρόταση έκανε συστηματική ανασκόπηση μελετών στις οποίες εκτιμήθηκε ο όγκος του ιπποκάμπου μέσω μαγνητικής τομογραφίας σε ασθενείς που είχαν αναπτύξει PTSD. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές διαφορές όγκου και στα δυο ημισφαίρια. Κατά μέσο όρο οι ασθενείς με PTSD είχαν 6.9% μικρότερο αριστερό ιπποκάμπειο όγκο και 6.6% μικρότερο δεξιό σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτές οι διαφορές ήταν μικρότερες όταν συγκρίθηκαν ασθενείς με PTSD με άτομα από την ομάδα ελέγχου που είχαν εκτεθεί σε παρόμοια επίπεδα τραύματος αλλά δεν είχαν αναπτύξει PTSD. Επίσης οι διαφορές ήταν μεγαλύτερες κατά τη σύγκριση ασθενών με PTSD σε σχέση με άτομα από την ομάδα ελέγχου που δεν είχαν εκτεθεί σε σημαντικά επίπεδα τραύματος. Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν και οι Kitayama και συν. (2005) που διερεύνησαν τις επιπτώσεις της PTSD στην ανατομία του ιπποκάμπου. Μάλιστα τα ευρήματά τους έδειξαν μικρότερο όγκο τόσο στο δεξί όσο και το αριστερό ημισφαίριο.

Στη μελέτη των Rasic και συν. (2007) έγινε σύγκριση του όγκου των ιπποκάμπων σε ασθενείς με χρόνια PTSD και υγιή άτομα. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά μικρότερο όγκο δεξιού ιπποκάμπου σε ασθενείς με PTSD (κατά 13.5%). Επίσης ο αριστερός ιπποκάμπος ήταν και αυτός μικρότερος στους ίδιους ασθενείς αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Παράλληλα σε όλους τους ασθενείς ο αριστερός ιπποκάμπος ήταν μικρότερος από το δεξί και σε όλους τους υγιείς ο δεξιός ιπποκάμπος ήταν μεγαλύτερος από τον αριστερό. Τέτοια διαφορετικά αποτελέσματα αποτελούν πιθανόν μια συνέπεια της ετερογένειας μεταξύ των ομάδων και του μικρού δείγματος. Στη μελέτη τους οι Boppe και συν. (2008) επιδίωξαν να διερευνήσουν αν η απώλεια του όγκου του ιπποκάμπου στην PTSD είναι ομοιογενώς κατανεμημένη ή περιορίζεται σε ένα μόνο μέρος της δομής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ξανά μικρότερο ιπποκάμπειο όγκο σε ασθενείς με PTSD σε σχέση με τους υγιείς. Περαιτέρω αναλύσεις βρήκαν σημαντικά μικρότερο όγκο στον οπίσθιο ιπποκάμπο στους ίδιους ασθενείς ενώ παράλληλα δεν βρέθηκε καμία διαφορά στον όγκο του πρόσθιου ιπποκάμπου και του υποθέματος. Ο οπίσθιος ιπποκάμπος έχει συσχετιστεί με την αποθήκευση, την επεξεργασία και την ανάκτηση των χωροχρονικών αναμνήσεων. Επομένως έλλειμμα σε αυτή την περιοχή μπορεί να αποτελεί ένδειξη δυσλειτουργίας που οδηγεί σε υπερβολικές μαθημένες φοβικές αντιδράσεις που παρατηρούνται στην PTSD.

Μια ακόμα ομάδα μελετητών σύγκρισε τον αριστερό, τον δεξί και το συνολικό όγκο του ιπποκάμπου μεταξύ τριών διαφορετικών ζευγαριών ατόμων. Οι ομάδες ήταν οι εξής: (1) ασθενείς με PTSD και άτομα υγιή που δεν έχουν εκτεθεί σε κάποιο τραυματικό γεγονός, (2) ασθενείς με PTSD και άτομα που έχουν εκτεθεί σε κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν την διαταραχή και (3) υγιή που δεν έχουν εκτεθεί σε κάποιο τραυματικό γεγονός και άτομα που έχουν εκτεθεί σε κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν τη διαταραχή. Ο όγκος του ιπποκάμπου ήταν μικρότερος στους ασθενείς που είχαν αναπτύξει PTSD σε σχέση με τα άτομα που είχαν εκτεθεί σε κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν PTSD και με τα υγιή άτομα που δεν είχαν εκτεθεί σε τραυματικό γεγονός. Πιο συγκεκριμένα ο δεξιός ιπποκάμπος ήταν πιο μικρός στους ασθενείς με PTSD σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν εκτεθεί σε τραύμα αλλά δεν είχαν διαγνωστεί με

τη διαταραχή. Επίσης βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη δεξιά ιπποκάμπεια ασυμμετρία σε ασθενείς με PTSD και σε υγιή άτομα που δεν έχουν εκτεθεί σε τραύμα αλλά όχι στα άτομα που έχουν εκτεθεί σε τραύμα και δεν διαγνώστηκαν με τη διαταραχή (Woon, Sood & Hedges, 2010).

Διαφορετικά αποτελέσματα βρήκε μια μελέτη που εξέτασε τον όγκο του ιπποκάμπου στη μια εβδομάδα και τους 6 μήνες μετά το τραυματικό γεγονός σε ασθενείς με PTSD. Η αξιολόγηση περιελάμβανε μαγνητική απεικόνιση του εγκεφάλου, ψυχομετρικά τεστ και δομημένες κλινικές συνεντεύξεις. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν έδειξαν διαφορές στον όγκο του ιπποκάμπου μεταξύ ατόμων που ανέπτυξαν PTSD και εκείνων που δεν ανέπτυξαν. Οι ερευνητές εξηγούν αυτό το αποτέλεσμα λέγοντας ότι δομικές βλάβες στον ιπποκάμπο μπορεί να προκύψουν μετά από έκθεση σε παρατεταμένα τραυματικά γεγονότα (π.χ. παιδική κακοποίηση). Επίσης είναι πιθανό να απαιτούνται περισσότεροι από έξι μήνες για να παρουσιαστεί διακριτή μείωση του ιπποκάμπου και αυτή μπορεί να επηρεάζεται από την κατάχρηση ουσιών που συμβαίνει συχνά σε αυτές τις ομάδες ασθενών (Bonne et al., 2001). Όπως παρατηρείται τα αποτελέσματα σχετικά με τον όγκο του ιπποκάμπου είναι ασυνεπή. Σε μελέτη που εξέτασε τις μακροπρόθεσμες αλλαγές στον όγκο του ιπποκάμπου σε ασθενείς με χρόνια PTSD μετά από αεροπορικό δυστύχημα το 1988 δεν ανιχνεύτηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και της υγιούς ομάδας ελέγχου. Οι ερευνητές αυτοί υποστηρίζουν ότι η μείωση του όγκου του ιπποκάμπου που βρίσκουν άλλες μελέτες δεν είναι απαραίτητα λόγω της PTSD. Μια άλλη αιτιολογία θα μπορούσε να είναι ότι μετά από 15 χρόνια από το τραυματικό συμβάν που έγινε η μελέτη οι αλλαγές του όγκου είτε έχουν αποκατασταθεί είτε δεν έχουν ακόμα αναπτυχθεί. Το ισχυρό ωστόσο σημείο της μελέτης ήταν ότι όλοι οι ασθενείς είχαν τραυματιστεί στο ίδιο περιστατικό, την ίδια μέρα και ως εκ τούτου είχαν το ίδιο χρονικό πλαίσιο για την προσαρμογή του εγκεφάλου (Jatzko et al., 2006).

Μια τοξική ουσία για τον ιπποκάμπο αποτελεί το αλκοόλ και μπορεί να προκαλέσει μείωση στον όγκο του. Ωστόσο η σχέση του όγκου του ιπποκάμπου και του αλκοολισμού στην PTSD παραμένει ασαφής. Με βάση τα παραπάνω οι Hedges και Woon (2010) διερεύνησαν την σχέση μεταξύ της PTSD, του ιπποκάμπειου όγκου

και της χρήσης αλκοόλ. Οι μεταναλύσεις που έγιναν οδήγησαν σε δυο κύρια συμπεράσματα. Ασθενείς με PTSD και χωρίς ιστορικό αλκοολισμού εμφανίζονταν να έχουν μικρότερο αριστερό και δεξί υποκάμπιο όγκο σε σύγκριση με την υγιή ομάδα ελέγχου. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει και τα αποτελέσματα των μελετών που συζητήθηκαν παραπάνω, ότι η PTSD συνδέεται με μικρότερο όγκο του υποκάμπου και αυτό το εύρημα είναι ανεξάρτητο από την κατάχρηση αλκοόλ. Αξίζει τα σημειωθεί ότι όταν ερευνήθηκαν οι συμμεταβλητές αλκοολισμός και PTSD τα αποτελέσματα έδειξαν περαιτέρω ελλείμματα στον όγκο του υποκάμπου.

Έρευνες έχουν δείξει ότι η φαρμακολογική θεραπεία της PTSD αυξάνει τον όγκο του υποκάμπου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μείωση του όγκου είναι μια επίκτητη και επομένως αναστρέψιμη ανωμαλία. Η έρευνα των Vermetten, Vythilingam, Southwick, Charney και Bremner (2003) μελέτησε τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της θεραπείας με παροξετίνη (επιλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης) στον όγκο του υποκάμπου και στη δηλωτική μνήμη σε ασθενείς με PTSD. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της διαταραχής με θετικές συνέπειες στη βελτίωση της δηλωτικής μνήμης και αύξηση του όγκου του υποκάμπου κατά 4,6%.

4.2 Αμυγδαλή

Η αμυγδαλή είναι μια μεταιχμιακή δομή που συμμετέχει στην επεξεργασία του συναισθήματος και είναι κρίσιμης σημασίας για την απόκτηση φοβογόνων αποκρίσεων. Παίζει λειτουργικό ρόλο στην απόκριση στο στρες και την συναισθηματική μάθηση με αποτέλεσμα να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της PTSD (Sherin & Nemeroff, 2011). Δεδομένου ότι τα άτομα με PTSD έχουν αυξημένα ποσοστά επαγρύπνησης σε πιθανές απειλές από το περιβάλλον και παρουσιάζουν σχετικά υψηλά ποσοστά απόκτησης εξαρτημένου φόβου στο εργαστήριο, πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει αυξημένη απόκριση της αμυγδαλής σε αυτή τη διαταραχή. Ένα επίσης σημαντικό εύρημα είναι ότι η αποκρισιμότητα της αμυγδαλής συνδέεται θετικά με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της PTSD (Shin, Rauch & Pitman, 2006).

Η αμυγδαλή συμμετέχει επίσης στο στρες που προκαλεί τη διαμόρφωση της μνήμης, η οποία εξαρτάται από την ταυτόχρονη ενεργοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στην αμυγδαλή. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι τα άτομα με PTSD μπορεί να εμφανίσουν ανώμαλη λειτουργία της αμυγδαλής, η οποία θα οδηγούσε σε μη φυσιολογική αντίδραση στο στρες και αυξημένη δραστηριότητά της που προκαλεί αύξηση των συναισθηματικά φορτισμένων αναμνήσεων. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει υπεραπόκριση της αμυγδαλής στην PTSD κατά την διάρκεια παρουσίασης τραυματικών σεναρίων και ερεθισμάτων (Zoladz & Diamond, 2013).

Σε μια μετανάλυση των δομικών αλλαγών που συμβαίνουν στον εγκέφαλο στην PTSD ο Karl και οι συνεργάτες του (2006) αποκάλυψαν σημαντικά μικρότερο όγκο της αμυγδαλής σε ασθενείς με PTSD σε σύγκριση με δυο ομάδες ελέγχου (ομάδα ατόμων που βίωσαν τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν PTSD και ομάδα που δεν έχει βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός). Παράλληλα έρευνες σε επίμυς εξετάζουν την αιτία που προκαλεί στην PTSD αλλαγές στο μέγεθος και στη δομή της αμυγδαλής επικεντρώνοντας το ενδιαφέρον τους στον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Οι Ding, Han και Shi (2010) προσπάθησαν να ποσοτικοποιήσουν το ποσοστό των αποπτωτικών κυττάρων και τη μορφολογική αλλαγή της υποκυττάριας δομής της αμυγδαλής σε επίμυς που είχαν βιώσει παρατεταμένο στρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια μορφολογική αλλαγή των κυττάρων της αμυγδαλής η οποία συνδέθηκε με αποπτωτικά χαρακτηριστικά.

Πέρα όμως του μειωμένου όγκου της αμυγδαλής ο Simmons και οι συνεργάτες του (2011) βρήκαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση αυτής σε ασθενείς με PTSD όταν εκείνοι έβλεπαν φοβισμένα πρόσωπα σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Τόσο η ομάδα PTSD όσο και εκείνη που είχε βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός έδειξαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση της αμυγδαλής όταν συγκρίθηκαν με υγιή άτομα. Μια ακόμη μελέτη χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική τομογραφία διερεύνησε την απόκριση της αμυγδαλής σε ασθενείς με οξεία PTSD κατά την προβολή χαρούμενων ή φοβισμένων προσώπων. Τα αποτελέσματα και πάλι έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της PTSD και των διαφορετικών

αποκρίσεων της αμυγδαλής κατά την προβολή των φοβισμένων ή χαρούμενων προσώπων (Armony, Corbo, Clément & Brunet, 2005).

Τέλος, σε μια ακόμη μελέτη ο Bryant και οι συνεργάτες του (2008) εξέτασαν τις αντιδράσεις του εγκεφάλου σε ασθενείς με PTSD σε απόκριση σε ουδέτερες και φοβισμένες εκφράσεις του προσώπου. Στη συνέχεια οι ασθενείς έλαβαν γνωστική συμπεριφορική θεραπεία (CBT) για οχτώ συνεδρίες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μειωμένη απόκριση στη CBT θεραπεία σχετίστηκε με αυξημένη αμφοτερόπλευρη ενεργοποίηση της αμυγδαλής και του κοιλιακού πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου. Αυτό το αποτέλεσμα βρέθηκε όταν οι ασθενείς έβλεπαν φοβισμένα πρόσωπα. Επομένως αν η αντίδραση της αμυγδαλής είναι υπερβολική κατά την επεξεργασία φοβογόνων ερεθισμάτων είναι δύσκολο και να ρυθμιστεί το άγχος που προκαλείται κατά τη διάρκεια της CBT.

4.3 Προμετωπιαίος φλοιός

Ο προμετωπιαίος φλοιός (PFC) σε αντίθεση με την αμυγδαλή συμμετέχει στις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της εκτελεστικής λειτουργίας, της μνήμης εργασίας, της προσοχής και της λήψης αποφάσεων. Καθώς επίσης και σε πολύπλοκες γνωστικές λειτουργίες όπως ο σχεδιασμός και η οργάνωση της συμπεριφοράς. Αμοιβαίες συνδέσεις μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και της αμυγδαλής επιτρέπουν την αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δυο περιοχών του εγκεφάλου. Ο προμετωπιαίος φλοιός δίνει την δυνατότητα αναστολής της απρόσφορης γνωστικής και συναισθηματικής απόκρισης που προκαλείται εν μέρει από την αμυγδαλή (Zoladz & Diamond, 2013). Από την άλλη η αμυγδαλή έχει συνδέσεις με τον προμετωπιαίο φλοιό ενώ παράλληλα είναι σημαντική για την καθοδήγηση της συμπεριφοράς χρησιμοποιώντας την μνήμη εργασίας. Ο PFC επιδρά στην αποφυγή της απόσπαση της προσοχής από ερεθίσματα και διευκολύνει την εκτέλεση αποτελεσματικής και οργανωμένης συμπεριφοράς. Αποτελεί ενδιαφέρουσα δομή για την PTSD γιατί μπορεί να ευθύνεται για τα ελλείμματα μνήμης στην εν λόγω διαταραχή.

Ο έσω προμετωπιαίος φλοιός (mPFC) περιλαμβάνει τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (anterior cingulate cortex) (ACC), την έλικα που βρίσκεται κάτω από

το προσαγωγίο / υπομεσολόβια έλικα (subcallosal cortex), και την έσω μετωπιαία έλικα (medial frontal gyrus). Ο έσω προμετωπιαίος φλοιός ασκεί ανασταλτικό έλεγχο στις αποκρίσεις στο άγχος και τη συναισθηματική αντιδραστικότητα εν μέρει, από τις συνδέσεις που έχει με την αμυγδαλή (Sherin & Nemeroff, 2011).

Λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου έχει δείξει δυσλειτουργικά πρότυπα ενεργοποίησης του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου σε άτομα με PTSD. Επιπλέον πολλές μελέτες έχουν βρει αποδείξεις που υποδεικνύουν μικρότερο όγκο του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου σε ασθενείς με την εν λόγω διαταραχή. Η μελέτη των Woodward, Kaloupek, Streeter, Martinez, Schaer και Eliez (2006) εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ της PTSD και του όγκου της ACC περιοχής σε βετεράνους από τον πόλεμο του Βιετνάμ και τον πόλεμο του Περσικού κόλπου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η PTSD σχετίστηκε με μικρότερο όγκο του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου. Ένα εύρημα, που σύμφωνα με τους ερευνητές είναι συνεπές με την υπολειτουργικότητα της περιοχής στην διαταραχή. Σε παρόμοια ευρήματα κατέληξαν και οι Kitayama, Quinn και Bremner (2006), οι οποίοι εξέτασαν τις δομικές αλλαγές της περιοχής ACC σε ασθενείς PTSD μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Τα αποτελέσματα της έρευνας ενίσχυσαν το συμπέρασμα ότι η περιοχή ACC έχει μικρότερο όγκο στους εν λόγω ασθενείς.

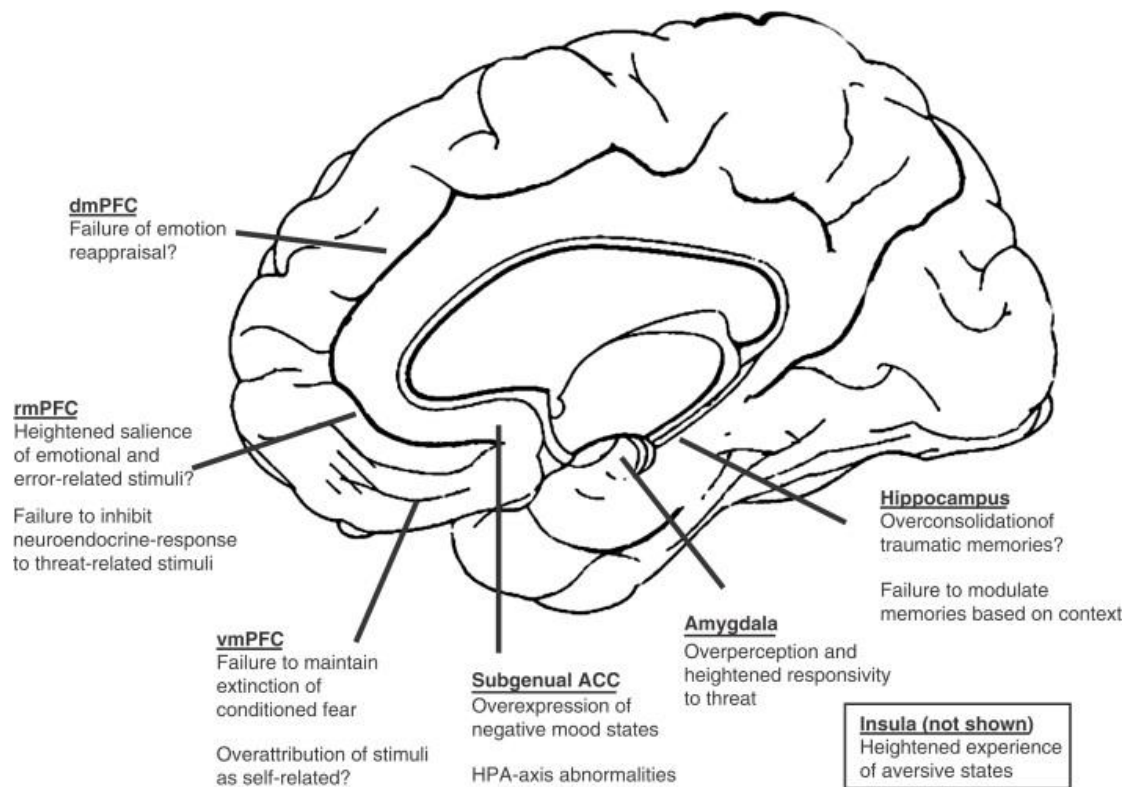
4.4 Αμυγδαλή και φλοιός

Πολλά στοιχεία λειτουργικής απεικόνισης έχουν δείξει ότι τα συμπτώματα της PTSD σχετίζονται επίσης με αυξημένη ενεργοποίηση της αμυγδαλής. Αυτές είναι και οι περιοχές που εμπλέκονται στην έναρξη και το συντονισμό των συναισθηματικών αντιδράσεων. Επιπλέον η PTSD έχει συσχετιστεί με μειωμένη ενεργοποίηση των προμετωπιαίων περιοχών που εμπλέκονται στη ρύθμιση του συναισθήματος. Τέτοιες περιοχές είναι ο κοιλιακός έσω προμετωπιαίος φλοιός και ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου.

Σύμφωνα με το μοντέλο του νευρωνικού κυκλώματος η έκθεση σε κάποιο τραυματικό γεγονός πυροδοτεί μια σειρά νευρωνικών αλλαγών που οδηγούν σε μια κατάσταση όπου η αμυγδαλή υπεραποκρίνεται στο τραύμα. Αυτή η υπεραπόκριση σύμφωνα με το μοντέλο σχετίζεται με τα συμπτώματα υπερδιέγερσης και συνεχούς

επαγρύπνησης που παρατηρούνται στην PTSD. Το μοντέλο προτείνει επίσης ότι αυτό συνδέεται με ανεπαρκή έλεγχο από πάνω προς τα κάτω από τον κοιλιακό έσω προμετωπιαίο φλοιό. Αυτό ενισχύει τη διατήρηση και διαιώνιση της υπεραποκρισιμότητας της αμυγδαλής. Επίσης μεσολαβεί στην εν τέλει αποτυχία καταστολής της προσοχής σε ερεθίσματα που σχετίζονται με το τραυματικό συμβάν (Liberzon & Sripatha, 2007). Η μειωμένη ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού σε συνδυασμό με την υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής θα μπορούσε να προάγει ενοχλητικές, με συναισθηματικό περιεχόμενο σκέψεις και αναμνήσεις που συχνά οι ασθενείς με PTSD αναβιώνουν. Αυτή η ανισορροπία μεταξύ των δυο περιοχών πιθανόν να οδηγήσει σε κυριαρχία της συμπεριφοράς από πιο «πρωτόγονες» περιοχές του εγκεφάλου όπως είναι η αμυγδαλή. Με αποτέλεσμα να δημιουργεί δυσλειτουργία σε διαδικασίες όπως η προσαρμογή, η ευελιξία στη συμπεριφορά και η γνωστική λειτουργία (Zoladz & Diamond, 2013).

Σκοπός της μελέτης της Stevens και των συνεργατών της (2013) ήταν να αποσαφηνίσει την δυσλειτουργία του παραπάνω κυκλώματος εξετάζοντας τις αποκρίσεις αυτών των περιοχών σε συναισθηματικά ερεθίσματα σε Αφροαμερικανές γυναίκες με ψυχικό τραύμα. Οι συμμετέχουσες είδαν τρομαγμένα και ουδέτερα πρόσωπα κατά τη διάρκεια λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ενεργοποίηση της δεξιάς αμυγδαλής σχετίστηκε θετικά με την βαρύτητα των υπερδιεγερτικών συμπτωμάτων της PTSD. Επίσης οι συμμετέχουσες στην ομάδα PTSD παρουσίασαν μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ της δεξιάς αμυγδαλής και του αριστερού έσω κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού. Συμπερασματικά στη διαταραχή PTSD παρατηρούνται διαφορές στο κύκλωμα αμυγδαλής-κοιλιακού-έσω προμετωπιαίου φλοιού που εμπλέκεται στην επεξεργασία των συναισθηματικών ερεθισμάτων.



Εικόνα 2: Συνολικά οι εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στη διαταραχή μετατραυματικού στρες (Πηγή: Liberzon & Sripatha, 2007).

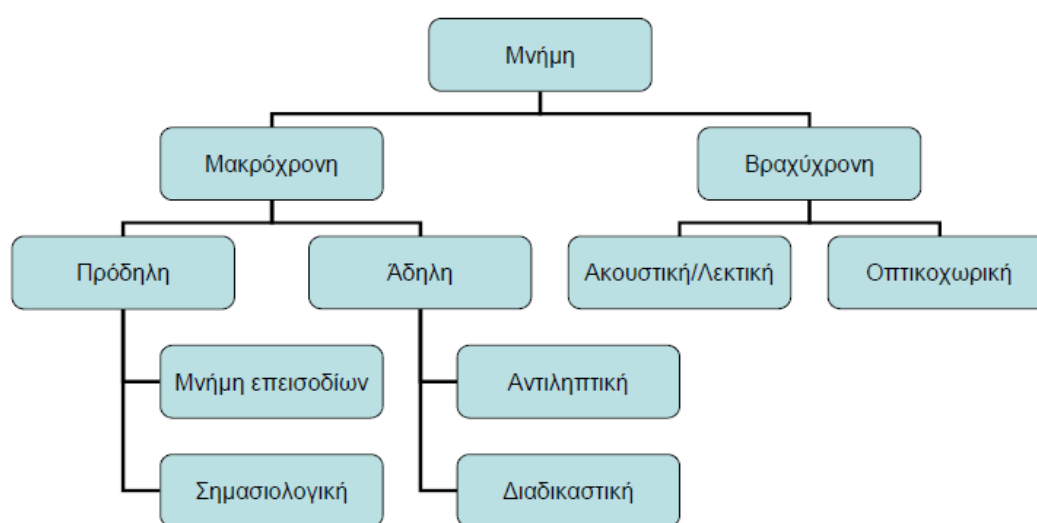
5 Εισαγωγή στη μάθηση και τη μνήμη

5.1 Λειτουργίες μάθησης και μνήμης

Στην ψυχολογία με τον όρο μνήμη εννοούνται «οι τρόποι με τους οποίους πληροφορίες που έχουμε επεξεργαστεί στο παρελθόν επηρεάζουν (ή μπορούν να επηρεάσουν) τη σκέψη μας και τη συμπεριφορά μας στο παρόν» (Πόθος & Οικονόμου, 2010, σελ.13). Οι συνιστώσες διεργασίες της μνήμης περιλαμβάνουν την κωδίκευση (encoding) που αφορά την πρόσληψη και την αρχική επεξεργασία των ερεθισμάτων, την καταγραφή και την αποθήκευσή τους. Την παγίωση (consolidation) που περιλαμβάνει την αποθήκευση των πληροφοριών με τη μορφή αναπαραστάσεων και τέλος την διεργασία της ανάκλησης (retrieval) που αφορά την ανάσυρση των αποθηκευμένων πληροφοριών. Επομένως η μνήμη είναι μια νοητική ικανότητα με την οποία αποθηκεύουμε, αναγνωρίζουμε, ανακαλούμε αλλά και αναπλάθουμε πληροφορίες. Από την άλλη η μάθηση είναι η απόκτηση νέων πληροφοριών. Επομένως μέσω της μνήμης αποθηκεύουμε και διατηρούμε δεδομένα της μάθησης. Για αυτό η σχέση μάθησης και μνήμης είναι πολύ στενή. Η μνήμη περιλαμβάνει πληροφορίες που αποθηκεύονται στον εγκέφαλό μας για περιόδους που διαρκούν μήνες ή και χρόνια και πληροφορίες που συγκρατούνται στην μνήμη για πολύ λίγο. Στο παραπάνω πλαίσιο η μνήμη αποτελείται από δύο διακριτές κατηγορίες, την βραχύχρονη και την μακρόχρονη μνήμη. Η βραχύχρονη μνήμη περιλαμβάνει την αισθητηριακή συγκράτηση των πληροφοριών και η μακρόχρονη την παγίωση και αποθήκευσή τους (Martin, 2012).

Πιο συγκεκριμένα η βραχύχρονη μνήμη συγκρατεί πληροφορίες για μερικά δευτερόλεπτα έως και λίγα λεπτά (για παράδειγμα η συγκράτηση ενός αριθμού τηλεφώνου από τη στιγμή που το βλέπουμε μέχρι να τον πληκτρολογήσουμε) ενώ η μακρόχρονη μνήμη διατηρεί πληροφορίες από δευτερόλεπτα έως και χρόνια. Επίσης η μακρόχρονη μνήμη είναι μια δομή μόνιμης αποθήκευσης πληροφοριών και αποτελεί την πηγή των περισσότερων πληροφοριών που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή ζωή. Όμως και η βραχύχρονη είναι και αυτή μια ιδιαίτερα σημαντική δομή, διότι εμπλέκεται στην χρήση των πληροφοριών που ανασύρουμε από την μακρόχρονη μνήμη μας (Πόθος & Οικονόμου, 2010).

Η μακρόχρονη μνήμη διακρίνεται σε δυο επιμέρους κατηγορίες την έκδηλη ή πρόδηλη ή δηλωτική (explicit, declarative) και την άδηλη μνήμη (non-declarative) (Εικόνα 3). Η έκδηλη μνήμη είναι: "Η ικανότητα ανάσυρσης πληροφοριών από την μακρόχρονη μνήμη βασισμένη στη χρήση συνειδητών αναμνήσεων" ενώ η άδηλη είναι "Η ικανότητα ανάσυρσης πληροφοριών από τη μακρόχρονη μνήμη που δεν εξαρτάται από συνειδητές αναμνήσεις."



Εικόνα 3: Κατηγοριοποίηση της μνήμης (πηγή από τις σημειώσεις του μαθήματος «Φυσιολογία Συμπεριφοράς II», Α. Καστελλάκης).

Επομένως η έκδηλη μνήμη αποκαλύπτεται όταν η επίδοση σε ένα έργο απαιτεί συνειδητή ανάμνηση προηγούμενων εμπειριών. Ενώ η άδηλη αποκαλύπτεται όταν η επίδοση σε ένα έργο είναι ευκολότερη έστω και αν υπάρχει απουσία συνειδητών αναμνήσεων. Η πρόδηλη μνήμη χωρίζεται σε δυο επιμέρους κατηγορίες, τη μνήμη επεισοδίων και τη σημασιολογική μνήμη. Η μνήμη επεισοδίων περιλαμβάνει την αναβίωση γεγονότων από κάποια ξεχωριστή στιγμή του παρελθόντος είτε μέσω εκούσιας είτε ακούσιας ανάκλησης. Από την άλλη η σημασιολογική μνήμη περιλαμβάνει έννοιες και γνώσεις για τον κόσμο και τη γλώσσα (οργανωμένη γνώση που διαθέτει ένα άτομο για τις λέξεις, τα λεκτικά σύμβολα, τη σημασία τους, τους κανόνες επίλυσης προβλημάτων κ.τ.λ.). Η άδηλη μνήμη όπως αναφέρθηκε παραπάνω συνδέεται με την ασύνειδη επεξεργασία πληροφοριών και περιλαμβάνει την αντιληπτική και διαδικαστική μνήμη. Η αντιληπτική μνήμη περιλαμβάνει

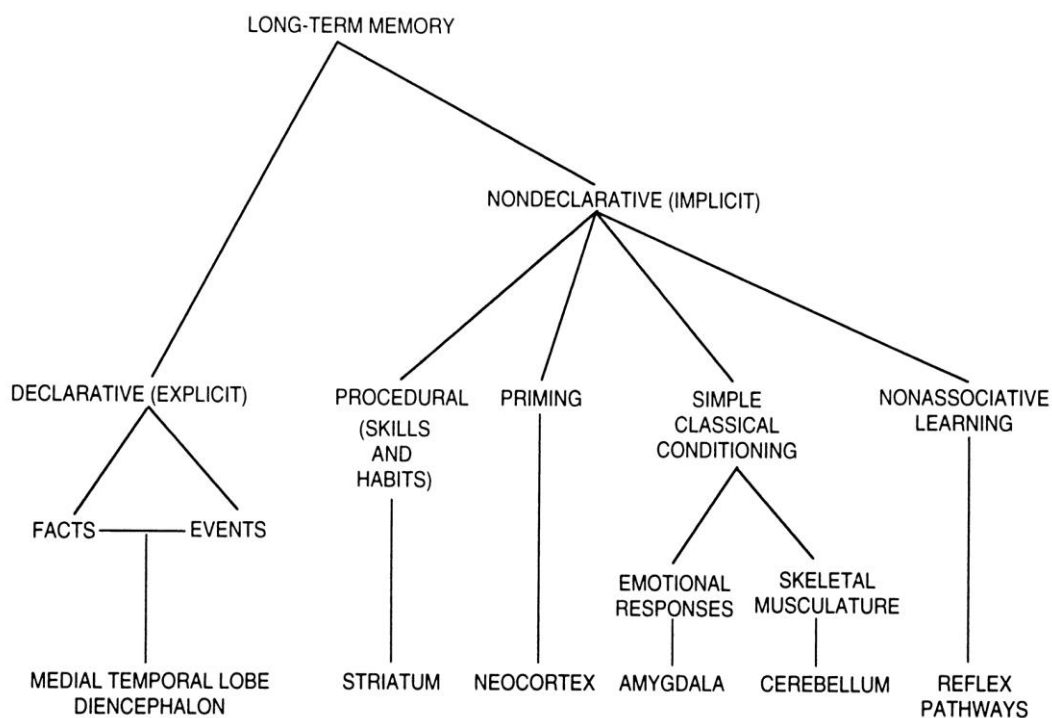
ερεθίσματα που δεν έγιναν αντικείμενο προσοχής αλλά δημιούργησαν μια αναπαράσταση και η διαδικαστική περιλαμβάνει την γνώση δεξιοτήτων (όπως κινητικές και γνωστικές δεξιότητες) (Eysenck, 2010).

5.2 Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της μνήμης

Η ιδέα ότι η μνήμη δεν είναι μια ενιαία νοητική κατασκευή του εγκεφάλου δεν είναι νέα. Μπορεί να βρει κάποιος εκφράσεις της ιδέας αυτής στα κείμενα των ψυχολόγων και των φιλοσόφων πριν από έναν αιώνα. Αυτό που τελικά ήταν απαραίτητο για την αποσαφήνιση του νευροβιολογικού υποστρώματος της μνήμης ήταν η πειραματική έρευνα για το πως τελικά ο εγκέφαλος αποθηκεύει στην πραγματικότητα πληροφορίες. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών ήταν η επίτευξη μιας σαφέστερης, πιο συγκεκριμένης και τελικά πιο ακριβούς ταξινόμησης της μνήμης τοποθετημένης μέσα σε ένα βιολογικό πλαίσιο (Squire, 2004).

Η δηλωτική μνήμη είναι το είδος της μνήμης που εννοούμε όταν χρησιμοποιούμε τον όρο «μνήμη» στην καθημερινή γλώσσα. Αναφέρεται όπως είδαμε στη συνειδητή ανάμνηση στοιχείων και γεγονότων και είναι το είδος της μνήμης που αντιμετωπίζει πρόβλημα στην περίπτωση της αμνησίας και εξαρτάται από τις δομές του έσω κροταφικού λοβού και της μέσης γραμμής του διάμεσου εγκεφάλου. Διαχωρίζεται στη σημασιολογική μνήμη γεγονότων και την επεισοδιακή που σχετίζεται με την αναβίωση ενός γεγονότος στο πλαίσιο που αρχικά συνέβη. Η επεισοδιακή μνήμη απαιτεί τη συμμετοχή συστημάτων πέραν εκείνων που υποστηρίζουν την σημασιολογική μνήμη, για παράδειγμα των μετωπιαίων λοβών. Στην περίπτωση της άδηλης μνήμης μια σημαντική αρχή είναι η ικανότητά της να εξάγει σταδιακά κοινά στοιχεία από μια σειρά ξεχωριστών γεγονότων. Ωστόσο τα συστήματα της μνήμης του εγκεφάλου λειτουργούν παράλληλα για την υποστήριξη της συμπεριφοράς. Για παράδειγμα ένα απωθητικό γεγονός κατά την παιδική ηλικία που μπορεί να περιλαμβάνει ένα δάγκωμα από ένα μεγάλο σκύλο μπορεί να οδηγήσει σε μια σταθερή δηλωτική μνήμη για το ίδιο το γεγονός καθώς και σε ένα μακράς διάρκειας άδηλο φόβο για τους σκύλους (φοβία), που βιώνεται περισσότερο ως προσωπικό χαρακτηριστικό παρά ως ανάμνηση (Squire, 2004).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η μνήμη δεν είναι μια ενιαία οντότητα αλλά αποτελείται από πολλές διαφορετικές κατηγορίες που εξαρτώνται από διαφορετικά συστήματα του εγκεφάλου (Εικόνα 4). Η βασική διάκριση είναι μεταξύ της ικανότητας για συνειδητή ανάμνηση των γεγονότων και των συμβάντων (δηλωτική μνήμη) και μιας ετερογενούς συλλογής ασύνειδων ικανοτήτων μάθησης (άδηλη μνήμη) που εκφράζεται μέσα από τις επιδόσεις και δεν παρέχει πρόσβαση σε κάθε συνειδητό περιεχόμενο της μνήμης. Οι αμνησιακοί ασθενείς έχουν μειωμένες επιδόσεις στα συμβατικά τεστ μνήμης που αξιολογούν τη δηλωτική μνήμη, όπως δοκιμασίες που αξιολογούν την ανάκληση ή την αναγνώριση λιστών, προσώπων, μελωδιών και άλλου υλικού. Ωστόσο οι ίδιοι ασθενείς εκτελούν όπως και τα φυσιολογικά άτομα πολλές άλλες εργασίες μάθησης και μνήμης που αξιολογούν για παράδειγμα την ικανότητά τους σε δεξιότητες και συνήθειες που σχετίζονται με τη μάθηση καθώς και στο φαινόμενο priming (προπαίδευση). Η συνέπεια των παραπάνω είναι ότι τα είδη της μνήμης που είναι άθικτα στην αμνησία εξαρτώνται από διαφορετικά συστήματα του εγκεφάλου από εκείνα που έχουν υποστεί βλάβη στην περίπτωση της αμνησίας (Squire & Zola, 1996).



Εικόνα 4: Κατηγορίες της μνήμης και σχετιζόμενα συστήματα του εγκεφάλου (Πηγή: Squire & Zola, 1996)

Όπως είπαμε παρά τη σοβαρή ανεπάρκειά τους σε συμβατικά καθήκοντα μνήμης ανάκλησης και αναγνώρισης, πολλοί αμνησιακοί ασθενείς εκτελούν κανονικά άλλα έργα όπως οι απλές μορφές εξαρτημένης μάθησης. Αυτά τα έργα συνδέονται με τη λειτουργία της άδηλης μνήμης. Οι μορφές των άδηλων μνημών έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό το ότι η μνήμη είναι ασυνείδητη. Ουσιαστικά αυτό το είδος μνήμης εκφράζεται μέσα από τις επιδόσεις και δεν απαιτεί καμία αλληλεπίδραση με το παρελθόν. Έχει επισημανθεί ότι η δηλωτική μνήμη είναι είτε αληθείς είτε ψευδείς, η άδηλη μνήμη από την άλλη δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ούτε το ένα ούτε το άλλο (Squire, 2004). Ο Squire (1998), στη δημοσίευσή του αναφέρει πως οι κύριες μορφές δηλωτικής μνήμης και οι συνδέσεις τους με το υπόστρωμα του εγκεφάλου περιλαμβάνουν: (α) τη μνήμη για δεξιότητες και συνήθειες που εξαρτάται από την λειτουργία του νεοραβδωτού, (β) το priming που εξαρτάται από την λειτουργία του νεοφλοιού, (γ) η απλή κλασική εξαρτημένη μάθηση που μπορεί να χωριστεί στην προετοιμασία που θα θέσει σε λειτουργία τους σκελετικούς μυς και εξαρτάται από την παρεγκεφαλίδα και η συναισθηματική μάθηση (για παράδειγμα ο εξαρτημένος φόβος) έχει άμεση εξάρτηση από την λειτουργία της αμυγδαλής. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αμυγδαλή εμπλέκεται τόσο στη δηλωτική όσο και την άδηλη μνήμη. Τέλος περιλαμβάνει τις διαδικασίες (δ) εξοικείωσης και ευαισθητοποίησης οι οποίες συνδέονται με τα ίδια μονοπάτια που επιτελούν τις αλλαγές στην συμπεριφορά.

5.3 Επιδράσεις του στρες στη μνήμη και τη μάθηση

Οι περισσότεροι άνθρωποι θα συμφωνούσαν διαισθητικά με τη δήλωση ότι το άγχος επηρεάζει τη μνήμη. Ωστόσο, όταν ρωτηθούν για την κατεύθυνση της επίδρασης μπορεί να υπάρξουν διαφορετικές απόψεις. Για παράδειγμα, ένα άτομο μπορεί να ξέχασε το ραντεβού στον οδοντίατρο επειδή ήταν υπό τον φόρτο εργασίας στην εταιρεία όπου δούλευε. Αυτό θα σήμαινε ότι το άγχος βλάπτει τη μνήμη. Ένα άλλο πρόσωπο μπορεί να πει μια ιστορία για ένα φοβερό γεγονός κατά τη διάρκεια των παιδικών του χρόνων το οποίο μπορεί να θυμάται έντονα δεκαετίες αργότερα. Αυτό το άτομο μπορεί να μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι το στρες ενισχύει τη μνήμη μας. Οι ερευνητές στον τομέα της ψυχονευροενδοκρινολογίας έχουν σημειώσει σημαντική πρόοδο τις τελευταίες δεκαετίες στην προσπάθειά τους

να προσδιορίσουν επακριβώς τους όρους και τους μηχανισμούς που διέπουν την επίδραση του στρες στη μνήμη (Wolf, 2009).

Το στρες πυροδοτεί μια σειρά από φυσιολογικές αποκρίσεις που στοχεύουν στην αποκατάσταση της ομοιόστασης. Δυο βιολογικά συστήματα μεσολαβούν αυτές τις αποκρίσεις στο άγχος: το αυτόνομο νευρικό σύστημα και ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA). Αυτά τα συστήματα ασκούν την δράση τους κυρίως μέσω κατεχολαμινών (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη) και γλυκοκορτικοειδών (π.χ. κορτιζόλη). Επίσης είναι γνωστό περισσότερο από 40 χρόνια ότι οι ορμόνες του στρες και του άγχους επηρεάζουν τη μνήμη. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχτεί ότι το στρες δεν επηρεάζει μόνο τον όγκο των πληροφοριών που μπορούμε να συγκρατήσουμε αλλά και τον τρόπο που μαθαίνουμε και θυμόμαστε, δηλαδή την ποιότητα της μνήμης (Schwabe, Wolf & Oitzl, 2010).

Οι επιδράσεις του στρες στις ποσοτικές παραμέτρους της μνήμης εξαρτώνται από τον συγχρονισμό του στρεσογόνου παράγοντα και της φάσης της μνημονικής διεργασίας. Αυτές οι φάσεις είναι: η φάση της κωδίκευσης (περιλαμβάνει τη διαδικασία μάθησης), η φάση της εδραίωσης, παγίωσης δηλαδή των πληροφοριών στη μνήμη (μνήμη αποθήκευσης) και τη φάση της ανάκλησης της πληροφορίας (πρόσβαση στις αποθηκευμένες πληροφορίες). Τέλος το στρες φαίνεται να ασκεί σημαντικά διαφορετικές επιπτώσεις στη φάση της παγίωσης και τη φάση της ανάκλησης (Sandi & Pinelo-Nava, 2007).

Ωστόσο τα ευρήματα για τις επιδράσεις του στρες στην πρώτη φάση της μνήμης, στη κωδίκευση δεν είναι συνεπή. Έναν παράγοντα αυτού του αποτελέσματος μπορεί να αποτελεί η ένταση του στρεσογόνου ερεθίσματος, αλλά περισσότερο σημαντικό φαίνεται να είναι το γεγονός ότι οι μελέτες που διαχειρίζονται τις επιδράσεις του στρες πριν από την μάθηση απαιτούν ιδιαίτερα ευαίσθητες πειραματικές διαδικασίες. Όσο αφορά την παγίωση στοιχεία δείχνουν ότι οι ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων που απελευθερώνονται κατά τη διέγερση διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην παγίωση της μνήμης. Από την άλλη οι επιδράσεις του στρες στην ανάκτηση της μνήμης φαίνεται να είναι αντίθετες από αυτές που αφορούν την παγίωση. Μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ότι η δοκιμασία απομνημόνευσης στο λαβύρινθο του Morris είχε ως συνέπεια μειωμένη χωρική

ανάκληση. Επίσης αρκετές μελέτες δείχνουν ότι το στρες ή η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών διαταράσσουν την ανάκληση στοιχείων από τη δηλωτική μνήμη. Βέβαια και πάλι η αντίδραση αυτή είναι εντονότερη όταν αφορά συναισθηματικά διεγερτικό υλικό. Συνοπτικά αξίζει να σημειωθεί το εύρημα ότι η επίδραση του στρες στην μνήμη εξαρτάται από το πλαίσιο και τη δράση των ορμονών του στρες. Η μνήμη διευκολύνεται όταν το στρες βιώνεται εντός του πλαισίου που έχει προηγηθεί η μάθηση, δηλαδή οι ορμόνες του στρες ασκούν τις επιδράσεις τους στα ίδια νευρωνικά κυκλώματα που ενεργοποιούνται κατά την εμπειρία της μάθησης. Ωστόσο αν οι ορμόνες και οι νευροδιαβιβαστές που εκκρίνονται με το στρες απελευθερώνονται εκτός μαθησιακού πλαισίου έχουν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της μνήμης ανάκλησης (Schwabe, Wolf & Oitzl, 2010).

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα η μνήμη αποτελείται από ένα σύνολο πολλαπλών συστημάτων. Η έρευνα χωρίζει αυτά τα συστήματα σε δυο κατηγορίες, το σύστημα «γνωστικής μνήμης» και το σύστημα της «μνήμης συνήθειας» (“Cognitive” και “Habit” memory αντίστοιχα). Έρευνες έχουν δείξει ότι το νεοραβδωτό σώμα σχετίζεται με τη «μνήμη συνήθειας» ενώ ο ιππόκαμπος με τη «γνωστική μνήμη». Επιπλέον η μνήμη που σχετίζεται με δομές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως ο ιππόκαμπος είναι ευαίσθητη στο στρες και τις ορμόνες του. Επίσης έχει υποθεθεί ότι το στρες μπορεί να ρυθμίζει τη συμβολή πολλαπλών συστημάτων μνήμης και έτσι να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο μαθαίνουμε, δηλαδή τη ποιότητα της μάθησης και της μνήμης. Στο σύνολό τους, αυτές οι μελέτες παρέχουν πειστικές αποδείξεις ότι το στρες επηρεάζει όχι μόνο την ποσότητα και την ταχύτητα με την οποία τα άτομα μαθαίνουν αλλά και τον τρόπο με τον οποίο μαθαίνουν (Schwabe, Wolf & Oitzl, 2010).

Ενώ η μάθηση και η μνήμη είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχή προσαρμογή στο περιβάλλον, η μάθηση δεν είναι πάντα ευεργετική. Η παραπάνω μπορεί να παράγει δυσλειτουργικά πρότυπα σκέψης και συναισθηματική απόκριση η οποία σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει ψυχιατρικές διαταραχές. Μια από αυτές αποτελεί η PTSD η οποία χαρακτηρίζεται από αποφευκτική συμπεριφορά, υπερδιέγερση και εκ νέου βίωση του τραυματικού γεγονότος. Με βάση τα στοιχεία της βελτιωμένης παγίωση της μνήμης λόγω του στρες, έχει υποθεθεί ότι

η ακραία διέγερση που συνδέεται με το τραυματικό γεγονός οδηγεί σε εξαιρετικά ισχυρή, «υπερ-παγίωση» των τραυματικών (φοβικών) αναμνήσεων οι οποίες στερούνται συσχέτισης με το πλαίσιο και δεν είναι επαρκώς ολοκληρωμένες στην αυτοβιογραφική μνήμη. Μια άλλη υπόθεση για την παθογένεια της PTSD μπορεί να προέρχεται από την προσαρμογή των πολλαπλών συστημάτων μνήμης που προκαλείται από το στρες. Αυτό που προτείνεται από την παραπάνω υπόθεση είναι ότι η ακραία πίεση που βιώνεται κατά τη διάρκεια ενός τραυματικού γεγονότος δεν επηρεάζει μόνο την παγίωση αλλά και τα συστήματα μνήμης που εμπλέκονται στη κωδίκευση της τραυματικής εμπειρίας. Σε υγιή άτομα το στρες ευνοεί την λειτουργία του νεοραβδωτού που σχετίζεται με τη μνήμη συνήθειας σε βάρος του ιπποκάμπου που σχετίζεται με τη γνωστική μνήμη ή του προμετωπιαίου φλοιού που αφορά την κατευθυνόμενη προς κάποιο στόχο μνημονική διαδικασία. Κάνοντας μια υπόθεση θα μπορούσαμε να πούμε ότι η επανενεργοποίηση του τραυματικού γεγονότος επηρεάζει την ενεργοποίηση του ιπποκάμπου και ένα μόνο ερέθισμα σχετικό με το τραύμα, όπως ο ήχος που σχετίζεται με τη μάχη είναι ικανό να προκαλέσει ισχυρές συναισθηματικές αντιδράσεις σε ασθενείς με PTSD. Δεδομένου ότι η μνήμη συνήθειας είναι λιγότερο ευαίσθητη στην απόσβεση από την γνωστική μνήμη, το στρες που προκαλεί διευκόλυνση στη μνήμη συνήθειας θα μπορούσε να εξηγήσει την επιμονή των τραυματικών αναμνήσεων (Schwabe, Wolf & Oitzl, 2010).

6 Μνήμη και γνωστικές λειτουργίες στην PTSD

6.1 Εισαγωγή

Τυπικά δυο τύποι διαταραχής της μνήμης έχουν προσδιοριστεί στα άτομα με PTSD. Οι παρεισφρητικές μνήμες και η «φτωχή» λειτουργία της μνήμης. Οι παρεισφρητικές μνήμες συνοδεύονται από υψηλά επίπεδα διέγερσης και μια ποικιλία από αισθητηριακές και συμπεριφορικές αποκρίσεις που περιλαμβάνουν την αναβίωση ως αναπαράσταση του αρχικού τραυματικού γεγονότος ('flashbacks'). Γενικά αυτές οι αναμνήσεις ενεργοποιούνται αυτόματα από καταστάσεις που αντανακλούν τις πτυχές του τραυματικού αυτού συμβάντος. Η δεύτερη κατηγορία δυσλειτουργιών στη μνήμη στους ασθενείς με PTSD σχετίζεται με τη «φτωχή» λειτουργία της μνήμης λόγω της ελαττωμένης κωδικοποίησης και της εξασθενημένης ικανότητας ανάκτησης. Οι ασθενείς με PTSD πιθανόν να αναφέρουν ελλείμματα στη δηλωτική μνήμη, κατακερματισμό των αναμνήσεων (αυτοβιογραφική μνήμη και αναμνήσεις που σχετίζονται με το τραυματικό γεγονός) και αμνησία που σχετίζεται με το τραύμα (κενά μνήμης που μπορεί να διαρκέσουν για λεπτά έως και για ώρες και δεν οφείλονται στη λήθη) (Elzinga & Bremmer, 2002).

Η διάκριση των λειτουργιών της μνήμης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη δεδομένου ότι οι διαδικασίες της μνήμης δηλωτικής και άδηλης μπορεί να επηρεαστούν με διάφορους τρόπους. Σε ασθενείς με PTSD η επεισοδιακή μνήμη (δηλωτική) μπορεί να διευκολύνει την αυτόματη πρόσβαση σε πληροφορίες σχετικές με το τραυματικό γεγονός. Η άδηλη μνήμη από την άλλη πλευρά μπορεί να βρίσκεται πίσω από τον εξαρτημένο φόβο και την αναβίωση των γεγονότων, φαινόμενα που παρατηρούνται στην PTSD. Επίσης σχετίζεται και με τη δηλωτική μνήμη που περιλαμβάνει το τραύμα και περιέχει σαφείς πληροφορίες σχετικά με τα αισθητήρια χαρακτηριστικά, τις συναισθηματικές και φυσιολογικές αντιδράσεις και το αντιληπτικό νόημα του γεγονότος (Elzinga & Bremmer, 2002).

Οι μεταβολές στη μνήμη στην PTSD αντιπροσωπεύουν μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ νου και εγκεφάλου (Πίνακας 1). Κατά συνέπεια οι θεωρίες

της μνήμης προέρχονται από μια ψυχολογική και μια νευροβιολογική προοπτική (Elzinga & Bremmer, 2002).

Πίνακας 1

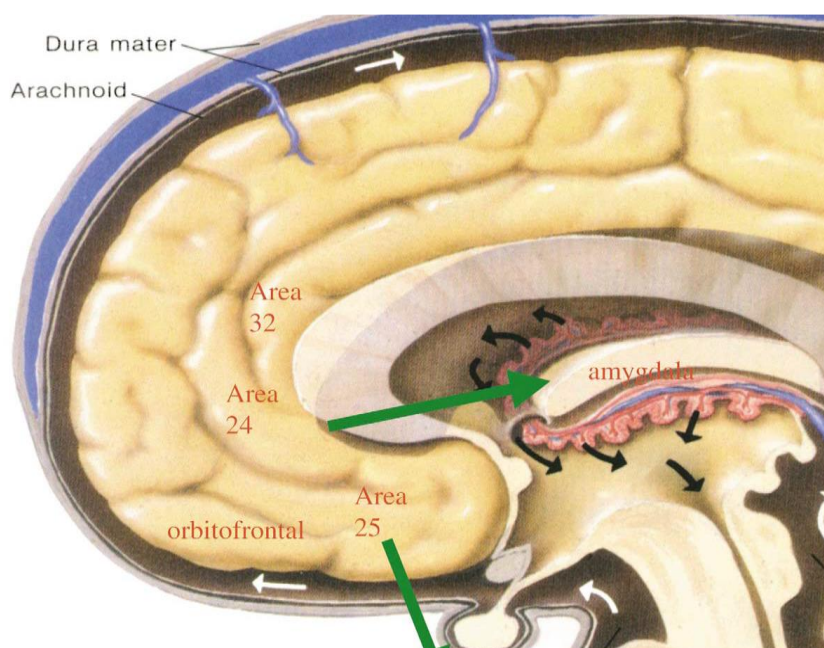
Σημαντικές δομές του εγκεφάλου που φαίνεται ότι αποτελούν την βάση της δυσλειτουργίας της μνήμης στην PTSD (Πηγή: Elzinga & Bremmer, 2002).

| Δομή εγκεφάλου | Λειτουργία μνήμης | Μνημονικό έλλειμμα στην PTSD |
|-----------------------------|--|--|
| Ιππόκαμπος | Δηλωτική μνήμη Χωροχρονικό πλαίσιο | Δηλωτική μνήμη ↓ Κατακερματισμός των μνημών Αμνησία που σχετίζεται με το τραυματικό γεγονός |
| Αμυγδαλή | Εξαρτημένος φόβος Συναισθηματική μνήμη | Εξαρτημένος φόβος ↑ Απευαισθητοποίηση ↑ Ενίσχυση τραυματικών μνημών |
| Προμετωπιαίος φλοιός | Αναστολή άσχετων ερεθισμάτων και αποκρίσεων Μνήμη εργασίας Αποτυχία να αναστείλει την ενεργοποίηση της Αμυγδαλής Παρατεταμένη προσοχή | Αποτυχία αναστολής άνευ σημασίας ερεθίσματα Μνήμη εργασίας ↓ Αναστολή συναισθήματος ↓ Παρεισφρητικές μνήμες ↑ Ελλείμματα στην προσοχή και τη συγκέντρωση |

Ταυτόχρονα η έρευνα σχετικά με την επεισοδιακή μνήμη στην PTSD περιπλέκεται από πιθανή παρουσία ελλειμμάτων στην προσοχή, στη συγκέντρωση και στις λοιπές γνωστικές λειτουργίες οι οποίες συμπεριλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής. Αν η προσοχή πράγματι διαπιστωθεί ότι είναι μειωμένη σε ασθενείς με PTSD τότε οι αναφορές των ελλειμμάτων της μνήμης είναι δύσκολο να ερμηνευτούν σαν εξασθένηση της μνήμης και μπορεί να προκύψουν από την αδυναμία στη σύλληψη πληροφοριών και όχι από την ανικανότητα στο να θυμάται κανείς γεγονότα ή πράγματα (Isaac, Cushway & Jones, 2006).

6.2 Μετωπιαίος λοβός και μνήμη εργασίας

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 4 η αμυγδαλή έχει συνδέσεις με τον προμετωπιαίο φλοιό (Εικόνα 5) και η περιοχή αυτή είναι κρίσιμης σημασίας για την καθοδήγηση της συμπεριφοράς και τη μνήμη εργασίας. Ο προμετωπιαίος φλοιός επιτρέπει την αναστολή των απρόσφορων γνωστικών και συναισθηματικών αντιδράσεων, των ερεθισμάτων που αποσπούν την προσοχή και διευκολύνει το σχεδιασμό και την εκτέλεση της αποτελεσματικής και οργανωμένης συμπεριφοράς. Επίσης έχει αποδειχτεί ότι το στρες αυξάνει την απελευθέρωση κατεχολαμινών στον PFC και η απελευθέρωση νοραδρεναλίνης μπορεί να διαταράξει τη λειτουργία του μέσα από τις δράσεις που ασκεί επί των α_1 αδρενεργικών μετασυναπτικών υποδοχέων, ενώ από την άλλη οι δράσεις στους α_2 υποδοχείς μπορεί να βελτιώσουν τις επιδόσεις του (Elzinga & Bremmer, 2002).



Εικόνα 5: Δομές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον προμετωπιαίο φλοιό. Δομές όπως ο έσω προμετωπιαίος φλοιός, συμπεριλαμβανομένων του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου (περιοχές Brodmann 32, 24 και 25 καθώς και τον κογχομετωπιαίο φλοιό). Αυτές οι περιοχές ασκούν ανασταλτική δράση στην αμυγδαλή, καθώς έχουν εξόδους προς την ενεργοποίηση της περιφερειακής αντίδρασης στο στρες (Πηγή: Elzinga & Bremmer, 2002).

Το σύστημα της μνήμης εργασίας είναι κεντρικής σημασίας για την τρέχουσα διαχείριση των πληροφοριών που παίζουν ζωτικό ρόλο στην καθημερινή διαβίωση. Περιλαμβάνει τη δυνατότητα για κίνηση, έλεγχο, ευελιξία στη χρήση πληροφοριών, εξαγωγή λογικών συμπερασμάτων, αφηρημένη σκέψη, ανταπόκριση σε νέες καταστάσεις και την παροχή πληροφοριών με σκοπό να κατευθύνει την συμπεριφορά προς ένα συγκεκριμένο στόχο. Η μνήμη εργασίας είναι ο μηχανισμός που ενημερώνει και ολοκληρώνει τις αισθητηριακές, κινητικές, γνωστικές και συναισθηματικές αναπαραστάσεις που συμμετέχουν στην οργανωμένη συμπεριφορά. Λειτουργικές μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι η μνήμη εργασίας περιλαμβάνει τη συνδυασμένη δράση μεταξύ πολλαπλών περιοχών του φλοιού, συμπεριλαμβανομένης της συμπληρωματική κινητικής περιοχής, του άνω και κάτω βρεγματικού λόβιου, του ραχιαίου-έξω προμετωπιαίου φλοιού, της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου, της παρεγκεφαλίδας, της προκινητικής περιοχής και της περιοχής Broca (Moore, Clark, McFarlane, Brown, Puce & Taylor, 2008. Clark, McFarlane, Morris, Weber, Sonkilla, Shaw et al., 2003).

Η χωρητικότητα της μνήμης εργασίας ορίζεται ως η περιορισμένη ικανότητα αποθήκευσης πληροφοριών για μικρά χρονικά διαστήματα, ενώ ταυτόχρονα γίνεται επεξεργασία άλλων ανταγωνιστικών πληροφοριών ή εμπλέκονται άλλες γνωστικές λειτουργίες. Για παράδειγμα μια γυναίκα που πάσχει από PTSD και προσπαθεί να κατανοήσει και να κωδικοποιήσει ένα περίπλοκο έργο στην εργασία της θα μπορούσε την ίδια στιγμή να αγωνίζεται για να ξεφύγει από τις παρεισφρητικές και οδυνηρές σκέψεις και αναμνήσεις του τραύματός της αντλώντας με αυτό τον τρόπο ένα μεγάλο αριθμό πόρων από την χωρητικότητα της εργαζόμενης μνήμης. Οι Schweizer & Dalgleish (2011) με βάση τα παραπάνω υπέθεσαν ότι τα άτομα που έχουν στο ιστορικό τους αναπτύξει PTSD θα παρουσιάσουν μειωμένη χωρητικότητα

της μνήμης εργασίας όταν συγκριθούν με μια ομάδα ελέγχου. Οι συμμετέχοντες θα έπρεπε να θυμηθούν έναν κατάλογο από λέξεις σε σύντομο χρονικό διάστημα ενώ ταυτόχρονα επεξεργάζονταν προτάσεις που σχετίζονται με το τραύμα. Τα αποτελέσματα υποστήριξαν τον αρχικό ισχυρισμό και έδειξαν ότι οι ασθενείς με PTSD υποφέρουν από σημαντικές μειώσεις στη χωρητικότητα της μνήμης εργασίας σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες.

Έχει δειχτεί ότι η επεξεργασία λεκτικών σεναρίων σε ασθενείς με PTSD σχετίζεται με μειωμένη ενεργοποίηση της περιοχής του Broca στο αριστερό ημισφαίριο. Με βάση αυτό ο Clark και οι συνεργάτες του (2003) εξέτασαν την εγκεφαλική δραστηριότητα σε ασθενείς με PTSD κατά τη διάρκεια επεξεργασίας ουδέτερων λεκτικών πληροφοριών από την μνήμη εργασίας. Οι συμμετέχοντες έλαβαν μέρος σε ένα έργο που απαιτούσε την ανίχνευση λέξεων στόχων ενώ παράλληλα θα έπρεπε να αγνοήσουν άλλα ερεθίσματα (για παράδειγμα ερεθίσματα με διαφορετικό χρώμα). Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν διαφορές στην ενεργοποίηση δομών του εγκεφάλου σε ασθενείς με PTSD και σε φυσιολογικά άτομα. Υπό κανονικές συνθήκες σε μια τέτοια δοκιμασία ενεργοποιείται ο ραχιαίος-έξω προμετωπιαίος φλοιός και η περιοχή του κάτω βρεγματικού λόβιου. Στην ομάδα PTSD όμως αυτή η ενεργοποίηση έλειπε στο αριστερό ημισφαίριο ενώ μεγαλύτερη ενεργοποίηση έδειξε το άνω βρεγματικό λόβιο. Αμφοτερόπλευρη ενεργοποίηση του κάτω βρεγματικού λόβιου πιθανόν αντικατοπτρίζει την επεξεργασία των λεκτικών (συμβολικών/ φωνολογικών) και των μη λεκτικών (οπτικοχωρικών) πληροφοριών από την μνήμη εργασίας από το αριστερό και το δεξί ημισφαίριο αντίστοιχα. Είναι δυνατό ως εκ τούτου η μνήμη εργασίας στους ασθενείς με PTSD να μην περιλαμβάνει την αποτελεσματική χρήση των συμβολικών αναπαραστάσεων των λέξεων στόχων. Η ενεργοποίηση του ραχιαίου-έξω προμετωπιαίου φλοιού έχει σχετιστεί με εκτελεστικές διεργασίες όπως η παρακολούθηση και η τροποποίηση του περιεχομένου που αποθηκεύεται στην μνήμη εργασίας. Η έλλειψη συμμετοχής αυτής της περιοχής στην PTSD δείχνει την αναποτελεσματικότητα των εκτελεστικών συστημάτων ελέγχου σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επόμενη μελέτη χρησιμοποίησε την τεχνική ERP (δυναμικό σχετιζόμενο με συμβάν, event-related potential) που έχει σχεδιαστεί για να μετρά την απόκριση του εγκεφάλου σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα με τη βοήθεια του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Οι Weber, Clark, McFarlane, Moores, Morris και Egan (2005) διερεύνησαν τα ERPs που σχετίζονται με την διαδικασία ενημέρωσης της εργαζόμενης μνήμης σε ασθενείς με PTSD. ERPs καταγράφηκαν από 10 ασθενείς και 10 άτομα ομάδας ελέγχου κατά την διάρκεια δυο οπτικών έργων όπου το πρώτο είχε στόχο μια συγκεκριμένη λέξη (π.χ. παρακαλώ δώστε προσοχή στις ΜΠΛΕ λέξεις και αγνοείστε τις ΚΟΚΚΙΝΕΣ) και το δεύτερο είχε στόχο διαδοχικές λέξεις και βασιζόταν στην ενημέρωση της μνήμης εργασίας (ουσιαστικά μια λέξη που παρουσιάζόταν και δεν αποτελούσε στόχο όριζε τη νέα ταυτότητα του στόχου). Τα αποτελέσματα έδειξαν δυσλειτουργία στις διεργασίες του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ενημέρωση της μνήμης εργασίας σε ασθενείς με PTSD. Οι δείκτες συμπεριφοράς έδειξαν ότι οι ασθενείς ήταν όχι μόνο πιο αργοί αλλά ανίχνευαν και λιγότερους στόχους και στα δυο έργα αυτής της μελέτης. Σαφέστερη ένδειξη αποτελεί η ισχυρά μειωμένη δραστηριότητα του αριστερού μετωπιαίου και βρεγματικού ημισφαιρίου στην PTSD ομάδα. Δυσλειτουργία σε αυτά τα δίκτυα του εγκεφάλου βοηθά στην εξήγηση των δυσκολιών που παρουσιάζονται στην καθημερινή συγκέντρωση και μνήμη σε ασθενείς με PTSD.

Σε μια ακόμη μελέτη των Moores και συν. (2008) χρησιμοποιήθηκε λειτουργική μαγνητική τομογραφία σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα PTSD σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου που δεν είχαν υποστεί κάποιο τραυματικό γεγονός, για να διερευνήσουν τη δυσλειτουργία της λεκτικής μνήμης εργασίας. Χρησιμοποίησαν ένα σχεδιασμό παρόμοιο με της προηγούμενης μελέτης ο οποίος διαχώρισε τις διαδικασίες ενημέρωσης (Γνωστική λειτουργία πρωταρχικής σημασίας για τις διεργασίες της καθημερινή ζωής και έχει βρεθεί να σχετίζεται με τις νοητικές ικανότητες.) και διατήρησης της μνήμης εργασίας. Το έργο της μνήμης εργασίας απαιτούσε από τους συμμετέχοντες να παρακολουθήσουν μια σειρά από λέξεις σε μία οθόνη και να ανιχνεύσουν τους στόχους χρησιμοποιώντας το κατάλληλο δάκτυλο. Η δοκιμασία είχε δυο καταστάσεις, η 1^η περιλάμβανε ένα σταθερό στόχο προς ανίχνευση ο οποίος είχε οριστεί εκ των προτέρων κατά την

έναρξη. Η 2^η διαδικασία περιελάμβανε ένα μεταβλητό στόχο και οι συμμετέχοντες έπρεπε συνεχώς να ανανεώνουν την ταυτότητα του στόχου.

Τα αποτελέσματα στην ομάδα PTSD κατά τη διάρκεια του έργου διατήρησης της μνήμης εργασίας έδειξαν ενεργοποίηση μόνο των δικτύων που ενεργοποιούνται κατά την κωδικοποίηση της μνήμης εργασίας. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν τον αμφοτερόπλευρο ραχιο-έξω προμετωπιαίο φλοιό και τον κάτω βρεγματικό λοβό. Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων (PTSD και ελέγχου) για τη διαδικασία ενημέρωσης της μνήμης εργασίας εντόπισε αρκετές περιοχές οι οποίες δεν φάνηκε να ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια του έργου διατήρησης στην ομάδα PTSD. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο, τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου καθώς και της γέφυρας του εγκεφαλικού στελέχους. Τα ευρήματα των παραπάνω ερευνών αποδεικνύουν ότι οι πάσχοντες από PTSD έχουν προβλήματα διαχείρισης των καθημερινών περιβαλλοντικών προκλήσεων που προκύπτουν. Επιπλέον τα προβλήματα της εργαζόμενης μνήμης δύναται να συμβάλλουν στο βασικό ψυχοπαθολογικό πρόβλημα που προκύπτει στη διαταραχή και είναι η επεξεργασία της μνήμης για το τραυματικό γεγονός (Moore et al., 2008).

6.3 Δηλωτική μνήμη και PTSD

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων αρκετές εμπειρικές μελέτες έχουν αναφέρει αλλαγές στην μάθηση και τη μνήμη σε ασθενείς με PTSD. Αυτές οι αλλαγές είναι συνεπείς με δυο ελλείμματα, στην κωδικοποίηση της δηλωτικής λεκτικής μνήμης ή ελλείμματα στην ανάκτηση καθώς και ενισχυμένη κωδικοποίηση και ανάκτηση μνημών που σχετίζονται με το τραυματικό γεγονός. Επίσης υπάρχει ένα αυξανόμενο σώμα βιβλιογραφίας που δείχνει ότι η δυσλειτουργία της μνήμης στην PTSD δεν μπορεί να περιορίζεται μόνο σε υλικό σχετικό με το τραυματικό γεγονός, αλλά μπορεί να επεκταθεί σε άσχετες με το τραύμα μνημονικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων συναισθηματικά ουδέτερες πληροφορίες (Geuze, Vermetten, Ruf, de Kloet & Westenberg, 2008. Dickie, Brunet, Akerib & Armony, 2008).

Μια σημαντική υπόθεση στην αιτιολογία της PTSD υποδηλώνει ότι η αναποτελεσματική κωδικοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε στρεβλώσεις στην

τραυματική μνήμη. Με βάση τα γνωστικά μοντέλα το άγχος είναι αποτέλεσμα προσωπικών εκτιμήσεων για την επικείμενη απειλή. Ωστόσο η PTSD είναι μια ανάμνηση για ένα γεγονός που έχει ήδη συμβεί. Σύμφωνα με τη θεωρία επομένως προτείνεται ότι η επιμονή της PTSD εμφανίζεται μόνο αν τα άτομα επεξεργάζονται το τραυματικό γεγονός κατά τρόπο που να παράγει την αίσθηση μιας σοβαρής τρέχουσας απειλής, η οποία μόλις ενεργοποιηθεί, συνοδεύεται από παρεισφρητικές σκέψεις και άλλα συμπτώματα αναβίωσης, διέγερσης, άγχους και συναισθηματικών αντιδράσεων (Ehlers & Clark, 2000). Από την άλλη τα νευροβιολογικά μοντέλα της διαταραχής του μετατραυματικού στρες προτείνουν μεταβολή στη δραστηριότητα του έσω κροταφικού λοβού κατά την κωδικοποίηση των τραυματικών αναμνήσεων που συμβάλλει στην ανάπτυξη και τη διατήρηση της διαταραχής. Δομές συμπεριλαμβανομένων του υποκάμπου και της αμυγδαλής είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχή κωδικοποίηση των αρνητικών πληροφοριών. Ιδιαίτερα ο υποκάμπος είναι απαραίτητος για τον σχηματισμό των ειδικών, σε σχέση με το πλαίσιο μνημών (Hayes, LaBar, McCarthy, Selgrade, Nasser, Dolcos et al., 2011).

Με βάση τα παραπάνω οι Hayes και συν. (2011) εξέτασαν τη δραστηριότητα των κροταφικών περιοχών κατά την κωδικοποίηση χρησιμοποιώντας ένα παράδειγμα μνήμης. Η μελέτη περιλάμβανε συμμετέχοντες που είχαν διαγνωστεί με PTSD και μια ομάδα ελέγχου (άτομα που είχαν βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν PTSD). Οι παραπάνω εκτέθηκαν σε εικόνες που σχετίζονταν με τραυματικό συμβάν (σκηνές πολέμου), καθώς επίσης σε θετικές και σε ουδέτερες εικόνες κατά την fMRI. Στρεβλώσεις στην μνήμη μετρήθηκαν με τη χρήση ενός ισχυρού προτύπου συμπεριφοράς που επιτρέπει την μέτρηση σημασιολογικά συναφών και άσχετων παρεισφρήσεων που παρουσιάζονται στην ανάκληση, καθώς και ένας παρόμοιος τύπος στρέβλωσης γνωστός ως «ψευδή αναγνώριση» που συμβαίνει όταν τα υποκείμενα λανθασμένα αναφέρουν να έχουν νωρίτερα συναντήσει ένα νέο στοιχείο που σχετίζεται με ένα προηγούμενο στοιχείο της μνήμης. Μια εβδομάδα μετά έγινε τεστ αναγνώρισης μνήμης στους συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματα από την μελέτη νευροαπεικόνισης υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρχουν τουλάχιστον δυο οδοί που εμπλέκονται στη μνήμη στην PTSD. Το πρώτο μονοπάτι αναφέρεται στον έσω κροταφικό λοβό και τη μειωμένη

απόκρισή του κατά τη διάρκεια της επιτυχημένης κωδικοποίησης της ουσίας μιας τραυματικής μνήμης. Ενώ το δεύτερο μονοπάτι περιλαμβάνει την συμμετοχή του προσφηνοειδούς λόβιου (precuneus) του οποίου η ενεργοποίηση συνδέεται με μεγαλύτερη παραπληροφόρηση και εσφαλμένο φόβο (συναγερμό).

Πιο συγκεκριμένα οι μειωμένες επιτυχημένες κωδικοποιήσεις αναμνήσεων μπορεί να αντανακλούν αναποτελεσματική κωδικοποίηση στοιχείων ειδικών (συναφείς πληροφορίες) για το τραυματικό ερέθισμα. Είναι ενδιαφέρον ότι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας του πρόσθιου ιπποκάμπου και των συμπτωμάτων διέγερσης που αναφέρθηκαν από την CAPS (Clinician-Administered PTSD) υποδηλώνει ότι οι συμμετέχοντες με υψηλά επίπεδα διέγερσης είχαν χαμηλότερη δραστηριότητα ιπποκάμπου για την επιτυχημένη κωδικοποίηση της μνήμης. Δηλαδή, τα υψηλά επίπεδα διέγερσης και στρες μπορεί να επηρεάσουν την δραστηριότητα του ιπποκάμπου σε ασθενείς με PTSD, οδηγώντας σε φτωχότερες κωδικοποιήσεις της μνήμης. Επίσης τα δεδομένα για την συμπεριφορά έδειξαν ότι οι ασθενείς με PTSD έχουν διαστρεβλωμένες τραυματικές μνήμες και εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά εσφαλμένου φόβου στα τραυματικά ερεθίσματα από την ομάδα ελέγχου. Η αμυγδαλή δεν παρουσίασε μεγαλύτερη δραστηριότητα κατά το μνημονικό έργο στην ομάδα PTSD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Λαμβάνοντας μαζί τα παραπάνω αποτελέσματα από την μελέτη των Hayes και συν. (2011) προτείνεται μια μείωση στη δραστηριότητα της αμυγδαλής και του ιπποκάμπου για τις μνήμες που σχετίζονται με το τραύμα σε ασθενείς με PTSD. Από την άλλη ο φλοιός του προσφηνοειδούς λόβιου μπορεί να είναι μια δεύτερη περιοχή που κρύβεται πίσω από τη δυσλειτουργία της μνήμης στη διαταραχή.

Όπως έχουμε δει, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ελλείμματα μνήμης και μειωμένους όγκους ιπποκάμπου στη PTSD. Οι Shin, Shin, Heckers, Krangel, Macklin, Orr και συν. (2004) χρησιμοποίησαν τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων PET και ένα έργο συμπλήρωσης λέξεων για να διερευνήσουν τα επίπεδα της αιματικής ροής στον ιπποκάμπο σε πυροσβέστες με PTSD σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου. Το έργο της δηλωτικής μνήμης περιελάμβανε τρεις καταστάσεις: υψηλής, χαμηλής και βασικής ανάκλησης. Οι πυροσβέστες με PTSD παρουσίασαν αυξήσεις της αιματικής κυκλοφορίας στον αριστερό ιπποκάμπο κατά την ανάκληση του έργου δηλωτικής

μνήμης από ότι η ομάδα ελέγχου. Ωστόσο αυτή η διαφορά μεταξύ των ομάδων φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη αιματική ροή στον υπόκαμπο στο έργο χαμηλής ανάκλησης στην PTSD ομάδα. Εντός της ομάδα PTSD, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων σχετίστηκε θετικά με την αιματική κυκλοφορία στον υπόκαμπο και την παραϊπποκάμπεια έλικα. Τα ευρήματα της ασυνήθιστα αυξημένης δραστηριότητας του υπόκαμπου στην PTSD μπορεί να είναι συνεπή με την μειωμένη επίδοση του υπόκαμπου κατά την εκτέλεση του έργου δηλωτικής μνήμης. Επίσης τα αποτελέσματα πιθανόν να συνδέονται με το πρόσφατο νευροανατομικό μοντέλο της PTSD, κατά το οποίο η δυσλειτουργία του υποκάμπου και του έσω προμετωπιαίου φλοιού αποτυγχάνει να αναστείλει την αυξημένη απόκριση της αμυγδαλής. Εν κατακλείδι οι ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με τα αποτελέσματά τους στο έργο δηλωτικής μνήμης. Επίσης η ομάδα PTSD είχε σημαντικά μικρότερο δεξιό (και μια τάση για μικρότερο αριστερό) υποκάμπειο όγκο από ό,τι η ομάδα ελέγχου.

Σε μια ακόμα μελέτη ο Geuze και οι συνεργάτες του (2008) εξέτασαν την συνειρμική επεξεργασία της μνήμης με την χρήση fMRI σε Ολλανδούς Βετεράνους με και χωρίς PTSD. Ως νευρογνωστικό έργο χρησιμοποίησαν την κωδικοποίηση και την ανάκληση 12 ζευγαριών λέξεων. Υπέθεσαν ότι οι ασθενείς με PTSD θα μπορούσαν να αποκαλύψουν μειωμένα μοτίβα ενεργοποίησης των μετωπιαίων και κροταφικών περιοχών κατά την κωδικοποίηση και την ανάκληση των ζευγαριών λέξεων. Κατά την κωδικοποίηση των λέξεων, τόσο η ομάδα PTSD όσο και η ομάδα ελέγχου φάνηκαν να έχουν σταθερές ενεργοποιήσεις των παρακάτω περιοχών: έσω προμετωπιαίου φλοιού, κογχομετωπιαίου, πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, βρεγματικού λοβού, αριστερού κροταφικού λοβού και αριστερής παραϊπποκάμπειας έλικας. Σε σύγκριση όμως με τους υγιείς βετεράνους η ομάδα PTSD έδειξε μειωμένη δραστηριότητα των αριστερών προμετωπιαίων περιοχών κατά την φάση κωδικοποίησης. Ο αριστερός έσω προμετωπιαίος φλοιός σε υγιή άτομα φαίνεται να ενεργοποιείται κατά την απομνημόνευση λεκτικών ερεθισμάτων, ενώ ο δεξιός είναι πιο ενεργός κατά την απομνημόνευση οπτικών ερεθισμάτων, τέλος και οι δυο περιοχές φαίνεται να ενεργοποιούνται κατά την απομνημόνευση

αντικειμένων. Ωστόσο οι ασθενείς με PTSD εμφάνισαν αυξημένη δραστηριότητα του δεξιού έσω προμετωπιαίου φλοιού.

Ένα ακόμη εύρημα ήταν ότι οι ασθενείς με PTSD έδειξαν αυξημένη αμφοτερόπλευρη ενεργοποίηση του κροταφικού λοβού κατά την κωδικοποίηση των λέξεων. Σε υγιή άτομα ο έσω κροταφικός λοβός δέχεται ερεθίσματα από τον φλοιό και είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνος για το σχηματισμό του αρχικού ίχνους της μνήμης. Για αυτόν το λόγο το εύρημα αυτό ήταν απροσδόκητο, καθώς αυξημένη δραστηριότητα στους κροταφικούς λοβούς κατά την κωδικοποίηση συνδέεται συνήθως με αυξημένες επιδόσεις στο μνημονικό έργο και όχι με μειωμένη επίδοση όπως φάνηκε στην ομάδα PTSD. Μια υπόθεση των ερευνητών για αυτό το εύρημα είναι ότι πιθανόν οι ασθενείς με PTSD ενεργοποιούν άλλες περιοχές για να αντισταθμίσουν τη μειωμένη ενεργοποίηση των μετωπιαίων περιοχών. Κατά το έργο της ανάκτησης τα αποτελέσματα έδειξαν υποδραστηριότητα του αριστερού μετωπιαίου φλοιού, της αμφοτερόπλευρης έσω κροταφικής έλικας και του αριστερού οπίσθιου ιπποκάμπου σε ασθενείς με PTSD. Αυτό το μοτίβο της δραστηριότητας θα μπορούσε να εξηγήσει τη χαμηλότερη επίδοση των ασθενών με PTSD στο έργο ανάκτησης. Συμπερασματικά ελλείμματα στη μνήμη στην PTSD φαίνεται να σχετίζονται με αλλαγμένη δραστηριότητα σε μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές τόσο κατά την φάση κωδικοποίησης και ανάκτησης (Geuze et al., 2008).

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το στρες μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη μνήμη, συμπεριλαμβανομένων του ιπποκάμπου και του μετωπιαίου φλοιού. Επίσης μελέτες νευροαπεικόνισης έχουν δείξει αλλαγές στη λειτουργία του ιπποκάμπου, του έσω προμετωπιαίου φλοιού και του φλοιού του προσαγωγίου κατά την ανάμνηση γεγονότων που σχετίζονται με το τραύμα. Η παιδική σεξουαλική κακοποίηση είναι μια κοινή αιτία ανάπτυξης PTSD. Με βάση αυτό, σκοπός της μελέτης των Bremner, Vythilingam, Vermetten, Southwick, McGlashan, Staib και συν. (2003b) ήταν να χρησιμοποιήσει PET στην εξέταση των νευρικών συσχετισμών κατά την ανάκτηση συναισθηματικά φορτισμένων στοιχείων από τη δηλωτική μνήμη σε γυναίκες με ιστορικό παιδικής σεξουαλικής κακοποίησης

και PTSD σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου. Οι παραπάνω υποβλήθηκαν σε PET, με την οποία μετρήθηκε η αιματική εγκεφαλική ροή κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής ελέγχου, κατά την ανάκτηση ουδέτερων και συναισθηματικά φορτισμένων (π.χ., «βιασμός-ακρωτηριάζουν») ζευγών λέξεων. Κατά την ανάκτηση των συναισθηματικά φορτισμένων λέξεων οι γυναίκες με ιστορικό κακοποίησης και PTSD εμφάνισαν αυξημένη ενεργοποίηση του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου, του αριστερού κάτω βρεγματικού φλοιού, της αριστερής έσω μετωπιαίας έλικας, της δεξιάς έσω κροταφικής έλικας, του οπτικού και κινητικού φλοιού. Παράλληλα παρουσιάστηκε μείωση της αιματικής ροής σε μια εκτεταμένη περιοχή του έσω προμετωπιαίου φλοιού που αφορά τον κογχομετωπιαίο φλοιό, τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και τον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στα πρότυπα ενεργοποίησης του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ανάκτησης των ουδέτερων ζευγών λέξεων μεταξύ των ασθενών και των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν μεταβολές σε ένα δίκτυο εγκεφαλικών περιοχών που έχουν εμπλακεί σε προηγούμενες μελέτες της PTSD ενισχύοντας τα στοιχεία για ένα δυσλειτουργικό δίκτυο περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκεται στη μνήμη, συμπεριλαμβανομένων του ιπποκάμπου, του έσω προμετωπιαίου φλοιού και της έλικας του προσαγωγίου.

Ο Bremner και οι συνεργάτες του (2003a) σε μια ακόμη μελέτη τους, δεδομένου ότι ο ιπποκάμπος αποτελεί μια δομή που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη μάθηση και τη μνήμη εξέτασαν τη δομή (με τη χρήση MRI) και τη λειτουργία (μέσω PET) του ιπποκάμπου σε γυναίκες με και χωρίς ιστορικό παιδικής σεξουαλικής κακοποίησης και με και χωρίς διάγνωση PTSD. Η λειτουργία του ιπποκάμπου εξετάστηκε κατά την εκτέλεση λεκτικών έργων δηλωτικής μνήμης στις παραπάνω ομάδες. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι συνεπή με ελλείμματα τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία του ιπποκάμπου σε γυναίκες ασθενείς με PTSD που βίωσαν σεξουαλική κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία. Πιο συγκεκριμένα οι γυναίκες αυτές είχαν κατά 16% μικρότερο ιπποκάμπειο όγκο από τις κακοποιημένες γυναίκες χωρίς PTSD. Παράλληλα ο ιπποκάμπειος όγκος ήταν κατά 19% μικρότερος σε σχέση με γυναίκες που δεν είχαν υποστεί σεξουαλική κακοποίηση και δεν ανέπτυξαν PTSD. Οι γυναίκες με PTSD έδειξαν επίσης μια

αποτυχία ενεργοποίησης του αριστερού ιπποκάμπου κατά την διάρκεια του λεκτικού έργου μνήμης. Τα ελλείμματα στην δομή και τη λειτουργία του ιπποκάμπου εμφανίζονται να είναι ειδικά για τη διάγνωση της PTSD και όχι ένα μη ειδικό αποτέλεσμα της έκθεσης σε παιδική κακοποίηση.

Η μελέτη του Bremner και των συνεργατών του (2003a) βρήκε ελλείμματα στην ενεργοποίηση του ιπποκάμπου κατά τη διάρκεια ενός έργου δηλωτικής μνήμης και παράλληλα μικρότερο όγκο σε ασθενείς με PTSD. Παράλληλα πρόσφατες προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) προωθούν την νευρογένεση και αντιστρέφουν τις επιδράσεις του στρες και την ατροφία του ιπποκάμπου. Με βάση τα παραπάνω οι Vermetten, Vythilingam, Southwick, Charney & Bremner (2003) εξέτασαν τις επιδράσεις της θεραπείας του SSRI παροξετίνη στα ελλείμματα μνήμης και στην ατροφία του ιπποκάμπου σε ασθενείς με PTSD. Χρησιμοποίησαν την Wechsler Memory Scale για να αξιολογήσουν την δηλωτική μνήμη πριν και μετά από 9-12 μήνες θεραπείας με παροξετίνη σε ασθενείς με PTSD. Επίσης ο όγκος του ιπποκάμπου μετρήθηκε με MRI. Οι δοκιμασίες της δηλωτικής μνήμης περιελάμβαναν ένα έργο λογικής μνήμης (ελεύθερη ανάκληση δυο ιστοριών που αντιπροσωπεύει την λεκτική μνήμη) και ένα έργο οπτικής μνήμης (αναπαραγωγή σχεδίων μετά την παρουσίασή τους για 6-sec). Για τα δυο αυτά έργα έγινε μέτρηση άμεσης και καθυστερημένης (μετά από 30' διάλειμμα) ανάκλησης όπου υπολογίστηκε το ποσοστό συγκράτησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία με παροξετίνη οδήγησε σε μια σημαντική βελτίωση της λειτουργίας της δηλωτικής μνήμης. Η διαφορά στην άμεση και καθυστερημένη επίδοση της μνήμης, η οποία αντικατοπτρίζεται καλύτερα από το ποσοστό των στοιχείων που διατηρήθηκαν στην μνήμη βελτιώθηκε σημαντικά για την κατηγορία της λεκτικής μνήμης. Αυτό το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε για το έργο εικονικής μνήμης. Επίσης οι ασθενείς με PTSD παρουσίασαν αύξηση κατά 4,6% στον ιπποκάμπειο όγκο μετά από 9-12 μήνες θεραπεία. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν την κλινική επιτυχία της θεραπείας με παροξετίνη ως αποτέλεσμα της αναστροφής της ατροφίας του ιπποκάμπου που προκαλείται από στρες σε ασθενείς με διάγνωση PTSD. Ωστόσο δεν βρέθηκε σημαντική σχέση μεταξύ της βελτίωσης στην επίδοση της μνήμης και

του όγκου του υποκάμπτου. Το μικρό μέγεθος της μεταβολής του όγκου περιορίζει τη δυνατότητα των ερευνητών να βρουν συσχετίσεις μεταξύ αυτής και άλλων παραμέτρων.

Η παρακάτω μελέτη χρησιμοποιεί ένα σχετικά μεγάλο δείγμα 95 ατόμων για να εξετάσει αν τα ελλείμματα στη δηλωτική μνήμη σχετίζονται με μικρότερο υποκάμπειο όγκο σε στρατιώτες βετεράνους των ΗΠΑ με και χωρίς PTSD. Οι ερευνητές ενσωμάτωσαν στις αναλύσεις και άλλες περιφερικές περιοχές του εγκεφάλου σχετικές με τα έργα που αφορούν τη μνήμη, όπως ο όγκος της παραϊπποκάμπειας φλοιϊκής περιοχής και ο συνολικός φλοιϊκός όγκος που έχει παρατηρηθεί ότι διαφέρει σε ασθενείς με PTSD και μη. Η λεκτική δηλωτική μνήμη αξιολογήθηκε με το έργο λογικής μνήμης από την Wechsler Memory Scale-III και μια δοκιμασία για την εκτίμηση της λεκτικής μνήμης (Hopkins Verbal Learning Test). Η οπτική δηλωτική μνήμη αξιολογήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας αντίληψης της μορφής των Rey-Osterrieth και τη δοκιμασία λεκτικής μάθησης του Rey (Rey-Osterrieth Complex Figure Test και του Rey Visual Design Learning Test). Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αυτή παρουσίασαν ένα πρότυπο μικρής έως μέτριας επίδρασης της PTSD στη μνήμη για μη συναισθηματικό υλικό και καμία επίδραση στην καθυστερημένη ανάκληση. Σχέσεις μεταξύ υποκάμπειου όγκου και επιπτώσεων του στρεσογόνου παράγοντα στη μνήμη δεν παρατηρήθηκαν. Καθώς επίσης δεν παρατηρήθηκε καμιά συµμεταβολή μεταξύ των περιφερειακών όγκων του εγκεφάλου και των αναπαραστάσεων της μνήμης. Όπως πάντα όμως, το σφάλμα δειγματοληψίας θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια αδυναμία των ερευνητών να παρατηρήσουν ισχυρότερες σχέσεις μεταξύ του όγκου του υποκάμπτου, των περιφερειακών όγκων και των επιδόσεων στη μνήμη (Woodward, Kaloupek, Grande, Stegman, Kutter, Leskin et al., 2009). Ωστόσο ο Sapolsky (2000) έχει επισημάνει ότι δεν υπάρχουν σαφείς δεσμοί μεταξύ κυτταρικών προσαρμογών στον υποκάμφο από το άγχος και του συνολικού όγκου. Αυτά τα δεδομένα μπορούν να οδηγήσουν στην άποψη ότι τα ελλείμματα στη δηλωτική μνήμη σε μη γερασμένα άτομα με PTSD είναι σχετικά μικρά.

Προς την ίδια κατεύθυνση και μια παλαιότερη μελέτη των Pederson, Maurer, Kaminski, Zander, Peters, Stokes-Crowe & Osborn (2004) συνέκρινε γυναίκες που

είχαν βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός, με και χωρίς PTSD με μια φυσιολογική ομάδα ελέγχου με στόχο να απομονωθούν οι επιδράσεις της PTSD στη μνημονική λειτουργία και τον όγκο του ιπποκάμπου. Έγινε χρήση μαγνητικής τομογραφία του εγκεφάλου και για τη λειτουργία της μνήμης χορηγήθηκε η κλίμακα Wechsler Memory Scale. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξαν διαφορές στις επιδόσεις στην μνήμη ή τον όγκο του ιπποκάμπου μεταξύ ατόμων με PTSD και χωρίς που βίωσαν όμως κακοποίηση και των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Αυτά τα αρνητικά ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι οι συμμετέχουσες ήταν κατά 20 χρόνια νεότερες από εκείνες που συμμετείχαν σε άλλες μελέτες όπως του Bremner και των συνεργατών του (2003a). Επίσης από τις βαθμολογίες στην CAPS φάνηκε ότι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων στην PTSD ήταν ηπιότερη καθιστώντας αναγκαία τη σύγκριση ασθενών με PTSD με διαφορετικά επίπεδα σοβαρότητας συμπτωμάτων.

Το στρες όπως έχει αναφερθεί ξανά συνδέεται με βλάβες του ιπποκάμπου, αναστολή της νευρογένεσης και αναστολή στις λειτουργίες της μνήμης. Μια προτεινόμενη εξήγηση για τη δυσλειτουργία της μνήμης στην PTSD είναι ότι το στρες που προκαλεί βλάβες του ιπποκάμπου σχετίζεται με υψηλά επίπεδα κορτιζόλης. Με βάση αυτό στη μελέτη τους οι Lindauer, Olf, van Meijel, Carlier & Gersons (2006) εξέτασαν τα επίπεδα κορτιζόλης από δείγμα σιέλου σε ένα δείγμα αστυνομικών με και χωρίς PTSD. Για την αξιολόγηση των νευροψυχολογικών λειτουργιών εξέτασαν τη σχέση μεταξύ μικρότερου όγκου ιπποκάμπου και επιπέδων κορτιζόλης με τις επιδόσεις στη μνήμη, τη μάθηση και τη προσοχή. Ο ιπποκάμπιος όγκος εξετάστηκε μέσω μαγνητικής απεικόνισης και για τα επίπεδα κορτιζόλης λήφθηκε δείγμα σιέλου. Τέλος έγιναν νευρογνωστικές αξιολογήσεις (έργα καθυστερημένης και βραχυπρόθεσμης ανάκλησης και το Stroop Color-Word Test για τη μέτρηση της προσοχής).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με PTSD βρέθηκαν να έχουν σημαντικά μικρότερο αριστερό και δεξιό όγκο ιπποκάμπου από την ομάδα ελέγχου. Επίσης συμπτώματα αναβίωσης σχετίστηκαν αρνητικά με τον αριστερό όγκο του ιπποκάμπου, υποδεικνύοντας μια σχέση μεταξύ του μεγέθους του ιπποκάμπου και της τρέχουσας σοβαρότητας της PTSD. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να

σημαίνουν είτε ότι οι μικρότεροι ιππόκαμποι είναι ένας προϋπάρχον παράγοντας για την ανάπτυξη της PTSD ή ότι η βλάβη επέρχεται εντός 2 ετών από την εμφάνιση της διαταραχής, καθώς οι συμμετέχοντες της μελέτης εμφάνιζαν συμπτώματα PTSD για ένα μέσο όρο 1,7 χρόνια. Επίσης παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στην ομάδα PTSD νωρίς το πρωί. Μια σημαντική κύρια επίδραση βρέθηκε στις νευροψυχολογικές μεταβλητές, αποκαλύπτοντας ότι τα άτομα με PTSD εμφάνισαν φτωχότερες επιδόσεις στο έργο της καθυστερημένης οπτικής μνήμης, ενώ στο έργο λεκτικής μνήμης οι εμμονές και οι παρεισφρήσεις ήταν αυξημένες. Επίσης η σοβαρότητα των συμπτωμάτων σχετίστηκε αρνητικά με την άμεση ανάκληση. Μια προτεινόμενη εξήγηση για την εξασθενημένη μνήμη στην PTSD είναι ότι το στρες προκαλεί βλάβη στον ιππόκαμπο λόγω των αυξημένων επιπέδων κορτιζόλης. Με βάση αυτή την άποψη, σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του όγκου του ιππόκαμπου, των βαθμολογιών στα έργα μνήμης και των μετρήσεων κορτιζόλης θα ήταν αναμενόμενη. Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε όμως μόνο μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων κορτιζόλης νωρίς το πρωί και του δεξιού ιπποκάμπειου όγκου και καμία συσχέτιση μεταξύ του όγκου του ιπποκάμπου και των βαθμολογιών στα έργα μνήμης και/ ή στις λοιπές μετρήσεις κορτιζόλης (Lindauer et al., 2006).

Η PTSD είναι μια σύνθετη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από την ταυτόχρονη παρουσία ενός αριθμού συμπτωμάτων. Ο συνδυασμός των συμπτωμάτων, καθώς επίσης και η ένταση του κάθε ενός από αυτά μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ασθενών. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων στην PTSD έχει δειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης του μεγέθους των νοητικών βλαβών που συνδέονται με τη διαταραχή. Επιπλέον η σοβαρότητα των συμπτωμάτων έχει βρεθεί να συσχετίζεται αρνητικά με τη δραστηριότητα του έσω προμετωπιαίου φλοιού και θετικά με τη δραστηριότητα της αμυγδαλής. Με βάση τα παραπάνω ο Dickie και οι συνεργάτες του (2008) πραγματοποίησαν μια μελέτη για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ μνήμης φοβισμένων και ουδέτερων προσώπων και συμπτωμάτων της PTSD όπως μετράται από την κλίμακα βαρύτητας συμπτωμάτων της PTSD (CAPS). Οι παραπάνω υπέθεσαν ότι η βαρύτητα των συμπτωμάτων της PTSD θα πρέπει να προβλέψει την συνολική επίδοση της μνήμης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από τις CAPS βαθμολογίες είχε αρνητική συσχέτιση με τις επιδόσεις στην μνήμη. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ CAPS βαθμολογιών και δραστηριότητας στον κοιλιακό έσω προμετωπιαίο φλοιό (vmPFC) που προκαλείται στην περίπτωση των ξεχασμένων προσώπων. Επομένως, εάν ο vmPFC είναι άμεσα ή έμμεσα απαραίτητος για την επιτυχία του σχηματισμού μνημών, είναι κατανοητό ότι μια μειωμένη δραστηριότητα αυτής της περιοχής σε ασθενείς με αυξημένα συμπτώματα PTSD μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργική κωδικοποίηση του ερεθίσματος και κατά συνέπεια μειωμένη επίδοση στη μνήμη. Έχει προταθεί ότι τα ελλείμματα μνήμης στην PTSD μπορούν να εξηγηθούν εν μέρει από σχετικές δυσλειτουργίες στην προσοχή και την μνήμη εργασίας οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να συνδέονται με παθολογία του μετωπιαίου λοβού. Εναλλακτικά, μη φυσιολογική δραστηριότητα του vmPFC μπορεί να διαταράξει την απόδοση της μνήμης μέσω των συνδέσεων της με δομές του κροταφικού λοβού, όπως είναι η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος. Σύμφωνα με τους ερευνητές μη φυσιολογική λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ vmPFC και αμυγδαλής έχει προηγουμένως αναφερθεί σε ασθενείς με PTSD. Τέλος οι αποκρίσεις της αμυγδαλής κατά την ανάκληση φοβισμένων προσώπων αυξάνονταν σε συνάρτηση με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Dickie et al., 2008).

Οι έρευνες που έχουν αναφερθεί ως τώρα έχουν εστιάσει στην διερεύνηση των συσχετισμών για την τρέχουσα ύπαρξη PTSD, ενώ λίγα είναι γνωστά σχετικά με τις διεργασίες του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην επιτυχημένη ανάκαμψη από τη διαταραχή. Οι Dickie, Brunet, Akerib & Armony (2011) πραγματοποίησαν μια διαχρονική μελέτη fMRI σε μια ομάδα ατόμων που πάσχουν από PTSD χρησιμοποιώντας ένα έργο που εξέταζε την συναισθηματική μνήμη προσώπων. Τα άτομα εξετάστηκαν δυο φορές, μια φορά όταν τα συμπτώματα ήταν σε έξαρση και την 2^η φορά 6-9 μήνες αργότερα όταν οι περισσότεροι συμμετέχοντες αλλά όχι όλοι είχαν δει τα συμπτώματά τους να μειώνονται σημαντικά. Οι ερευνητές αναζήτησαν τις συσχετίσεις των νευρωνικών συνδέσεων μεταξύ της βαρύτητας των συμπτωμάτων στην 1^η και 2^η μέτρηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα τρέχοντα συμπτώματα της PTSD σχετίστηκαν σημαντικά με τη δραστηριότητα στον κοιλιακό

έσω προμετωπιαίο φλοιό ως λειτουργική δομή που σχετίζεται με τη μνήμη γενικά και με την αμυγδαλή ως λειτουργικό δείκτη της συναισθηματικής μνήμης. Αντίθετα οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στην δραστηριότητα του υποκάμπου (ως συνάρτηση της μνήμης) και στην περιοχή Brodmann 25 του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου (subgenual anterior cingulate cortex, sgACC) η οποία σχετίζεται με τη συναισθηματική μνήμη, συσχετίστηκε με τη βελτίωση των συμπτωμάτων της PTSD.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας sgACC κατά τη διάρκεια της συναισθηματικής κωδικοποίησης της μνήμης και των τρεχόντων συμπτωμάτων όταν όλοι οι ασθενείς ήταν συμπτωματικοί (χρόνος 1). Από την άλλη κατά την βελτίωση (χρόνος 2), παρατηρήθηκε μια μεγαλύτερη αλληλεπίδραση μεταξύ συναισθήματος και κωδικοποίησης της μνήμης στα άτομα με τη φτωχότερη πρόγνωση, μαζί με μια αύξηση στην μνημονική κωδικοποίηση που σχετίστηκε με δραστηριότητα αυτής της περιοχής για τα φοβισμένα πρόσωπα. Ως εκ τούτου είναι πιθανό διαφορετικές διεργασίες του έσω προμετωπιαίου φλοιού που συντελούν στην παθολογία της PTSD και την αποκατάστασή της να εντοπίζονται σε πρόσθια και οπίσθια τμήματα αυτής της μεγάλης περιοχής (Dickie et al., 2011).

Μια ακόμα μελέτη διερεύνησε τους νευροφυσιολογικούς συσχετισμούς της μνήμης σε ασθενείς με PTSD. Για αυτόν το σκοπό εξέτασε τις περιφερειακές διαφορές στην αιμάτωση (με τη χρήση fMRI) κατά την εκτέλεση ενός έργου λεκτικής επεισοδιακής μνήμης με ουδέτερο αλλά και σχετικό με το τραύμα περιεχόμενο. Συγκρίθηκαν οι επιδόσεις με τις αλλαγές αιμάτωσης, ιδιαίτερα στον έσω κροταφικό λοβό μεταξύ των ατόμων με PTSD και των υγιών συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα εμφάνισαν εξασθενημένη δηλωτική μνήμη για ουδέτερες λέξεις με διατήρηση της μνήμης για τις λέξεις με τραυματικό περιεχόμενο. Σε ασθενείς η κωδικοποίηση "τραυματικών" λέξεων που είχαν πετυχημένη ανάκληση σχετίστηκε με αυξημένη αιμάτωση (ενεργοποίηση) του αριστερού υποκάμπου με επέκταση στην παραϊποκάμπεια και ατρακτοειδή έλικα. Από την άλλη τόσο η ορθή όσο και η λανθασμένη αναγνώριση κωδικοποιημένων αρνητικών λέξεων συνδέθηκαν με αυξημένη δραστηριότητα στον αριστερό υποκάμπο. Τα βελτιωμένα αποτελέσματα στην μνήμη για λέξεις με τραυματικό περιεχόμενο μπορούν να εξηγηθούν με βάση

το γεγονός ότι τα συναισθηματικά φορτισμένα ερεθίσματα σχετίζονται με αυξημένη παγίωση της μνήμης. Τα αποτελέσματα αυτά σχετίζονται με μια μεγάλη ομάδα ερευνών που βρίσκουν ασυνήθιστη λειτουργία του υποκάμπτου σε ασθενείς με PTSD (Thomaes, Dorrepaal, Draijer, de Ruiter, Elzinga, van Balkom et al., 2009).

Η μελέτη των Thomaes και συν. (2009) έδειξε μια ενισχυμένη μνήμη στους ασθενείς με PTSD. Ωστόσο προηγούμενη μελέτη του Shin και των συνεργατών του (2004) που αφορούσε την δηλωτική μνήμη δεν βρήκε διαφορές στην επίδοση της μνήμης σε ασθενείς με PTSD και σε ομάδα ελέγχου. Η μελέτη αυτή βέβαια χρησιμοποίησε ερεθίσματα με ουδέτερο περιεχόμενο. Επίσης η μελέτη του Thomaes και συν. (2009) βρήκε στους ασθενείς με PTSD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αυξημένη αιματική ροή στον αριστερό υποκάμπτου, που επεκτείνεται στην παραϊπποκάμπεια και ατρακτοειδή έλικα κατά την κωδικοποίηση και την ανάκληση αρνητικών εικόνων. Η παρατήρηση αυτή έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών όπως του Bremner και συν. (2003a). Ωστόσο τόσο η μελέτη του Dickie και των συνεργατών του (2008) όσο και η επόμενη μελέτη του Dickie και συν. (2011) περιελάμβαναν συμμετέχοντες που είχαν όλοι συμπτώματα PTSD και δεν είναι γνωστό αν τα άτομα με PTSD διαφέρουν από εκείνα που έχουν βιώσει κάποιο ψυχικό τραύμα αλλά δεν έχουν αναπτύξει PTSD. Από την άλλη η μελέτη του Thomaes και των συνεργατών του (2009) ήταν ένα πιλοτικό έργο με μικρό μέγεθος δείγματος που χρησιμοποίησε μια ομάδα ελέγχου που δεν είχε εκτεθεί σε κάποιο τραυματικό γεγονός και δεν βρήκε διαφορές στην ενεργοποίηση της αμυγδαλής.

Με ανάλογους ερευνητικούς στόχους οι Brohawn, Offringa, Pfaff, Hughes & Shin (2010) εξέτασαν τους νευρωνικούς συσχετισμούς της συναισθηματικής διαμόρφωσης της μνήμης στην PTSD. Συγκεκριμένα χρησιμοποίησαν λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) για τη μελέτη της λειτουργίας της αμυγδαλής και του υποκάμπτου κατά την κωδικοποίηση αρνητικών, σε σύγκριση με ουδέτερων εικόνων σε άτομα που είχαν εκτεθεί σε κάποιο τραυματικό γεγονός με επακόλουθη ανάπτυξη PTSD και χωρίς PTSD. Ένα τεστ μνήμης – αναγνώρισης χορηγήθηκε μια εβδομάδα μετά. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση της μνήμης για τις αρνητικές σε σχέση με τις ουδέτερες εικόνες κάτι που βρέθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Σε σχέση με τα άτομα που δεν

ανέπτυξαν PTSD η ομάδα PTSD έδειξε υπερβολική ενεργοποίηση της αμυγδαλής κατά την κωδικοποίηση των αρνητικών έναντι των ουδέτερων εικόνων. Αυτή η επίδραση ήταν ακόμα πιο έντονη όταν αφορούσε δεδομένα από εικόνες τις οποίες τα άτομα θυμόντουσαν μια εβδομάδα αργότερα. Επίσης στην ομάδα PTSD ο βαθμός ενεργοποίησης της αμυγδαλής συσχετίστηκε κατά την κωδικοποίηση των αρνητικών έναντι των ουδέτερων εικόνων. Επίσης η ενεργοποίηση του υποκάμπου συσχετίστηκε θετικά με την τρέχουσα σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την επιτυχή κωδικοποίηση των αρνητικών σε σχέση με τις ουδέτερες εικόνες, η οποία ήταν μεγαλύτερη στην PTSD ομάδα.

Όπως φαίνεται οι μελέτες για το εάν η PTSD σχετίζεται με φτωχότερη μνήμη για συναισθηματικά ουδέτερες πληροφορίες έχουν φέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Brewin, Kleiner, Vasterling και Field (2007) σε μια μετανάλυση 27 μελετών διερεύνησαν τη λεκτική και οπτική μνήμη σε άτομα με PTSD και σε υγιείς συμμετέχοντες. Η ανάλυση έδειξε ότι συνολικά, παρά τη σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών, δείγματα ενηλίκων με PTSD εμφανίζουν μια μείωση στην επίδοση της μνήμης που είναι μικρή έως μέτρια σε μέγεθος. Ωστόσο το μέγεθος της επίδρασης διέφερε σε κάθε μια από τις τέσσερις βασικές κατηγορίες μνήμης που δημιουργήθηκαν από τη ταξινόμηση των μεταβλητών επίδοσης σε άμεση και καθυστερημένη ανάκληση και σε οπτική και λεκτική μνήμη. Επομένως είναι πιθανό η χρήση διαφόρων μέσων ελέγχου της μνήμης στις διάφορες μελέτες να παράγει διαφορετικά μεγέθη επίδρασης. Μερικοί από τους συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένα μεγάλο μέγεθος της μείωσης της επίδοσης στα έργα συναισθηματικά ουδέτερης μνήμης που συμπεριλαμβάνονται στη μετανάλυση μπορεί να οφείλονται σε δυσλειτουργία των συστημάτων των νευροδιαβιβαστών που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της διέγερσης. Αυτό σχετίζεται και με τα νευροβιολογικά μοντέλα της PTSD που προτείνουν δυσλειτουργία των συστημάτων που είναι υπεύθυνα για τη διέγερση των μετωπιαίων και μεταιχμιακών νευρωνικών κυκλωμάτων. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία πιθανολογείται ότι μειωμένη προμετωπιαία ανασταλτική λειτουργία συμβάλλει σε συμπτώματα όπως αναβίωση του τραύματος και στη διάσπαση της προσοχής από άσχετες πληροφορίες. Από νευροανατομική σκοπιά, αυτό το μοτίβο υποδηλώνει ότι η δυσλειτουργία της

μνήμης στην PTSD είναι πιθανό να μην εξηγείται μόνο με βάση τη δυσλειτουργία του ιππόκαμπου, αλλά μάλλον αφορά τη δυσλειτουργία των συστημάτων του μετωπιαίου που σχετίζονται με ελλείμματα στην προσοχή και στις στρατηγικές μάθησης (ελλείμματα στα πρώτα στάδια της μάθησης).

6.4 Γνωστικές λειτουργίες – προσοχή και PTSD

Μια από τις επικρατέστερες υποθέσεις στη διαταραχή είναι η αυξημένη ενεργοποίηση της αμυγδαλής σε ένα τραυματικό γεγονός. Παράλληλα έχει βρεθεί ότι η δραστηριότητα της αμυγδαλής σχετίζεται με σφάλματα στην προσοχή στη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή σε νέα άτομα, γεγονός που υποδηλώνει ότι το μεταιχμιακό σύστημα εμπλέκεται στην αυτόματη επεξεργασία των συναισθημάτων απειλής καταφέροντας να επηρεάσει τον προσανατολισμό της προσοχής. Με βάση τα παραπάνω ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει τους συσχετισμούς μεταξύ της δραστηριότητας της αμυγδαλής, της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και των σφαλμάτων στην προσοχή σε ασθενείς με PTSD σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου. Όλοι οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν σε ένα έργο προσοχής (DOT) όπου έπρεπε να εστιάσουν το βλέμμα τους σε ένα σταυρό που παρουσιαζόταν στην οθόνη και ταυτόχρονα να δείχνουν την θέση της κουκίδας που θα εμφανιζόταν (ψηλά ή χαμηλά) όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Πριν το έργο προσοχής αξιολογήθηκε η συναισθηματική κατάσταση των συμμετεχόντων, οι οποίοι έβλεπαν ένα πρόσωπο στόχο και έπρεπε να επιλέξουν ποιο από τα δυο πρόσωπα που παρουσιάζονταν στην συνέχεια εξέφραζαν το ίδιο συναίσθημα (φόβο ή θυμό). Παράλληλα με τα έργα πραγματοποιήθηκε fMRI στους συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι σε ασθενείς με PTSD που βιώνουν την απειλή, υπήρξε μια συσχέτιση μεταξύ της υπερενεργοποίησης της αμυγδαλής και σφαλμάτων στην προσοχή που αντιπροσωπεύει πτυχές της διαταραχής και αφορά μια κατάσταση αυξημένης αποκρισιμότητας στην απειλή. Πιο συγκεκριμένα όσο αφορά την προσοχή αυτό που βρέθηκε ήταν ότι οι συμμετέχοντες με PTSD ήταν πιο αργοί από την ομάδα ελέγχου στην αποδέσμευση της προσοχής τους από τις εικόνες που συνδέονταν με αρνητικά συναισθηματικά φορτισμένες λέξεις. Παράλληλα η καθυστέρηση στην απεμπλοκή της προσοχής συνδέθηκε με υπερδραστηριότητα

της αμυγδαλής (El Khoury-Malhame, Reynaud, Soriano, Michael, Salgado-Pineda, Zendjidjian, Samuelian et al., 2011).

Το παραπάνω εύρημα μπορεί να γίνει κατανοητό και σύμφωνα με το θεωρητικό μοντέλο του Eysenck για τα σφάλματα στην προσοχή υπό την απειλή του άγχους. Σύμφωνα με αυτή το άγχος μειώνει την αποτελεσματική λειτουργία του συστήματος της προσοχής που αφορά ένα συγκεκριμένο στόχο και αυξάνει το εύρος στο οποίο η διαδικασία επηρεάζεται από το ερέθισμα που καθοδηγεί το σύστημα προσοχής. Εκτός όμως από την μείωση της προσοχής, ταυτόχρονα το άγχος αυξάνει την προσοχή σε ερεθίσματα που σχετίζονται με απειλή. Όπως αναφέρει ο Eysenck και οι συνεργάτες του (2007) το άγχος θα ευνοούσε μια από κάτω προς τα πάνω επίδραση της αμυγδαλής επί του προμετωπιαίου φλοιού και θα αποδυνάμωνε τον από πάνω προς τα κάτω έλεγχο που θα εκδηλώσει δυσκολία στην απεμπλοκή της προσοχής από το διασπαστικό απειλητικό ερέθισμα. Ωστόσο η μελέτη των El Khoury-Malhame και συν. (2011) βρήκε σχετικά μικρή συμμεταβολή των μεταβλητών, επίσης ορισμένοι ασθενείς ήταν σε σταθερή ιατρική αγωγή και είχαν άλλες συνυπάρχουσες διαταραχές κάτι το οποίο θα μπορούσε να αποτελέσει περιορισμό στην εν λόγω μελέτη.

Στο ίδιο πλαίσιο η επόμενη μελέτη εξέτασε το νευρικό κύκλωμα και τις υποκείμενες μεταβολές στην προσοχή λόγω συναισθηματικού περισπασμού σε βετεράνους με συμπτώματα PTSD. Χρησιμοποίησαν ένα τροποποιημένο συναισθηματικό έργο το οποίο έχει στόχο να αναδείξει ότι το συναίσθημα και η λειτουργία της προσοχής διαχωρίζονται σε δυο μεγάλα νευρωνικά δίκτυα, ένα που σχετίζεται με συναισθηματικές διαδικασίες και εμπλέκει τις μετωπιαίο-μεταιχμιακές περιοχές (fronto-limbic regions) συμπεριλαμβανομένου της αμυγδαλής και του κάτω προμετωπιαίου φλοιού (inferior prefrontal cortex) και ένα που σχετίζεται με την προσοχή και εμπλέκει τον ραχιαίο-έξω προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex) και περιοχές του οπίσθιου βρεγματικού. Οι βετεράνοι με PTSD συμπτωματολογία ολοκλήρωσαν ένα έργο συναισθηματικού περιεχομένου καθώς υποβάλλονταν σε λειτουργική μαγνητική τομογραφία. Επίσης ταξινομήθηκαν σε ομάδες υψηλής και χαμηλής συμπτωματολογίας με βάση της βαθμολογία τους στη κλίμακα Davinson για το ψυχολογικό τραύμα (DTS-Davinson Trauma Scale). Στο έργο

που τους ανατέθηκε έπρεπε να διακρίνουν ερεθίσματα στόχους που εμφανίζονταν σπάνια (κύκλοι) από τη συχνή εμφάνιση άλλων ερεθισμάτων (τετράγωνα) ενώ τους παρουσιάζονταν συναισθηματικά φορτισμένοι και ουδέτεροι περισπαστές σε σπάνιο και ακανόνιστο ρυθμό (Hayes, LaBar, Petty, McCarthy & Morey, 2009).

Τα αποτελέσματα έδειξαν διαφορική ενεργοποίηση στις κοιλιακές περιοχές για τις χαμηλές και υψηλές DTS ομάδες κατά τη διάρκεια της συναισθηματικής συνθήκης. Υψηλή βαθμολογία στη κλίμακα DTS σχετίστηκε με ενεργοποίηση του κοιλιακού-έσω προμετωπιαίου φλοιού, περιοχών της αμυγδαλής και της κογχομετωπιαίας περιοχής. Η ομάδα χαμηλής βαθμολογίας στην κλίμακα DTS έδειξε μεγαλύτερη αμφοτερόπλευρη ενεργοποίηση του κάτω μετωπιαίου φλοιού (IFG) από ότι η ομάδα υψηλής βαθμολογίας. Τα παρόντα αποτελέσματα είναι συνεπή με τον ρόλο της IFG στην αναστολή της απόσπασης της προσοχής από ερεθίσματα. Αυξανόμενα βιβλιογραφικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ύπαρξη αυτής της ανασταλτικής δράσης μειώνεται σε ασθενείς με PTSD. Τα ευρήματα για τα ραχιαία ρεύματα επεξεργασίας στην παρούσα μελέτη έδειξαν ότι οι στόχοι που σχετίστηκαν με την προσοχή συνδέθηκαν με εξασθενημένο σήμα στο ραχιαίο δίκτυο και τις βρεγματικές περιοχές σε παλαίμαχους με μεγαλύτερη συμπτωματολογία PTSD σε σχέση με εκείνους που είχαν λιγότερα συμπτώματα. Στο σύνολό τους τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η υπεραποκρισιμότητα της δραστηριότητας των κοιλιακών και μεταιχμιακών περιοχών είναι συζευγμένη με αλλοιωμένη λειτουργία του ραχιαίου και του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και αυτό μπορεί να αποτελεί νευρωνικό δείκτη της δυσλειτουργίας της προσοχής στην PTSD (Hayes et al., 2009).

Η επόμενη μελέτη των Morey, Petty, Cooper, LaBar & McCarthy (2008) μελετά ένα άλλο κομμάτι που δυσλειτουργεί σε ασθενείς με PTSD, το κομμάτι των ανώτερων εκτελεστικών λειτουργιών. Επομένως στόχος της μελέτης είναι να βρει τη σχέση των περιοχών επεξεργασίας των ανώτερων εκτελεστικών και συγκινησιακών λειτουργιών με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων στην PTSD. Στην παρούσα μελέτη οι συμμετέχοντες έπρεπε να διεκπεραιώσουν ένα εκτελεστικό έργο λήψης απόφασης ενώ ταυτόχρονα τους παρουσιάζονταν είτε εικόνες μάχης είτε ουδέτερες εικόνες άμαχων ατόμων. Οι 39 βετεράνοι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε λειτουργική

απεικόνιση MRI ενώ εκτίθονταν στα παραπάνω ερεθίσματα. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η επεξεργασία των ερεθισμάτων μάχης σχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με ενεργοποίηση κοιλιακών μετωπιαίων-μεταιχμιακών περιοχών (ventral frontolimbic) ενώ η εκτελεστική επεξεργασία ενεργοποιεί ραχιαίες μετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές. Η ενεργοποίηση για τα συναισθηματικά φορτισμένα σε σχέση με τα ουδέτερα ερεθίσματα σχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό θετικά με το επίπεδο των συμπτωμάτων της PTSD στις κοιλιακές μετωπιαίες-μεταιχμιακές περιοχές, ιδίως στο κοιλιακό-έσω προμετωπιαίο φλοιό, στην κάτω μετωπιαία έλικα και την κοιλιακή πρόσθια έλικα του προσαγωγίου. Αντίθετα η ενεργοποίηση για τα εκτελεστικά έργα σχετίστηκε αρνητικά με τα συμπτώματα της PTSD στο εκτελεστικό ραχιαίο δίκτυο, κυρίως στην έσω μετωπιαία έλικα, στη ραχιαία-πρόσθια έλικα του προσαγωγίου και στο κάτω βρεγματικό λόβιο. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα αλληλένδετα εκτελεστικά και συναισθηματικά συστήματα επεξεργασίας του εγκεφάλου επηρεάζονται διαφορετικά από τη συμπτωματολογία της PTSD. Έτσι, τα αποτελέσματα δείχνουν μια γνωστική-συναισθηματική ανισορροπία όπου μια κακή ρύθμιση του κοιλιακού συναισθηματικού δικτύου επεξεργασίας είναι φαινομενικά υπεύθυνη για την παρεμβολή στις διαδικασίες επεξεργασίας από το ραχιαίο εκτελεστικό δίκτυο.

Γνωστικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν τη μειωμένη βραχυπρόθεσμη μνήμη και την κακή συγκέντρωση είναι ιδιαίτερα εμφανή στους επιζώντες από τραύμα. Επίσης νευροψυχολογικά ελλείμματα έχουν βρεθεί σε νέους και μεσήλικες με PTSD που μπορεί να κρύβονται πίσω από τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μνήμη. Ωστόσο λίγα είναι γνωστά για τη μακροπρόθεσμη πορεία της PTSD στη γνωστική λειτουργία και κατά πόσο ή πως η PTSD επιδρά στη διαδικασία της γήρανσης (Golier, Harvey, Legge & Yehuda, 2006). Ο Golier και οι συνεργάτες του (2006) στο άρθρο τους επικεντρώθηκαν στην αναδυόμενη βιβλιογραφία για τα νευροψυχολογικά ελλείμματα της γήρανσης σε επιζώντες από τραύμα, ιδίως σε ηλικιωμένους βετεράνους και σε επιζώντες του Ολοκαυτώματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ηλικιωμένα άτομα με χρόνια PTSD έδειξαν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση σε πολλαπλές μετρήσεις ρητής (έκδηλης) μνήμης και σκόραραν σε ένα εύρος που υποδηλώνει γνωστική δυσλειτουργία σε σχέση με τη μη εκτεθειμένη

ομάδα ελέγχου. Τα ελλείμματα ήταν πιο ουσιαστικά και γενικευμένα από αυτά που παρατηρήθηκαν σε νέα και μεσήλικα άτομα υποδηλώνοντας ότι διαφορετικές πτυχές των επιδόσεων στη μνήμη μπορεί να μεταβληθούν στην πορεία της PTSD. Ο βαθμός στον οποίο αυτό σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου και όχι με την ηλικία ή τη χρονιότητα της νόσου δεν είναι γνωστός, αλλά τα ευρήματα υποδηλώνουν τη πιθανότητα ότι τα νευροψυχολογικά θεμέλια αυτής της διαταραχής δεν μπορεί να είναι στατικά. Επιπλέον η PTSD δεν σχετίστηκε με μικρότερο δεξιό ή αριστερό ιπποκάμπειο όγκο σε οποιαδήποτε ομάδα. Ωστόσο το σημαντικότερο εύρημα ήταν ότι η PTSD συνδέθηκε με γνωστική επιβάρυνση με την ηλικία.

Στη διερεύνηση της βιβλιογραφίας για τα νευρογνωστικά ελλείμματα στην PTSD υπάρχουν δυο διαφορετικές περιοχές έρευνας: (α) ο τομέας των νευρογνωστικών συσχετισμών με την PTSD και (β) η εξέταση της νοητικής λειτουργίας ως προνοσηρής ευπάθειας ή ρυθμιστικού παράγοντα για την ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας μετά την έκθεση σε τραύμα. Η μελέτη της Vasterling και των συνεργατών της (2002) είχε πρωταρχικό στόχο να εξετάσει τις νευρογνωστικές αναπαραστάσεις στους τομείς της προσοχής, της μάθησης και της μνήμης και στην επίδοση σε μια εκ των υστέρων χορήγηση για την εκτίμηση των προνοσηρών πνευματικών πόρων σε βετεράνους του πολέμου του Βιετνάμ με και χωρίς διάγνωση PTSD. Στόχοι της μελέτης ήταν να εξετάσει (α) τις διανοητικές αδυναμίες που σχετίζονται με την PTSD, (β) το βαθμό στον οποίο η PTSD συνδέεται με τις επιδόσεις στην προσοχή, τη μνήμη και τη μάθηση ανεξάρτητα από τη νοητική λειτουργία και (γ) τον βαθμό στον οποίο η PTSD σχετίζεται με την νοητική επίδοση ανεξάρτητα από τη νευρογνωστική κατάσταση όπως μετράται από τις επιδόσεις στην προσοχή, τη μάθηση και τη μνήμη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν ελλείμματα σε συγκεκριμένα έργα προσοχής και μνήμης που σύμφωνα με τους ερευνητές είναι αποτέλεσμα ενδεικτικής δυσλειτουργίας μετωπιαίου-μεταιχμιακού συστήματος. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν ελλείμματα στην επιλεκτική (ικανότητα εστίασης της προσοχής σε ένα ερέθισμα ανάμεσα σε άλλα), τη "διαιρεμένη" προσοχή (divided attention-ικανότητα μετατόπισης της προσοχής ανάμεσα στα έργα) και στην αποθηκευτική λειτουργία της μνήμης. Το μοτίβο των δυσλειτουργιών που αφορούν την παρατεταμένη προσοχή (ικανότητα

διατήρησης της προσοχής για μεγάλο χρονικό διάστημα), τη μνήμη εργασίας και τη νέα μάθηση μπορεί να αποδοθεί από τη δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού και πιθανόν σε μικρότερο βαθμό από τον ιππόκαμπο. Οι βετεράνοι του Βιετνάμ με PTSD εκτέλεσαν με μειωμένη ευχέρεια τα έργα αξιολόγησης της παρατεταμένης προσοχής, μνήμης εργασίας και αρχικής καταχώρησης των λεκτικών πληροφοριών σε σχέση με τους βετεράνους που δεν είχαν αναπτύξει PTSD ενισχύοντας έτσι το γεγονός που υποδηλώνει ότι οι πνευματικοί πόροι μπορεί να μεσολαβούν στην ανάπτυξη της PTSD. Περαιτέρω αναλύσεις όμως έδειξαν ότι οι νευρογνωστικές λειτουργίες είναι διαταραγμένες στην PTSD ανεξάρτητα από την νοητική λειτουργία και αυτό δεν μπορεί να απορριφθεί ως αποτέλεσμα της μειωμένης γνωστικής επάρκειας του εγκεφάλου.

6.5 Γνωστικές λειτουργίες και PTSD - Μελέτες σε ζωικά μοντέλα

Όπως είδαμε στα προηγούμενα κεφάλαια υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία από μια ποικιλία από μελέτες που δείχνουν τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε ένα τραυματικό γεγονός και των ελλειμμάτων στη μνήμη, στη προσοχή και τις οπτικοχωρικές δεξιότητες. Επιπλέον το στρες επηρεάζει τις λειτουργίες της νέας μάθησης και της μνήμης που μεσολαβούνται από τον ιππόκαμπο. Τα ζωικά μοντέλα των ψυχιατρικών διαταραχών είναι χρήσιμα στην αποσαφήνιση των συνδέσεων μεταξύ των συμπτωμάτων της συμπεριφοράς και των βιολογικών δυσλειτουργιών. Το ζωικό μοντέλο της PTSD μοντελοποιεί μια αρχική τραυματική εμπειρία, η οποία θα πρέπει να είναι ανεξέλεγκτη και μη προβλέψιμη. Επίσης ο στρεσογόνος παράγοντας θα πρέπει να είναι ικανός να προκαλέσει μακροχρόνιες βιοσυμπεριφοριστικές αλλαγές. Επομένως ένα ζωικό μοντέλο πρέπει να είναι σε θέση να προσομοιώνει τις επιπτώσεις του τραύματος που έχει εξωγενή προέλευση και να μπορεί να αντιμετωπιστεί ως οξεία εμπειρία που έχει μακροχρόνιες συνέπειες. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η έκθεση των τρωκτικών στους φυσικούς τους θηρευτές ή τις οσμές τους μπορεί να πυροδοτήσει μια στρεσογόνα κατάσταση. Μελέτες που χρησιμοποιούν την παραπάνω τεχνική σε μύες έχουν δείξει βραχυπρόθεσμες συμπεριφορικές, νευροχημικές και γνωστικές αλλαγές που είναι σύμφωνες με τα συμπτώματα που παρατηρούνται στις μετατραυματικές αντιδράσεις (El Hage, Griebel & Belzung, 2006).

Οι El Hage, Griebel & Belzung (2006) στη μελέτη τους είχαν στόχο να προσδιορίσουν αν η έκθεση των τρωκτικών σε κάποιο είδος απειλητικό για τη ζωή οδηγεί σε μακροχρόνιες αλλαγές στη λειτουργία της μνήμης. Ένα τέτοιο είδος είναι η γάτα η οποία αποτελεί έναν κατάλληλο απειλητικό στρεσογόνο παράγοντα. Στην παρούσα μελέτη οι ερευνητές επέλεξαν ένα στέλεχος τρωκτικού (BALB/c) το οποίο φαίνεται να εμφανίζει σαφή δυσλειτουργική δραστηριότητα όταν εκτίθεται σε επιθετικά (αρπακτικά) ερεθίσματα. Επομένως διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του στρες που προκαλεί η απειλή της ζωής (έκθεση σε γάτα) και των μεταβολών στις ικανότητες μάθησης σε μύες με τη χρήση ενός ακτινωτού λαβυρίνθου 8 βραχιόνων και ενός χωρικής διαμόρφωσης τεστ αναγνώρισης αντικειμένων (Spatial configuration of objects recognition test - SCORT) το οποίο χρησιμοποιεί τη φυσική τάση των τρωκτικών για εξερεύνηση νέων αντικειμένων (έργο διάκρισης νέων και οικείων χωρικών σχημάτων). Τα αποτελέσματα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου έδειξαν ότι η έκθεση στη γάτα προκάλεσε σημαντικές μαθησιακές δυσκολίες στον ακτινωτό λαβύρινθο και στο SCORT οι οποίες διήρκησαν 16 έως 22 και 26 έως 28 μέρες αντίστοιχα μετά την παρουσίαση του στρεσογόνου παράγοντα. Οι μύες της ομάδας ελέγχου στον ακτινωτό λαβύρινθο είχαν την ευκαιρία να μειώσουν τον αριθμό των λαθών κατά τη διάρκεια της μάθησης, σε αντίθεση με εκείνους που είχαν δεχτεί την απειλή οι οποίοι απέτυχαν να βελτιώσουν τη χωρική τους ικανότητα. Επίσης οι μύες της ομάδας ελέγχου κατάφεραν να διακρίνουν μεταξύ των νέων και οικείων χωρικών διατάξεων ενώ από την άλλη οι μύες της ομάδας παρέμβασης έδειξαν μια επιφυλακτικότητα να εισέλθουν στο κέντρο της συσκευής και εν προκειμένω να ανταπεξέλθουν στο έργο, κάτι το οποίο αντικατοπτρίζει το αυξημένο άγχος.

Μια ακόμα μελέτη διερευνά τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της έκθεσης σε ένα τραυματικό στρεσογόνο παράγοντα στις αμυντικές αντιδράσεις και στις επιδόσεις σε έργα μνήμης σε μύες οι οποίοι έρχονται αντιμέτωποι με μια φυσική απειλή (επίμυς) στην μπαταρία δοκιμής άμυνας (defense test battery- MDTB). Η MDTB έχει προκύψει από το έργο του Blanchard και των συνεργατών του και μελετά τις αμυντικές συμπεριφορές στα τρωκτικά όταν εκείνα έρχονται αντιμέτωπα σε ένα φυσικό ερέθισμα όπως για παράδειγμα ο αρουραίος. Ουσιαστικά μελετά

συμπεριφορές όπως η αποφυγή, η εκτίμηση κινδύνου καθώς επίσης τις αμυντικές αντιδράσεις στην απειλή και την επίθεση. Το έργο αναγνώρισης αντικειμένων (ORT) το οποίο απευθύνεται σε ορισμένες πτυχές της επεισοδιακής μνήμης χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τις μακροπρόθεσμες συνέπειες του στρες στη λειτουργία της μνήμης. Η μελέτη περιελάμβανε τέσσερις ομάδες : 1) ομάδα ελέγχου 1: μύες που εκτέθηκαν μόνο στο έργο ORT, 2) ομάδα ελέγχου 2: όπου οι μύες εκτέθηκαν στο MDTB για 3 λεπτά με απουσία του απειλητικού ερεθίσματος, 3) ομάδα 3 MDTB έκθεσης: όπου οι μύες εκτέθηκαν στο MDTB παρουσία του επίμου και μετά από 14-15 μέρες εξετάστηκαν στο έργο ORT, 4) ομάδα 4 επανέκθεσης στην MDTB: όπου οι μύες εκτέθηκαν στην MDTB παρουσία του απειλητικού ερεθίσματος και επανεκτέθηκαν μετά από 14 ημέρες για 3 λεπτά αλλά χωρίς την παρουσία του επίμου, επίσης δυο ώρες αργότερα ολοκλήρωσαν το έργο ORT. Οι κύριες διαπιστώσεις της μελέτης καταδεικνύουν ότι η έκθεση στην MDTB προκαλεί μακροχρόνιες αλλαγές στη λειτουργία της μνήμης, κάτι που παρατηρείται και σε ασθενείς με PTSD. Τα δεδομένα από την πρώτη έκθεση στη συσκευή MDTB δείχνουν ότι οι μύες της ομάδας 3 και 4 εμφάνισαν ένα πλήρες φάσμα από κλασικές συμπεριφορές που παρατηρούνται όταν αυτά τα ζώα έρχονται αντιμέτωπα με ένα ερέθισμα όπως ο επίμυς (αποφυγή, εκτίμηση κινδύνου, αμυντικές αντιδράσεις στην απειλή και επίθεση). Ένα σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η διαπίστωση ότι όταν τα ποντίκια εκτέθηκαν ξανά (ομάδα 4) στην MDTB δυο εβδομάδες μετά την αρχική τους έκθεση αλλά χωρίς την παρουσία του απειλητικού ερεθίσματος, επέδειξαν ενισχυμένη συναισθηματική αντιδραστικότητα όπως υποδεικνύεται από τις απόπειρες απόδρασης από τη συσκευή σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου. Τέλος η ομάδα 3 των μυών που εκτέθηκαν στην MDTB παρουσίασε μια μείωση της επεισοδιακής μνήμης όπως αξιολογήθηκε στο έργο ORT δυο εβδομάδες αργότερα (Philbert, Belzung & Griebel, 2015).

Αυτό το αποτέλεσμα δείχνει συγκρίσιμες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη μνήμη με τη μελέτη του El Hage και των συνεργατών του (2006) που αναφέρθηκε παραπάνω. Ωστόσο είναι ενδιαφέρον ότι στην παρούσα μελέτη η ομάδα 4 που επανεκτέθηκε στην MDTB με βάση το έργο ORT παρουσίασε μια αλώβητη γνωστική ικανότητα. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η επανέκθεση στο ίδιο πλαίσιο όπου έχει

λάβει χώρα ένα αγχωτικό γεγονός μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της διέγερσης, η οποία στη συνέχεια μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της γνωστικής επίδοσης, ένα φαινόμενο που παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με PTSD. Επομένως οι ασθενείς με PTSD δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στην επεξεργασία των αρνητικών πληροφοριών με συνέπεια να θυμούνται περισσότερες τραυματικές λέξεις σε σχέση με μια ομάδα ελέγχου (Philbert, Belzung & Griebel, 2015).

Όπως έχουμε ξαναπεί η PTSD σχετίζεται με τις επιδράσεις του στρες στον προμετωπιαίο φλοιό και τα σχετικά κυκλώματα. Πολλές επίσης μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις επιδράσεις του στρες (χρόνιο ή οξύ) στη γνωστική ευελιξία μέσω των δράσεων του στον προμετωπιαίο φλοιό. Τα ζωικά μοντέλα που επιτρέπουν τη μελέτη των επιπτώσεων του στρες μπορεί να είναι χρήσιμα στην αποσαφήνιση των συνδέσεων μεταξύ του στρες που σχετίζεται με την PTSD και της γνωστικής ευελιξίας. Στην μελέτη που ακολουθεί εξετάστηκαν οι συμπεριφορικές επιδράσεις του παρατεταμένου στρες σε ένα ζωικό μοντέλο PTSD σε δυο μορφές γνωστικής ευελιξίας: ανεστραμμένη μάθηση (reversal learning) και στρατηγική μετατόπισης (strategy set-shifting). Η ανεστραμμένη μάθηση περιλαμβάνει την απόκτηση μιας απόκρισης σε προηγούμενο μη ενισχυμένο ερέθισμα και ταυτόχρονα την αναστολή της απόκρισης σε ένα ενισχυμένο ερέθισμα. Για παράδειγμα σε ένα έργο απόκρισης διαφοροποίησης, η αναστροφή εμπλέκει τη μετάβαση από μια αριστερή πίεση του μοχλού σε μια δεξιά αλλά η διάσταση σε αυτή την περίπτωση παραμένει ίδια. Η στρατηγική μετατόπισης είναι πιο σύνθετη διαδικασία που απαιτεί από το ζώο να αναδιοργανώσει τη συμπεριφορά του και να χρησιμοποιήσει ένα νέο κανόνα ή στρατηγική (για παράδειγμα ένα σύνθημα - φωτεινό σήμα μπορεί να ενημερώνει το ζώο για τον ποιόν από τους δυο μοχλούς θα επιβραβευτεί αν τον πιέσει αλλά στη συνέχεια το ζώο πρέπει να αναγνωρίσει το μοχλό που δίνει την ενίσχυση από την θέση του αριστερά ή δεξιά και όχι από το αρχικό σύνθημα) (George, Rodriguez-Santiago, Riley, Abelson, Floresco & Liberzon, 2015).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το παρατεταμένο στρες μπορεί να έχει πολύπλοκες επιπτώσεις στη γνωστική ευελιξία. Φάνηκε να μην μεταβάλει την αρχική μάθηση του έργου χωρικής διάκρισης αλλά οδήγησε σε ελλείμματα στην αναστολή αυτής της απόκρισης κατά τη διάρκεια της αναστροφής αυτού του

κανόνα (αλλαγή τοποθεσίας δεξιά-αριστερά). Ομοίως το παρατεταμένο στρες δεν επηρέασε την εκμάθηση ενός οπτικού σήματος διάκρισης αλλά επηρέασε την εδραίωση και την επακόλουθη ανάκτηση των μαθημένων οπτικών συνδέσεων όταν εξετάστηκαν την επόμενη μέρα. Επιπρόσθετα οι επίμυες που είχαν εκτεθεί στο στρες κατά τη διάρκεια του έργου μετατόπισης στρατηγικής από το οπτικό σήμα στην στρατηγική διάκρισης με βάση τη θέση δεν έδειξαν αυξημένη εμμονή αλλά έκαναν αυξημένα λάθη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που είναι ενδεικτικό της μειωμένης ικανότητάς τους να χρησιμοποιήσουν μια νέα στρατηγική. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν πως το στρες προκαλεί επιλεκτικά προβλήματα στη γνωστική ευελιξία που είναι πιθανό να επηρεάζονται από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου όπως ο PFC και οι υποφλοιικές δομές. Επίσης ελλείμματα στη λειτουργία του προμετωπιαίου (εκτελεστικού) φλοιού θα μπορούσαν να είναι άμεσες νευρογνωστικές επιπτώσεις της έκθεσης σε τραύμα (George et al., 2015).

6.6 Αμυγδαλή & εξαρτημένος φόβος

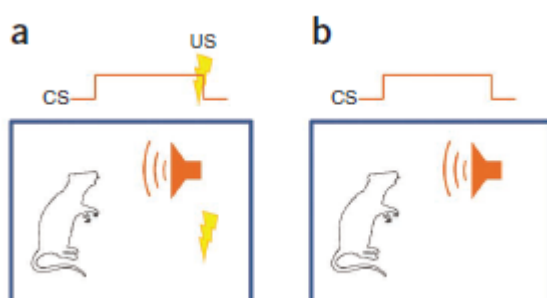
6.6.1 Παβλοβιανός εξαρτημένος φόβος και PTSD

Ο παράλογος φόβος είναι ένα σημαντικό εμπόδιο στην επιτυχία και τη παραγωγικότητα. Η υπεργενίκευση του φόβου είναι ένα από τα μεγαλύτερα συμπτώματα των διαταραχών του άγχους συμπεριλαμβανομένων της φοβίας, της διαταραχής πανικού και της διαταραχής μετατραυματικού στρες. Η PTSD αποτελεί ένα παράδειγμα του πως ο υπερβολικός φόβος μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα ζωής. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μαθημένος φόβος είναι εξελικτικά ένας επωφελής μηχανισμός. Όταν όμως ο φόβος γενικεύεται, ο μηχανισμός αυτός θα μπορούσε να είναι αντιπαραγωγικός και επιβλαβής. Η PTSD είναι μια διαταραχή όπου ο μαθημένος φόβος οφείλεται σε ένα τραυματικό γεγονός που όμως γενικεύεται και σε άλλες καταστάσεις που θα έπρεπε υπό άλλες συνθήκες να θεωρούνται ασφαλείς (Mahan & Ressler, 2012).

Όπως είδαμε τρεις περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος μεταβάλλονται ξεκάθαρα στην εν λόγω διαταραχή, η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός. Ιδιαίτερα όμως η αμυγδαλή έχει βρεθεί ότι ρυθμίζει τον εξαρτημένο φόβο σε μελέτες σε ζώα και ανθρώπους και λαμβάνει προβολές από

τον υπόκαμπο και τον προμετωπιαίο φλοιό (Mahan & Ressler, 2012). Τα άτομα με PTSD εμφανίζουν μειωμένη ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού και του υποκάμπου, που θα μπορούσαν να συμπίπτουν σύμφωνα με το μοντέλο του νευρωνικού κυκλώματος με μειωμένο έλεγχο από πάνω προς τα κάτω της αμυγδαλής (Sherin & Nemeroff, 2011).

Ένα σημαντικό ζωικό μοντέλο που χρησιμοποιείται για τη μελέτη διαφόρων πτυχών της PTSD είναι το μοντέλο του Παβλοβιανού εξαρτημένου φόβου. Αυτό το μοντέλο βασίζεται στη θεωρία της κλασικής εξαρτημένης μάθησης. Είναι μια συμπεριφορική μέθοδος με την οποία ένα τρωκτικό ή ένας άλλος οργανισμός μαθαίνει να φοβάται ένα συγκεκριμένο ερέθισμα. Η διαδικασία περιλαμβάνει ένα συναισθηματικά ουδέτερο ερέθισμα όπως ένα φως ή ένας ήχος (εξαρτημένο ερέθισμα: CS) που παρουσιάζεται στο τρωκτικό ταυτόχρονα με ένα ηλεκτρικό ερεθισμό (μη εξαρτημένο ερέθισμα: US). Μετά από μια ή περισσότερες παρουσιάσεις του εξαρτημένου ερεθίσματος μαζί με το μη εξαρτημένο το ζώο θα ανταποκρίνεται με τον ίδιο τρόπο στο ανεξάρτητο ερέθισμα όπως και στο εξαρτημένο (Εικόνα 6). Οι ερευνητές υποθέτουν ότι η θεωρία του εξαρτημένου φόβου μπορεί να περιγράψει σε ένα βαθμό την ανάπτυξη της PTSD, καθώς ο αρχικός σχηματισμός των αναμνήσεων που αργότερα θα αναπτύξουν την διαταραχή περιλαμβάνει την ίδια διαδικασία με τον Παβλοβιανό εξαρτημένο φόβο. Ο χώρος, οι ήχοι, οι μυρωδιές που συνδέονται με το τραυματικό συμβάν γίνονται ισχυρές μνήμες από τις οποίες πηγάζουν τα κλασικά συμπτώματα της διαταραχής. Ο Παβλοβιανός φόβος μπορεί να αναφέρεται τόσο στο φόβο του εξαρτημένου ερεθίσματος όσο και στο πλαίσιο ή τον τόπο που ο φόβος αποκτήθηκε (Johnson, McGuire, Lazarus & Palmer, 2012).



Εικόνα 6: Βασικές δοκιμασίες εξαρτημένου φόβου. Στην εικόνα (α) ο εξαρτημένος φόβος περιλαμβάνει την εκπαίδευση ενός ζώου να φοβάται ένα ουδέτερο εξαρτημένο ερέθισμα (CS) όπως ένα ακουστικό σήμα το οποίο έχει συνδυαστεί με ένα απωθητικό μη εξαρτημένο (US) ερέθισμα όπως το ηλεκτρικό σοκ. Στην εικόνα (b) εξετάζεται η μνήμη για τον εξαρτημένο φόβο με την παρουσίαση μόνο του εξαρτημένου ερεθίσματος και μετρούνται οι φοβικές αποκρίσεις (Πηγή: Parsons & Ressler, 2013).

Ο φόβος μπορεί να είναι τόσο μη εξαρτημένος (έμφυτος) όσο και εξαρτημένος (ως αποτέλεσμα μάθησης). Ως εκ τούτου η μελέτη του εξαρτημένου φόβου όχι μόνο επιτρέπει τον προσδιορισμό των εξαρτημένων αντιδράσεων στον εγκέφαλο των θηλαστικών αλλά επιτρέπει επίσης την αναγνώριση των κυκλωμάτων, των συνάψεων και των μηχανισμών που αλλάζουν τη μνήμη και τη μάθηση (Johnson et al., 2012).

Η PTSD είναι επίσης μια διαταραχή της ικανότητας απόσβεσης του φόβου. Η απόσβεση του φόβου (συστηματική απευαισθητοποίηση) είναι μια διαδικασία νέας μάθησης. Κατά τη διάρκεια αυτής ένα άτομο εκτίθεται στο εξαρτημένο ερέθισμα σε απουσία του ανεξάρτητου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το εξαρτημένο ερέθισμα να σταματά σταδιακά να προκαλεί την προηγούμενη μαθημένη εξαρτημένη αντίδραση (Johnson, McGuire, Lazarus & Palmer, 2012).

Σύμφωνα με το παραπάνω πλαίσιο στη PTSD πολλαπλά σήματα μπορεί να συνδεθούν με μια τραυματική εμπειρία σχηματίζοντας ισχυρές αισθητηριακές μνήμες. Αυτό μπορεί να συμβεί τόσο μέσα από την εξαρτημένη μάθηση που περιγράφηκε παραπάνω όσο και με τη γενίκευση όπως είχε συμβεί με τον μικρό Albert και τα αντικείμενα που μοιράζονταν κάποιο κοινό γνώρισμα με ένα λευκό ποντίκι (εξαρτημένο ερέθισμα). Ως εκ τούτου πολλά είναι τα ερεθίσματα που μπορούν να προκαλέσουν μια εξαρτημένη αντίδραση φόβου σε ένα άτομο με PTSD. Μόλις το άτομο με PTSD "συναντήσει" ξανά τις εξαρτημένες μνήμες ξαναζεί τις τραυματικές εμπειρίες μέσω των αισθητηριακών αναμνήσεων. Αυτές οι αναμνήσεις είναι συχνά ασύνδετες, ελλιπείς και χαρακτηρίζονται από μια αποδιοργανωμένη αφήγηση. Για παράδειγμα μετά την εισβολή στο Ιράκ τα αμερικανικά στρατεύματα

έβρισκαν συχνά αυτοσχέδιους εκρηκτικούς μηχανισμούς κρυμμένους σε σωρούς σκουπιδιών κατά μήκος του δρόμου. Αν ένας στρατιώτης έχει επιβιώσει από κάποιο εκρηκτικό μηχανισμό, αυτό το γεγονός θα έχει δημιουργήσει μια ισχυρή μνήμη. Στην ιδανική περίπτωση το άτομο θα πρέπει να μάθει μετά από πολλαπλές εκθέσεις σε σωρούς σκουπιδιών ότι δεν θα υπάρξει κάποια βίαιη συνέπεια. Εάν αυτή η απόσβεση δεν έχει συμβεί τότε ακόμα και μετά από χρόνια όπου ο κίνδυνος έχει περάσει, ένα ερέθισμα που στο παρελθόν ήταν ουδέτερο (σκουπίδια ή CS) και συνοδεύεται από σοβαρό κίνδυνο (εκρήξεις) μπορεί να προκαλέσει μια αντίδραση φόβου και οδυνηρές αναμνήσεις. Ακόμη και σε εσωτερικά σήματα όπως αυτόνομη διέγερση ή δίψα μπορεί να υπάρξει εξαρτημένη μάθηση (VanElzaker, Dahlgren, Davis, Dubois & Shin, 2014).

Η PTSD είναι η μοναδική ψυχιατρική διαταραχή κατά την οποία ο υπερβολική αιφνίδια ανταπόκριση σε ένα ερέθισμα είναι από τα βασικά της συμπτώματα. Αν και οι περισσότεροι επιζώντες τραυμάτων που έχουν διαγνωστεί με PTSD έχουν αυξημένη απόκριση ξαφνιάσματος, κάποιοι έχουν παρουσιάσει αντικρουόμενα αποτελέσματα (Zoladz & Diamond, 2013). Αυτό εξετάζεται μέσα από εργαστηριακές δοκιμασίες. Ο ενισχυμένος φόβος αιφνιδιασμού ορίζεται από την σχετική αύξηση του πλάτους του ακουστικού αντανακλαστικού ξαφνιάσματος όταν προκαλείται πριν από την παρουσίαση και σε συνδυασμό με ένα απωθητικό ερέθισμα σε σύγκριση με το πλάτος του ξαφνιάσματος που παρατηρείται κατά την απουσία του εν λόγω ερεθίσματος. Ως αποτέλεσμα, παρέχει ένα αντικειμενικό μέτρο της απόκρισης στο φόβο. Η αναστολή ενός φοβογόνου ερεθίσματος περιλαμβάνει την εκμάθηση ασφαλών σημάτων, δηλαδή την ικανότητα διάκρισης μεταξύ κινδύνου και ασφάλειας (Jovanovic et al., 2012).

Παρά το γεγονός ότι η έκθεση σε σοβαρό τραύμα είναι ένα καθοριστικό κριτήριο της PTSD, περίπου το 80% των ατόμων που εκτίθενται σε τέτοιο τραύμα δεν αναπτύσσουν τη διαταραχή. Αυτό το δεδομένο υποδεικνύει ότι υπάρχουν παράγοντες που αυξάνουν την ευπάθεια σε ορισμένα άτομα. Όπως προαναφέρθηκε, τα περισσότερα θύματα τραυματικού γεγονότος δείχνουν το φόβο και τις σχετικές αντιδράσεις μετά από ένα τραυματικό γεγονός, αλλά οι επιπτώσεις αυτές μειώνονται με την πάροδο του χρόνου στα ανθεκτικά άτομα. Η ανθεκτικότητα

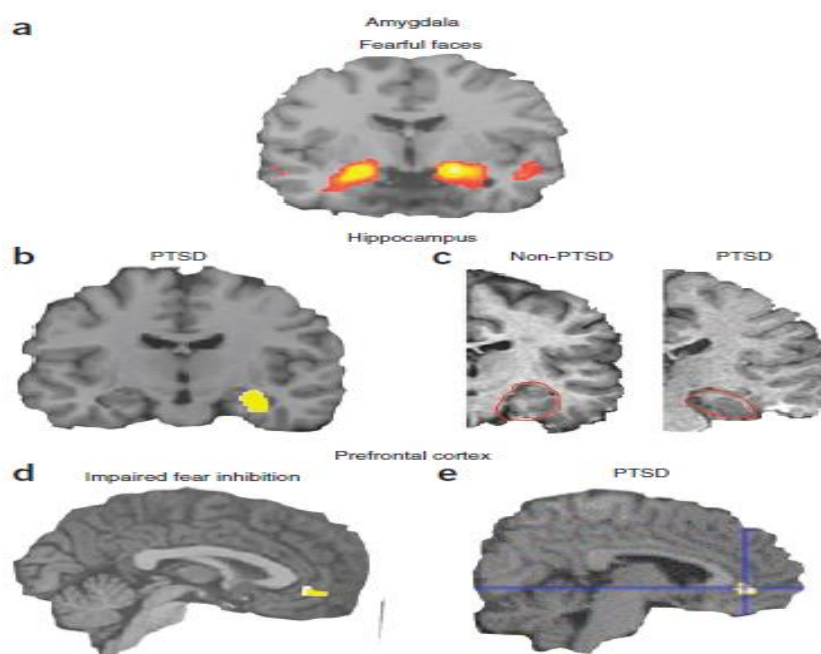
αυτή μπορεί να αντανακλά μια ακέραιη ικανότητα του ατόμου να αναστέλλει το μαθημένο φόβο. Από την άλλη η ανάπτυξη της χρόνιας PTSD σε τραυματισμένα άτομα που δεν μπορούν να αναστείλουν τον ίδιο φόβο αντιπροσωπεύει μια αποτυχία στην απόσβεσή του. Η ανικανότητα καταστολής του εξαρτημένου φόβου σύμφωνα με τους ερευνητές μπορεί να οφείλεται σε μια αλληλεπίδραση γονιδίου και περιβάλλοντος (πρώωρο άγχος ζωής) (Jovanovic et al., 2012).

6.6.2 Νευρωνικό κύκλωμα εξαρτημένου φόβου

Τα τελευταία 20 χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες για τον προσδιορισμό των κυκλωμάτων εντός και προς στην αμυγδαλή που κωδικοποιούν τις Παβλοβιανές φοβογόνες μνήμες. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η PTSD είναι μια διαταραχή απόσβεσης του φόβου και η απόσβεση του φόβου είναι μια διαδικασία νέας μάθησης. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή η νέα μάθηση εξαρτάται από τους υποδοχείς NMDA που βρίσκονται στην αμυγδαλή κάτι που καταδεικνύει την ύπαρξη συναπτικής πλαστικότητας. Ένα αυξανόμενο όμως σώμα στοιχείων δείχνει ότι η πλαστικότητα μπορεί να παρουσιαστεί επίσης στον έσω προμετωπιαίο φλοιό (mPFC). Μελέτες που χρησιμοποιούν αλλοιώσεις του mPFC υποδεικνύουν το βασικό του ρόλο στην εξάλειψη (Johnson et al., 2012).

Στην καρδιά του κυκλώματος του εγκεφάλου που μεσολαβεί το μαθημένο φόβο είναι όπως είπαμε η αμυγδαλή που αποτελεί μια σειρά από υποφλοιικούς πυρήνες. Ο έξω πυρήνας της αμυγδαλής λαμβάνει πολυτροπικές αισθητηριακές πληροφορίες σχετικά με το εξαρτημένο ερέθισμα από θαλαμικές και αισθητηριακές περιοχές του φλοιού. Επομένως ο έξω πυρήνας είναι μια κρίσιμη περιοχή για το νευρωνικό υπόστρωμα που βρίσκεται κάτω από τον μαθημένο φόβο. Ο κεντρικός πυρήνας της αμυγδαλής θεωρείται δομή εξόδου καθώς στέλνει προβολές σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου και είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία των φοβικών αποκρίσεων. Ωστόσο ο κεντρικός πυρήνας λαμβάνει εισροές από το θάλαμο και τις φλοιϊκές περιοχές και η έρευνα έχει δείξει ότι εμποδίζοντας τη δραστηριότητα των γλουταμινικών υποδοχέων NMDA και την πρόσληψη ή σύνθεση των πρωτεϊνών στον κεντρικό αμυγδαλικό πυρήνα μπλοκάρεται η απόκτηση και η εδραίωση του εξαρτημένου φόβου. Έχει βρεθεί ότι άτομα με βλάβη στην αμυγδαλή

παρουσιάζουν διαταραχές στην εκμάθηση φόβου όπως μετράτε από αλλαγές στην αγωγιμότητα του δέρματος. Επίσης μελέτες λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου δείχνουν αυξημένη ενεργοποίηση της αμυγδαλής κατά την απόκτηση του εξαρτημένου φόβου και κατά την διάρκεια παραγωγής αποκρίσεων στον φόβο. Ίσως το πιο ισχυρό εύρημα είναι η ενεργοποίηση των αμυγδαλικών πυρήνων κατά την παρουσίαση φοβισμένων προσώπων όπως φαίνονται στην Εικόνα 7α. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής σε άτομα με PTSD σε σχέση με υγιή άτομα. Εκτός από την δράση της αμυγδαλής στην εξαρτημένη αντίδραση του φόβου, υπάρχουν πολλές περιοχές που εμπλέκονται στην αναστολή και τη διαμόρφωση της δραστηριότητάς της, αυτές είναι κυρίως ο ιππόκαμπος και έσω προμετωπιαίος φλοιός. Αυτά τα ευρήματα προσφέρουν δεδομένα για την παροχή νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στη ρύθμιση του φόβου στις ανθρώπινες διαταραχές.



Εικόνα 7: Η εικόνα δείχνει τα ανθρώπινα νευρικά κυκλώματα που εμπλέκονται στις διαταραχές του φόβου και στην PTSD. Το (a) δείχνει ότι η προβολή φοβισμένων προσώπων (σε σύγκριση με την προβολή σχημάτων) ενεργοποιεί την ανθρώπινη αμυγδαλή. Το (b) δείχνει την ενεργοποίηση του δεξιού ιπποκάμπου σε νέους με συμπτώματα PTSD σε σχέση με υγιή άτομα. Το (c) δείχνει μειωμένο ιπποκάμπειο όγκο σε έναν ασθενή με PTSD (δεξιά εικόνα) σε σύγκριση με ένα υγιές άτομο στην

αριστερή. Η εικόνα (d) δείχνει μειωμένη νευρική ενεργοποίηση του vmPFC κατά τη διάρκεια ενός έργου αναστολής που σχετίζεται με μειωμένη αναστολή του φόβου. Το (e) δείχνει ότι τα άτομα με PTSD έχουν μειωμένη αιματική εγκεφαλική ροή στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου κατά τη διάρκεια της έκθεσής τους σε τραυματικές ή στρεσογόνες εικόνες (Πηγή: Parsons & Ressler, 2013).

6.6.3 Αποτυχία απόσβεσης του εξαρτημένου φόβου στην PTSD

Η PTSD χαρακτηρίζεται από την αναβίωση ενός τραυματικού γεγονότος που έχει συμβεί στο παρελθόν. Η δευτερογενής εξαρτημένη μάθηση αναφέρεται ως μια λειτουργία όπου το εξαρτημένο ερέθισμα μπορεί να αποκτήσει τις ιδιότητες του μη εξαρτημένου και να προκαλέσει εξαρτημένες αποκρίσεις σε νέα ουδέτερα ερεθίσματα που σχετίζονται με αυτό. Στην PTSD τα ερεθίσματα που σχετίζονται με το τραύμα με το χρόνο μπορεί να χρησιμεύσουν ως μη εξαρτημένα ερεθίσματα και να αποκτήσουν τις ιδιότητες του αρχικού τραύματος. Το ερέθισμα γενικεύεται σε ένα διευρυμένο δίκτυο της μνήμης που σχετίζεται με το φόβο και η απόσβεση των εξαρτημένων αποκρίσεων μπορεί να επηρεαστεί από την ακούσια αναβίωση του τραυματικού γεγονότος.

Με βάση αυτό οι Wessa & Flor (2007) ερεύνησαν τη δευτερογενή εξαρτημένη μάθηση σε ασθενείς με PTSD σε σύγκριση με άτομα που εκτέθηκαν σε τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν τη διαταραχή και με υγιείς συμμετέχοντες. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ένα τραυματικό ερέθισμα ως μη εξαρτημένο και ουδέτερα διαγράμματα ως εξαρτημένα ερεθίσματα. Επίσης αξιολογήθηκε ο καρδιακός ρυθμός, η αγωγιμότητα του δέρματος και η διαφορική εξαρτημένη αντίδραση μεταξύ των συμμετεχόντων. Επιπλέον το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης της επεξεργασίας του εγκεφάλου κατά την εξαρτημένη μάθηση. Οι ομάδες που είχαν εκτεθεί στο τραυματικό γεγονός με και χωρίς PTSD αλλά όχι οι υγιείς έδειξαν επιτυχή εξαρτημένη μάθηση στο σχετικό με το τραύμα ερέθισμα ενδεικτικό της δευτερογενούς εξαρτημένης μάθησης. Μόνο οι ασθενείς με PTSD παρουσίασαν ενισχυμένες εξαρτημένες αποκρίσεις στις τραυματικές αναμνήσεις κατά τη διάρκεια της μάθησης και μειωμένη απόσβεση. Το πιο ενδιαφέρον στοιχείο ήταν η αποτυχία να εξαλειφθεί η εξαρτημένη αντίδραση σε

ασθενείς με PTSD ακόμα και όταν οι τραυματικές μνήμες δεν ήταν παρούσες. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η PTSD μπορεί να διατηρείται από την δευτερογενή εξαρτημένη μάθηση όπου τα σχετικά με το τραύμα ερεθίσματα χρησιμεύουν ως μη εξαρτημένο ερέθισμα. Μέσω αυτής της γενίκευσης ενισχύονται οι συναισθηματικές αντιδράσεις σε πολλά ουδέτερα ερεθίσματα του παρελθόντος και εμποδίζεται η απόσβεση. Η δυσλειτουργία αυτή στην απόσβεση σε ασθενείς με την διαταραχή εστιάζει στην ανάγκη για θεραπεία που περιλαμβάνει την εξάλειψη μαθημένων αποκρίσεων όπως η συμπεριφορική θεραπεία.

Ο εξαρτημένος φόβος όπως έχουμε δει έχει προταθεί ως σημαντικός παράγοντας που εμπλέκεται στην αιτιολογία της PTSD. Ωστόσο δεν είναι γνωστό ποιοι μηχανισμοί μάθησης είναι χαρακτηριστικοί για τη διαταραχή. Η μελέτη του Blechert και των συνεργατών του (2007) χρησιμοποίησε τρεις ομάδες ατόμων για να διερευνήσει το παραπάνω, μια που περιλάμβανε άτομα με PTSD, μια με υγιή άτομα που δεν είχαν αναπτύξει PTSD και μια ακόμα με άτομα που είχαν βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξαν την διαταραχή. Οι παραπάνω ομάδες υποβλήθηκαν σε ένα πείραμα εξαρτημένου φόβου που αποτελείται από τρεις φάσεις, τη φάση εξοικείωσης, τη φάση μάθησης και τέλος τη φάση απόσβεσης. Η διαδικασία περιλάμβανε ένα ηλεκτρικό ερέθισμα ως το μη εξαρτημένο ερέθισμα και δυο ουδέτερες εικόνες ως εξαρτημένα ερεθίσματα. Οι εξαρτημένες αποκρίσεις ποσοτικοποιήθηκαν με βάση την αγωγιμότητα του δέρματος, τις υποκείμενες αξιολογήσεις για το εξαρτημένο ερέθισμα και το προσδοκώμενο μη εξαρτημένο ερέθισμα και ένα τεστ συμπεριφοράς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε αντίθεση με την ομάδα που δεν βίωσε κάποιο τραυματικό γεγονός οι ασθενείς με PTSD έδειξαν καθυστερημένη απόσβεση της εξαρτημένης αντίδρασης που διαπιστώθηκε από την αγωγιμότητα του δέρματος στο εξαρτημένο ερέθισμα. Οι υποκείμενες αξιολογήσεις το συμμετεχόντων και το τεστ συμπεριφοράς επιβεβαίωσαν επίσης αυτό το αποτέλεσμα. Συμπερασματικά τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να αντικατοπτρίζουν την πορεία της PTSD στην οποία οι αντιδράσεις σε ερεθίσματα που συνδέονται με τις τραυματικές εμπειρίες δεν φθίνουν με το χρόνο. Ιδιαίτερα τα συμπτώματα αναβίωσης που παρατηρούνται στη διαταραχή μπορούν να εξηγηθούν με αυτό το μηχανισμό.

Η επόμενη μελέτη στόχο έχει να αξιολογήσει την απόκτηση, τη γενίκευση και την απόσβεση των εξαρτημένων φυσιολογικών αποκρίσεων σε ένα αποστροφικό ερέθισμα στην PTSD. Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν εντός τριών ομάδων, όπως και στην προηγούμενη μελέτη. Η πειραματική διαδικασία περιλάμβανε εκρήξεις 105 dB λευκού θορύβου που χρησιμοποιήθηκαν ως μη εξαρτημένο ερέθισμα και δυο χρωματιστές εικόνες 35X24 χιλιοστά που φωτίζονταν για 1 δευτερόλεπτο ως εξαρτημένα ερεθίσματα. Σε κάθε συμμετέχοντα μια εικόνα συνδυάστηκε με το μη εξαρτημένο ερέθισμα (ζευγάρι ερεθισμάτων) και η άλλη διαφορετικού χρώματος δεν είχε αντίστοιχο ζευγάρι. Ο καρδιακός ρυθμός και η αγωγιμότητα του δέρματος μετρήθηκαν σε κατάσταση ηρεμίας και μεταξύ 1^{ου} και 4^{ου} δευτερολέπτου μετά από κάθε παρουσίαση του εξαρτημένου ερεθίσματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλότερα επίπεδα ηρεμίας, μεγαλύτερες αντιδράσεις όσο αφορά την αγωγιμότητα του δέρματος στην αρχική παρουσίαση των αταίριαστων εξαρτημένων ερεθισμάτων και υψηλότερες αποκρίσεις καρδιακού ρυθμού ακολουθούμενες από την παρουσίαση των ζευγαριών ερεθισμάτων. Επίσης υψηλότερες αποκρίσεις στην αγωγιμότητα του δέρματος παρατηρήθηκαν στο αταίριαστο εξαρτημένο ερέθισμα κατά την απόκτηση και την απόσβεση. Αυξημένες αποκρίσεις στην αγωγιμότητα του δέρματος και στον καρδιακό ρυθμό είχαμε επίσης στην περίπτωση των ζευγαριών ερεθισμάτων κατά την απόσβεση. Συμπερασματικά η PTSD συνδέεται με αυξημένες αποκρίσεις του αυτόνομου συστήματος τόσο σε ουδέτερα όσο και σε αποτρεπτικά ερεθίσματα αλλά και με τη μειωμένη απόσβεση εξαρτημένων αποκρίσεων (Peri, Ben-Shakhar, Orr & Shalev, 2000).

Οι παραπάνω δυο μελέτες του Blechert και των συνεργατών του (2007) και του Peri και συν. (2000) υποστήριξαν ότι υπάρχουν ελλείμματα στην απόσβεση της μαθημένης συμπεριφοράς σε ασθενείς με PTSD. Καμία όμως από αυτές δεν έχει αναφέρει ελλείμματα στην διατήρηση της απόσβεσης. Αν η διατήρηση της απόσβεσης είναι ελλιπής σε ασθενείς με PTSD θα μπορούσε να αποτελέσει ένα επίκτητο σημάδι PTSD, για παράδειγμα το αποτέλεσμα από το τραυματικό στρες που προκαλεί PTSD ή έναν προϋπάρχον παράγοντα εαυλωτότητας για ανάπτυξη PTSD μετά την τραυματική έκθεση. Ο Milad και οι συνεργάτες του (2008) μελέτησαν

14 ζεύγη μονοζυγωτικών διδύμων όπου ο ένας εκ των δυο είχε εκτεθεί σε τραυματικό γεγονός, από τα μέλη το ζευγών που συμμετείχαν στην μάχη 7 ανέπτυξαν PTSD ενώ τα υπόλοιπα όχι. Στόχος ήταν να διερευνηθούν την προϋπάρχουσα ή επίκτητη προέλευση των βιολογικών δυσλειτουργιών. Αν κάποια δυσλειτουργία είναι γενετική ή λόγω περιβαλλοντικών επιρροών θα αναμένεται να είναι κοινή για τα ζευγάρια καθώς αποτελεί έναν οικογενειακό παράγοντα ευπάθειας. Εναλλακτικά αν η δυσλειτουργία πηγάζει από το τραυματικό γεγονός δεν αναμένεται να επηρεάσει και τα δυο μέλη του ζευγαριού. Για την διερεύνηση του παραπάνω οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μια διαδικασία εξαρτημένου φόβου και απόσβεσης εντός δυο ημερών. Την 1^η μέρα τα άτομα είδαν ένα έγχρωμο φως το οποίο αποτέλεσε και το εξαρτημένο ερέθισμα και σε κάποιες περιπτώσεις συνδυάστηκε από ήπιο ηλεκτρικό ερέθισμα ακολουθούμενη από απόσβεση των εξαρτημένων αποκρίσεων. Την 2^η μέρα εκτιμήθηκε η διατήρηση της απόσβεσης που είχε προηγηθεί την 1^η. Επίσης η αγωγιμότητα του δέρματος αποτέλεσε ένα εξαρτημένο μέτρο. Παρά το γεγονός ότι η απόκτηση και η απόσβεση του εξαρτημένου φόβου ήταν ακέραιη σε όλες τις ομάδες την 1^η μέρα, η διατήρηση της απόσβεσης όπως μετρήθηκε τη 2^η μέρα ήταν ελλιπής στους βετεράνους του Βιετνάμ με PTSD. Επιπλέον το έλλειμμα αυτό δεν φάνηκε στο δίδυμο ζευγάρι χωρίς PTSD που υποδηλώνει ότι η ελλειμματική διατήρηση της απόσβεσης αποτελεί ένα επίκτητο σημάδι της διαταραχής. Οι παραπάνω ερευνητές δεν αποκλείουν το ενδεχόμενο η ελλιπής απόσβεση που παρατηρείται στους βετεράνους με PTSD να οφείλεται στη συνυπάρχουσα κατάθλιψη.

Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αμυγδαλή διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην απόκτηση εξαρτημένων φοβικών αποκρίσεων, ενώ ο έσω προμετωπιαίος (συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου) μέσω της αναστολής της απόκρισης της αμυγδαλής έχει υποτεθεί ότι συμβάλλει στην απόσβεση των φοβικών αποκρίσεων. Με βάση τα παραπάνω ο Bremner και οι συνεργάτες του (2005) διερεύνησαν τους νευρωνικούς συσχετισμούς του εξαρτημένου φόβου και της απόσβεσης σε ασθενείς με PTSD. Οι συμμετέχοντες ήταν γυναίκες που είχαν υποστεί σεξουαλική κακοποίηση σε πρώιμη παιδική ηλικία και ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποίησαν γυναίκες που δεν είχαν βιώσει αντίστοιχο

γεγονός ή δεν ανέπτυξαν PTSD. Οι παραπάνω υποβλήθηκαν σε μέτρηση της αγωγιμότητας του δέρματος καθώς και σε PET για την μέτρηση της αιματικής εγκεφαλικής ροής κατά τις συνθήκες εξοικείωσης, μάθησης και απόσβεσης. Κατά την διάρκεια της εξοικείωσης τα άτομα εκτέθηκαν επανειλημμένα σε ένα μπλε τετράγωνο σε μια οθόνη. Κατά τη μάθηση η έκθεση στο μπλε τετράγωνο συνδυάστηκε με ένα ηλεκτρικό σοκ στον βραχίονα. Στην απόσβεση τα άτομα εκτέθηκαν ξανά στα μπλε τετράγωνα χωρίς όμως το ηλεκτρικό σοκ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αγωγιμότητα του δέρματος ως απόκριση στο εξαρτημένο ερέθισμα ήταν σύμφωνη με την ανάπτυξη των εξαρτημένων αποκρίσεων σε αυτό το παράδειγμα. Οι ασθενείς με PTSD είχαν αυξημένη ενεργοποίηση της αριστερής αμυγδαλής κατά την διαδικασία της μάθησης και μειωμένη λειτουργία του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου κατά την απόσβεση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επομένως οι παραπάνω δομές εμπλέκονται τόσο στην απόκτηση όσο και στην απόσβεση των φοβικών αποκρίσεων.

Με βάση τις παραπάνω μελέτες τα συμπτώματα της PTSD μπορεί να εξηγηθούν εν μέρει ως ανικανότητα αναστολής του μαθημένου φόβου σε ασφαλείς συνθήκες. Ο Jonapovic και οι συνεργάτες του (2009) στη μελέτη τους όρισαν το ενισχυμένο αντανακλαστικού του φόβου ως τη σχετική αύξηση του μεγέθους του ακουστικού αντανακλαστικού ξαφνιάσματος όταν προκαλείται με την παρουσία ενός εξαρτημένου ερεθίσματος που προηγουμένως έχει συνδυαστεί με ένα απωθητικό μη εξαρτημένο ερέθισμα. Η μελέτη τους αξιολόγησε την ενίσχυση και την αναστολή του φόβου σε 28 υγιείς συμμετέχοντες και 27 ασθενείς με PTSD. Η πειραματική διαδικασία περιελάμβανε την παρουσίαση μιας σειράς από χρωματιστά φώτα (A - εξαρτημένο ερέθισμα) που ονομάστηκε δοκιμή AX σε συνδυασμό με απωθητικές ριπές αέρα στο λαιμό (μη εξαρτημένο ερέθισμα). Μια διαφορετική σειρά από φώτα (B - εξαρτημένο ερέθισμα, δοκιμή BX) παρουσιάστηκε χωρίς τις ριπές αέρα. Σε αυτήν τη διαδικασία το ερέθισμα B αποτελεί το ασφαλές σήμα που προβλέπει την απουσία του μη εξαρτημένου ερεθίσματος. Στη συνέχεια της πειραματικής διαδικασία τα ερεθίσματα A και B (AB δοκιμή) παρουσιάστηκαν μαζί για να δουν αν το B θα αναστείλει τον ενισχυμένο φόβου του A (φυσιολογικά η παρουσίαση του A και του B μαζί θα οδηγήσει σε μειωμένη αντίδραση φόβου στο A

αφού το Β μεταφέρει την ανασταλτική του ιδιότητα). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα με ιστορικό ήπιας συμπτωματολογίας PTSD, ανταποκρίθηκαν με παρόμοιο τρόπο με τους υγιείς συμμετέχοντες στις παραπάνω διαδικασίες (διάκριση κινδύνου ασφάλειας στις δοκιμές ΑΧ και ΒΧ, αναστολή φόβου στη δοκιμή ΒΧ). Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με υψηλή συμπτωματολογία PTSD έδειξαν ισχυρό αντανάκλαστικό φόβου στη δοκιμή κινδύνου, αλλά καμία σημαντική διαφορά στη διάκριση μεταξύ κινδύνου και ασφάλειας (ΑΧ σε σχέση με ΒΧ δοκιμή) και στην ΑΒ δοκιμή το Β δεν κατάφερε να αναστείλει τον ενισχυμένο φόβο του Α στους εν λόγω συμμετέχοντες. Οι ερευνητές προτείνουν περαιτέρω μελέτες που θα εξετάζουν τον ενισχυμένο φόβο και την αναστολή του σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Καθώς είναι πιθανό ότι η ικανότητα αναστολής του φόβου και η ενίσχυση νέων ερεθισμάτων μπορεί να βελτιωθεί με τη θεραπεία.

Με δεδομένη την υψηλή συννοσηρότητα PTSD και κατάθλιψης που αναφέρει η μελέτη του Milad και των συνεργατών του (2008) στόχος του Jonavonic, και των συνεργατών του (2010) ήταν να διερευνήσουν αν η μειωμένη ικανότητα αναστολής του φόβου υπό ασφαλείς συνθήκες είναι ειδική για την PTSD ή είναι μη ειδικό σύμπτωμα που συνδέεται και με τις δυο διαταραχές. Στην εν λόγω μελέτη ο φόβος ενισχυμένου αιφνιδιασμού (fear-potentiated startle / FPS) αξιολογήθηκε σε 106 συμμετέχοντες που είχαν εκτεθεί σε τραυματικό γεγονός και οι οποίοι χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες. Οι ομάδες ήταν οι εξής: (α) ομάδα ελέγχου χωρίς διάγνωση PTSD, (β) ομάδα PTSD, (γ) ομάδα με κατάθλιψη, (δ) ομάδα συννοσηρότητας PTSD και κατάθλιψης. Η διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε ήταν όμοια με της παραπάνω μελέτης του Jonavonic και των συνεργατών του (2009). Το κύριο αποτέλεσμα σύμφωνα με τους ερευνητές ήταν ότι τα άτομα με συννοσηρότητα κατάθλιψης και PTSD είχαν υψηλότερα FPS στο σήμα ασφάλειας και τη δοκιμή μεταφοράς της ανασταλτικής ιδιότητας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα που παρουσίαζε μόνο καταθλιπτικά συμπτώματα. Επίσης σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα των καταθλιπτικών ατόμων οι ομάδες PTSD και συννοσηρότητας δεν έδειξαν αναστολή του φόβου στις ασφαλείς συνθήκες. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι ο ενισχυμένος φόβος αιφνιδιασμού μπορεί

να χρησιμεύει ως έμμεσο μέτρο της δραστηριότητας της αμυγδαλής. Επομένως τονίζουν τη σημασία της ενσωμάτωσης τεχνικών νευροαπεικόνισης στις μελλοντικές μελέτες έτσι ώστε να αποκτήσουν σαφή αποτελέσματα για την αναστολή της δραστηριότητας της αμυγδαλής.

Προβλήματα στην αναστολή του φόβου έχει δείξει και η μελέτη των Norrholm, Jovanovic, Olin, Sands, Bradley & Ressler (2011), οι οποίοι υπέθεσαν ότι τα άτομα με PTSD θα παρουσιάσουν διαφορετικά χαρακτηριστικά στην απόσβεση του φόβου σε σχέση με άτομα που έχουν βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν έχουν αναπτύξει PTSD σε ένα παράδειγμα ενισχυμένου αιφνιδιασμού φόβου (fear-potentiated startle / FPS). Το παράδειγμα περιελάμβανε δυο φάσεις: τη φάση που αφορά την απόκτηση του φόβου και τη φάση απόσβεσής του, όπως και στις προηγούμενες μελέτες.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι και οι δυο ομάδες, PTSD και ελέγχου παρουσίασαν επιτυχημένη απόκτηση του εξαρτημένου φόβου που βασίζεται στις βαθμολογίες από τις αποκρίσεις στο FPS και στο μη εξαρτημένο ερέθισμα. Ωστόσο οι συμμετέχοντες με PTSD εμφάνισαν υψηλότερες αποκρίσεις κατά το παράδειγμα ενισχυμένου φόβου αιφνιδιασμού τόσο στο ενισχυμένο εξαρτημένο ερέθισμα όσο και στο μη ενισχυμένο. Κατά τη διάρκεια της απόσβεσης του φόβου η ομάδα PTSD εμφάνισε αυξημένες FPS αποκρίσεις στο προηγουμένως ενισχυμένο ερέθισμα, τόσο κατά τα πρώτα όσο και τα μεσαία στάδια της απόσβεσης. Επίσης κατά την διάρκεια των φάσεων απόκτησης και απόσβεσης οι συμμετέχοντες με PTSD και αυξημένα συμπτώματα αναβίωσης παρουσίασαν υψηλότερες αποκρίσεις στο αντανακλαστικό αιφνιδιασμού στο ενισχυμένο εξαρτημένο ερέθισμα σε σύγκριση με ασθενείς με PTSD και λιγότερα συμπτώματα αναβίωσης. Τα τρέχοντα ευρήματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με PTSD βιώνουν φόβο μεγαλύτερης έντασης μετά την απόκτηση του εξαρτημένου φόβου και αυτό μπορεί να επιμένει για πολύ καιρό. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι συνεπή με προηγούμενα νευροβιολογικά στοιχεία που δείχνουν υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής και παράλληλα υποδραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού (Norrholm et al., 2011).

Μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους έχουν αναδείξει τη συμμετοχή της νορεπινεφρίνης στη μάθηση και τη μνήμη. Παράλληλα έρευνες έχουν δείξει ότι αποκλεισμός των νοραδρενεργικών υποδοχέων της αμυγδαλής επίμυων επηρεάζει αρνητικά την επαναπαγίωση των αναμνήσεων του φόβου (Debiec, Bush & LeDoux, 2011). Με βάση τα παραπάνω ο Debiec και συν. (2011) διερεύνησαν τις επιπτώσεις της ενίσχυσης των νοραδρενεργικών υποδοχέων στην επαναπαγίωση του μαθημένου φόβου. Για να το κάνουν χρησιμοποίησαν τον εξαρτημένο ακουστικό φόβο και εξέτασαν τις επιδράσεις της έγχυσης ισοπροτερενόλης, ενός β-αδρενεργικού αγωνιστή (ανταγωνιστής προπρανολόλης) στην αμυγδαλή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έγχυση ισοπροτερενόλης εντός της αμυγδαλής μετά την ανάκτηση μιας καλά παγιωμένης μνήμης ενίσχυσε τη μνήμη φόβου που προκλήθηκε από την εξαρτημένη μάθηση και μείωσε την απόσβεση της μνήμης 48 ώρες αργότερα. Επίσης η έγχυση της προπρανολόλης μπλοκάρει τις ενισχυτικές επιδράσεις της ισοπροτερενόλης στη φοβική μνήμη. Εάν αυτά τα ευρήματα επιβεβαιωθούν στον άνθρωπο, θα είναι χρήσιμα για την ανάπτυξη νέων θεραπειών στην PTSD, επίσης μπορεί να βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση και τροποποίηση των υφιστάμενων θεραπειών.

7 Θεραπεία PTSD

Η PTSD εκτιμάται ότι θα επηρεάσει το 8-9% του πληθυσμού κάποια στιγμή της ζωής του. Από τότε που τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής περιγράφηκαν ένα σώμα από έρευνες έχει αναδυθεί και εξετάζει τις διάφορες πτυχές της. Τέτοιες πτυχές είναι ο προσδιορισμός της PTSD στους διάφορους πληθυσμούς, η απομόνωση των παραγόντων κινδύνου που επιδρούν στην ανάπτυξη της διαταραχής και η ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθόδων για τη θεραπεία της. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αποκαλυφθεί ότι η ψυχοθεραπεία και ιδιαίτερα οι θεραπείες που βασίζονται στην έκθεση (exposure-based therapies) έχουν τα πιο συναρπαστικά αποτελέσματα και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά προτεραιότητα στη θεραπεία της PTSD (Cukor, Olden, Lee & Difede, 2010).

Πέρα από την ψυχοθεραπεία η φαρμακοθεραπεία της διαταραχής έχει επικεντρώσει σε μεγάλο βαθμό την προσοχή της στους παράγοντες που αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία της κατάθλιψης. Οι πρώτες μελέτες έδειξαν ότι τόσο τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όσο και οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης ήταν αποτελεσματικά φάρμακα για τη διαταραχή. Με την εισαγωγή των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης στη θεραπεία της κατάθλιψης έγιναν και οι πρώτες μελέτες προς την κατεύθυνση της PTSD. Τα αποτελέσματα των πρώτων αυτών μελετών ήταν θετικά ενώ ταυτόχρονα υπήρξαν κάποια προκαταρκτικά αποδεικτικά στοιχεία ότι τα αντικαταθλιπτικά με μεγαλύτερη σεροτονινεργική από νοραδρενεργική δραστηριότητα ήταν πιο αποτελεσματικά. Πιο πρόσφατα, μια σειρά από άλλα φάρμακα έχουν διερευνηθεί για τη θεραπεία της PTSD. Αυτά περιλαμβάνουν τα αντιεπιληπτικά και τα αντιψυχωσικά. Ωστόσο με την πρόοδο της έρευνας η προσοχή μεταφέρθηκε προς εναλλακτικούς θεραπευτικούς μηχανισμούς που μπορούν να αντικαταστήσουν τα αντικαταθλιπτικά ή να δράσουν παράλληλα με αυτά (Ravindran & Stein, 2009. Stein, Ipser & McAnda, 2009)

7.1 Ψυχοθεραπεία και PTSD

Υπάρχει μια σειρά από αποτελεσματικές θεραπείες για την PTSD. Ένα μεγάλος αριθμός βιβλιογραφικών ερευνών βρίσκουν αποτελεσματικότητα στις γνωστικές συμπεριφορικές παρεμβάσεις όπως είναι η γνωσιακή συμπεριφορική

θεραπεία και η θεραπεία έκθεσης. Παράλληλα λιγότερες μελέτες αλλά με θετικά αποτελέσματα φέρνουν στην επιφάνεια θεραπείες όπως είναι η EMDR (Απευαισθητοποίηση και Επανεπεξεργασία μέσω οφθαλμικών Κινήσεων), η διαπροσωπική θεραπεία, η οικογενειακή θεραπεία και η θεραπεία ζεύγους. Αυτές θα συζητηθούν παρακάτω μέσα από μια σύντομη επισκόπηση της βιβλιογραφίας.

7.1.1 Γνωστική συμπεριφορική θεραπεία (CBT)

Μεταξύ των διαφορετικών ειδών ψυχοθεραπείας η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία (CBT) αποτελεί την πιο αποτελεσματική για την PTSD όπως αποδείχθηκε στη μετανάλυση των Bradley, Greene, Russ, Dutra & Westen (2005) που συνέκριναν τα θεραπευτικά αποτελέσματα 26 ερευνών. Επίσης η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία επικεντρωμένη στο τραυματικό γεγονός (TB-CBT) είναι η πιο αποδοκτή θεραπεία για παιδιά και εφήβους με PTSD. Η TB-CBT αρχικά αναπτύχθηκε για τη χρήση της σε παιδιά που είχαν υποστεί σεξουαλική κακοποίηση αλλά στη συνέχεια προσαρμόστηκε σε μια ποικιλία από τραυματικά γεγονότα όπως η οικογενειακή βία, οι τρομοκρατικές επιθέσεις και οι φυσικές καταστροφές (Hogner, 2013).

Ο Bisson και οι συνεργάτες του (2007) για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα ειδικών ψυχολογικών θεραπειών στη χρόνια PTSD χρησιμοποίησαν μια μετανάλυση 38 ερευνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η TB-CBT είχε σημαντικά κλινικά οφέλη σε όλες τις κλίμακες συμπτωματολογίας της PTSD. Επίσης η μέθοδος EMDR ήταν στατιστικά σημαντικά αποτελεσματική αν και βάση των στοιχείων δεν ήταν τόσο αποτελεσματική όσο η CBT. Άλλες θεραπείες όπως η ψυχοδυναμική θεραπεία και η ύπνωση δεν φάνηκε να έχουν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στα συμπτώματα της προς εξέταση διαταραχής.

Η θεραπεία της παρατεταμένης έκθεσης (Prolonged exposure – PE) αποτελεί μια θεραπεία με μεγάλη εμπειρική υποστήριξη, βασίστηκε σε ένα πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε από τον Foa και τους συνεργάτες του (2008) και σχετίζεται στην παραδοσιακή θεραπεία της έκθεσης για το άγχος και στη θεωρία της επεξεργασίας του συναισθήματος. Η θεωρητική βάση για την PE στηρίζεται σε ένα μοντέλο μάθησης και βλέπει την PTSD ως μια διαταραχή απόσβεσης, σύμφωνα με την οποία

η μνήμη για το τραυματικό γεγονός δεν έχει σβήσει ακόμα και όταν ο κίνδυνος έχει παρέλθει (Cukor et al., 2010).

Συνοπτικά η θεραπεία αυτή βοηθά τους ασθενείς (1) να προσεγγίσουν σε ασφαλείς συνθήκες, καταστάσεις και ερεθίσματα που προκαλούν άγχος έτσι ώστε να ξεπεραστεί ο υπερβολικός φόβος και (2) να επεξεργαστούν την τραυματική εμπειρία η οποία θεωρείται κεντρικής σημασίας για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της PTSD. Η παρατεταμένη θεραπεία έκθεσης περιλαμβάνει 4 κύρια σημεία: (1) εικονική ή συστηματική και επαναλαμβανόμενη έκθεση σε τραυματικές μνήμες, (2) έκθεση στο εργαστήριο ή συστηματική και επαναλαμβανόμενη σύζευξη με ακίνδυνες δραστηριότητες που έχουν αποφευχθεί λόγω του ότι σχετίζονται με τις δυσμενείς επιδράσεις του τραύματος, (3) ψυχοεκπαίδευση σχετικά με τη θεραπεία και τις κοινές αντιδράσεις στο τραυματικό γεγονός, (4) εκπαίδευση αναπνοών (Eftekhari, Ruzek, Crowley, Rosen, Greenbaum & Karlin, 2013). Κατά τη διάρκεια της εικονικής έκθεσης οι ασθενείς ανακαλούν την εμπειρία του τραύματος με τα μάτια τους κλειστά ενώ προσπαθούν να εμπλακούν συναισθηματικά στην ανάκληση. Ο ασθενής ξαναλέει την εμπειρία του τραύματος κατά τη διάρκεια ενός αριθμού συνεδριών επιτρέποντας έτσι την επεξεργασία της τραυματικής εμπειρίας (Cukor et al., 2010).

Η PE έχει γίνει αντικείμενο πολλών μελετών. Ο Tuerk και οι συνεργάτες του (2011) επιχείρησαν να διερευνήσουν και να κατανοήσουν τις επιδράσεις της PE και την συνολική πορεία της θεραπείας σε στρατιωτικό πληθυσμό. Χρησιμοποίησαν 65 βετεράνους πολέμου με διαγνωσμένη PTSD τους οποίους αξιολόγησαν πριν και μετά την θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η PE είναι μια αποτελεσματική θεραπεία και επιπλέον μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους βετεράνους των πολέμων. Ανάλογα αποτελέσματα βρήκε και ο Eftekhari και οι συνεργάτες του (2013) που χρησιμοποίησαν την θεραπεία σε 1931 βετεράνους με PTSD και αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητά της. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν την αρχική άποψη για τη θεραπεία και έδειξαν ότι η PE είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων. Φάνηκε επίσης να είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης ακόμα και αν αυτός δεν ήταν ο άμεσος στόχος της θεραπείας.

Η μελέτη του Gilboa-Schechtman και των συνεργατών του (2010) χρησιμοποίησε την προσαρμοσμένη ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο παρατεταμένη θεραπεία σε σύγκριση με μια ψυχοδυναμική θεραπεία για να εξετάσει τη μείωση των μετατραυματικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε εφήβους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και οι δυο θεραπείες οδήγησαν σε μείωση των συμπτωμάτων PTSD και κατάθλιψης και αύξηση της λειτουργικότητας. Η PE όμως παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση των συμπτωμάτων σε σχέση με την ψυχοδυναμική προσέγγιση. Επίσης στη μετά τη θεραπεία αξιολόγηση, 68.4% των εφήβων που έλαβαν θεραπεία PE και 36.8% που έλαβαν την ψυχοδυναμική προσέγγιση δεν πληρούσαν πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια για PTSD.

Η Ψυχοθεραπεία παιδιού-γονέα (Child-parent psychotherapy-CPP) έχει χρησιμοποιηθεί ως μια μέθοδος θεραπείας για παιδιά προσχολικής ηλικίας που έχουν βιώσει τραυματικά γεγονότα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Στη θεραπεία αυτή το παιδί και ο φροντιστής του συμμετέχουν από κοινού σε συνεδρίες CPP με στόχο τη βελτίωση της γονικής ικανότητας να παρέχει ασφαλή και κατάλληλη φροντίδα για το παιδί. Οι Ippen, Harris, Van Horn & Lieberman (2011) αξιολόγησαν πριν την θεραπεία και 6 μήνες μετά 75 παιδιά προσχολικής ηλικίας που είχαν εκτεθεί σε οικογενειακή βία και τις μητέρες τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η CPP ήταν μια αποτελεσματική θεραπεία για παιδιά που εμφανίζουν πολλαπλά τραύματα. Τα παιδιά υψηλού κινδύνου έδειξαν σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα PTSD σε σχέση με μια ομάδα ελέγχου που δεν δέχθηκε θεραπεία και ήταν λιγότερο πιθανό να πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για την PTSD μετά τη θεραπεία. Οι μητέρες που συμμετείχαν στην CPP έδειξαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις των συμπτωμάτων PTSD και κατάθλιψης που βίωναν και οι ίδιες.

Συνοπτικά δυο δεκαετίες έρευνας αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας έκθεσης στην PTSD. Η αποτελεσματικότητα της PE, έχει διαδοθεί σε ολόκληρο τον κόσμο και έχουν αναγνωριστεί οι θετικές της επιδράσεις σε πολλές ελεγχόμενες μελέτες με τη χρήση διαφορετικών πληθυσμών. Ωστόσο μια μετανάλυση για την αποτελεσματικότητα της PE στην PTSD δεν είχε διεξαχθεί. Για αυτό το λόγο σκοπός της μελέτης των Powers, Halpern, Ferenschak, Gillihan & Foa (2010) ήταν να εξετάσει τη συνολική αποτελεσματικότητα της PE στην PTSD σε

σχέση με ομάδες ελέγχου. Η μετανάλυση αυτή βρήκε μεγάλο μεγέθους επιδράσεις της PE σε σύγκριση με τις ομάδες αυτές. Το ποσοστό της βελτίωσης έφτασε στο 86% για την ομάδα PE καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι αποτελεί μια ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία της PTSD, με σημαντικά κέρδη που διατηρούνται σε βάθος χρόνου.

Μια άλλη μέθοδος θεραπείας χρησιμοποιεί την εικονική πραγματικότητα και τις τεχνολογικές εξελίξεις για να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της παραδοσιακής θεραπείας φανταστικής έκθεσης που συζητήθηκε παραπάνω. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται θεραπεία έκθεσης εικονικής πραγματικότητας (Virtual reality exposure therapy - VRET). Στην έκθεση που έχει ως μέσο τη φαντασία (imaginal exposure) ο ασθενής βασίζεται στις φανταστικές του ικανότητες για να ξαναζήσει μια τραυματική εμπειρία. Η εικονική πραγματικότητα διευκολύνει αυτή τη συναισθηματική εμπλοκή με την προσθήκη οπτικής, ακουστικής, οσφρητικής, ακόμη και απτικής προσομοίωσης σε υπολογιστή με αποτέλεσμα να δημιουργούνται πιο εύκολα εμπειρίες (Cukor et al., 2010. Rothbaum, Hodges, Ready & Alarcon, 2001).

Η Rothbaum και οι συνεργάτες της (2001) εξέτασαν την VRET ως μια τυπική εναλλακτική λύση στην παραδοσιακή θεραπεία έκθεσης. Αυτό που βρήκαν ήταν ότι σε διάστημα 6 μηνών παρακολούθησης φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τις τραυματικές εμπειρίες. Από τις αυτοαναφορές των ασθενών για τα συμπτώματα αναβίωσης φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση στους 3 μήνες σε σχέση με την έναρξη αλλά όχι στους 6 μήνες αν και υπήρχε σαφής τάση για μείωση των ενοχλητικών σκέψεων.

Η θεραπεία γνωστικής επεξεργασίας (CPT - cognitive processing therapy) είναι μια άλλη θεραπεία που βασίζεται στην έκθεση και δίνει έμφαση στην αύξηση των γνωστικών στοιχείων και τη μείωση της ποσότητας της έκθεσης που είναι απαραίτητη για τη θεραπεία αλλά λιγότερο αποδεκτή από τα άτομα με PTSD. Η CPT αποτελείται από ένα πρωτόκολλο 12 θεραπειών που αρχικά αναπτύχθηκαν ως θεραπεία για την PTSD που σχετίζεται με τη σεξουαλική κακοποίηση αλλά έχει χρησιμοποιηθεί και σε θύματα στρατιωτικών και τροχαίων ατυχημάτων. Περιλαμβάνει δυο ολοκληρωμένους παράγοντες, τον γνωστικό που εστιάζει στην

αποδόμηση των δυσλειτουργικών πεποιθήσεων όπως η ενοχή και των καθολικών πεποιθήσεων για τον κόσμο και τον εαυτό και στοχεύει στην εγκαθίδρυση πιο ισορροπημένων καταστάσεων. Ο δεύτερος παράγοντας είναι η έκθεση στο τραυματικό γεγονός που υπάρχει στη μνήμη και η παρουσίασή του στον θεραπευτή και στον ίδιο τους τον εαυτό. Οι πελάτες ενθαρρύνονται να βιώσουν τα συναισθήματά τους, καθώς τα διαβάζουν και τα γράφουν. Οι αναφορές αυτές χρησιμεύουν στην συνέχεια για τον προσδιορισμό των σημείων όπου το άτομο «μπλοκάρει» όπως για παράδειγμα περιοχές αντικρουόμενων πεποιθήσεων (Cukor και συν., 2010. Resick, Nishith, Weaver, Astin & Feuer, 2002).

Από τις μελέτες που έχουν αναπτυχθεί για τις επιδράσεις της θεραπείας γνωστικής επεξεργασίας στην PTSD ο Resick και οι συνεργάτες του (2002) βρήκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Συνέκριναν τις επιδράσεις της θεραπείας παρατεταμένης έκθεσης σε σχέση με την CPT θεραπεία σε ασθενείς με PTSD και κατάθλιψη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο η CPT όσο και η PE ήταν άκρως επιτυχημένες στη θεραπεία της PTSD. Ωστόσο η CPT έδειξε καλύτερα αποτελέσματα στην αποκατάσταση των πεποιθήσεων ενοχής σε δυο από τις τέσσερις υποκλίμακες της κλίμακας ενοχής σχετικής με το τραύμα. Ανάλογα αποτελέσματα βρήκε και ο Monson και οι συνεργάτες του (2006) οι οποίοι διερεύνησαν τις επιδράσεις της CPT θεραπείας σε 60 βετεράνους πολέμου με PTSD. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στην κλινική συμπτωματολογία όσο και στη συμπτωματολογία μέσω αυτοαναφορών. Στο τέλος της θεραπείας το 40% δεν πληρούσε τα κριτήρια για PTSD, ενώ σε μια επόμενη μέτρηση το 50% έδειξε μια αξιόπιστη πτώση των συμπτωμάτων. Επιπλέον τα θετικά αποτελέσματα της CPT επεκτάθηκαν πέρα από τη συμπτωματολογία της PTSD στη βελτίωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης, γενικού άγχους, λειτουργικότητας, αγωνίας, ενοχής και κοινωνικής προσαρμογής.

Μια ακόμα μελέτη εξέτασε τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της CPT σε βετεράνους με PTSD. Η οποία αποκάλυψε την αποτελεσματικότητα αυτής της ψυχολογικής θεραπείας βρίσκοντας σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση για του συμμετέχοντες που λαμβάνουν CPT στην αξιολόγηση αμέσως μετά και τρεις μήνες μετά τη θεραπεία. Η CPT όπως και στη προηγούμενη μελέτη ανέδειξε μεγαλύτερες

βελτιώσεις στα συμπτώματα άγχους, κατάθλιψης, κοινωνικών και δυαδικών σχέσεων σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία την οποία λάμβαναν τα άτομα. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης επεκτείνουν την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα της CPT σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες συνθήκες (Forbes et al., 2012).

7.1.2 Θεραπεία EMDR: Απευαισθητοποίηση και Επανεπεξεργασία μέσω οφθαλμικών Κινήσεων

Η EMDR έχει αποτελέσει επίκεντρο διαμάχης από την έναρξή της. Αποτελεί μια διαδικασία επεξεργασίας πληροφοριών 8 σταδίων από τον Shapiro που συνεπάγεται την εστίαση σε μια ζωντανή εικόνα της μνήμης ενώ ο θεραπευτής καθοδηγεί τον ασθενή μέσα από μια σειρά κινήσεων των ματιών, ήχων, χτύπων και άλλων απτικών ερεθισμάτων. Η θεραπεία «δουλεύει» μέσα από την ενισχυτική επεξεργασία της τραυματικής μνήμης όταν νέες συνδέσεις γίνονται με θετικές πληροφορίες και οι συσχετίσεις με τη μνήμη δεν προκαλούν πλέον συναισθηματική ή φυσιολογική διέγερση. Τα στοιχεία που βασίζονται στην EMDR φαίνεται να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην PTSD με μερικές μελέτες να βρίσκουν συγκρίσιμα αποτελέσματα με την CBT ενώ άλλες βρίσκουν ότι είναι λιγότερο αποτελεσματική (Cukor et al., 2010).

Η EMDR και η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία εστιασμένη στο τραύμα χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της PTSD. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια αναδύεται μια συζήτηση σχετικά με τα πλεονεκτήματα της μιας προσέγγισης έναντι της άλλης. Με βάση αυτό στόχος της μελέτης που θα συζητηθεί παρακάτω ήταν να διαπιστωθεί αν κάποια από τις δυο θεραπείες είναι θεραπευτικά ανώτερη από την άλλη. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η οποία δεν ανέδειξε υπεροχή κάποιας θεραπείας έναντι της άλλης. Οι CBT και η EMDR θεραπεία τείνουν να είναι εξίσου αποτελεσματικές και οι ερευνητές προτείνουν ότι οι μελλοντικές έρευνες δεν θα πρέπει να εστιάζουν στο ποια τεχνική είναι πιο αποτελεσματική αλλά στο ποιοι ασθενείς που έχουν βιώσει κάποιο τραυματικό γεγονός μπορεί να επωφεληθούν περισσότερο από τη μια ή την άλλη μέθοδο (Seidler & Wagner, 2006).

Εκτός από την παραπάνω μελέτη, αρκετές μεταanalύσεις εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της EMDR στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της PTSD. Το γενικό συμπέρασμα είναι ότι η EMDR δείχνει μέτριες βελτιώσεις στην PTSD συμπτωματολογία. Δεδομένου όμως ότι υπάρχει γενική χρησιμότητα της EMDR στην διαταραχή διάφορες ομάδες την συστήνουν για τη θεραπεία της PTSD σε βετεράνους και αυτή τη στιγμή εφαρμόζεται ως επιλεγμένη θεραπεία σε στρατιωτικές ομάδες. Οι Albright & Thyer (2010) εξέτασαν το ερώτημα αν η EMDR επιδρά στη μείωση της συμπτωματολογίας PTSD σε βετεράνους στρατιώτες. Οι εν λόγω ερευνητές έκαναν ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών που εξέταζαν το παραπάνω ερώτημα. Τα ευρήματα από τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν έδειξαν ότι η χρήση της EMDR για τη θεραπεία των βετεράνων που πάσχουν από PTSD είναι αραϊή και διφορούμενη και δεν την ανέδειξαν ως εμπειρικά υποστηριζόμενη θεραπεία. Για αυτό το λόγο χρειάζονται πιο ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για την θεμελίωσή της.

Στο πλαίσιο της παραπάνω ανάγκης οι Nijdam, Gersons, Reitsma, de Jongh & Olff (2012) σύγκριναν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα μιας CBT θεραπείας εστιασμένης στο τραύμα (σύντομη εκλεκτική ψυχοθεραπεία) με την EMDR θεραπεία σε ασθενείς με PTSD. Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι η EMDR και η σύντομη εκλεκτική ψυχοθεραπεία είχαν ίδια αποτελέσματα όσο αφορά την μείωση κλινικών PTSD συμπτωμάτων, των συμπτωμάτων κατάθλιψης αλλά και τον συμπτωμάτων γενικού άγχους. Συμπερασματικά φάνηκε ότι παρά το γεγονός ότι και οι δυο μελέτες ήταν εξίσου αποτελεσματικές, η EMDR οδήγησε σε ταχύτερη ανάκαμψη σε σύγκριση με την πιο σταδιακή βελτίωση της εκλεκτικής ψυχοθεραπείας. Ανάλογα αποτελέσματα βρήκε και η μελέτη των Ironson, Freund, Strauss & Williams (2002) η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα δυο θεραπειών στην PTSD, της EMDR θεραπείας και της παρατεταμένης έκθεσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και οι δυο προσεγγίσεις είχαν μια σημαντική μείωση στα συμπτώματα κατάθλιψης και PTSD τα οποία διατηρήθηκαν και τρεις μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Η EMDR θεραπεία ήταν ταχύτερη σε ένα μεγαλύτερο αριθμό ατόμων (7 στα 10) σε σύγκριση με την PE (2 στα 10).

Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα προς την EMDR θεραπεία βρήκε και μια παλαιότερη μελέτη των Rothbaum, Astin & Marsteller (2005) που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης έκθεσης και της EMDR θεραπείας σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου που δεν δέχθηκε θεραπεία και αποτελούνταν από γυναίκες θύματα βιασμού. Εν ολίγης τόσο η PE όσο και η EMDR οδήγησαν σε κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις αμέσως μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σε μια αξιολόγηση μετά τη θεραπεία το 95% των συμμετεχόντων από την ομάδα PE και το 75% από την EMDR δεν πληρούσαν τα κριτήρια για PTSD. Έξι μήνες μετά τη θεραπεία οι συμμετέχοντες της ομάδας PE έδειξαν υψηλότερη λειτουργικότητα από τους συμμετέχοντες στην EMDR και χαμηλότερο ποσοστό συμπτωματολογίας.

7.1.3 Άλλα είδη ψυχοθεραπείας: Διαπροσωπική & Θεραπεία ζεύγους

Όπως είδαμε οι θεραπείες που βασίζονται στην έκθεση είναι αρκετά αποτελεσματικές στη θεραπεία της PTSD. Όμως οι ειδικοί αναγνωρίζουν ότι η άμεση επανέκθεση σε μνήμες του τραυματικού γεγονότος τρομάζει τους ψυχικά πάσχοντες και τους αποτρέπει από τη συμμετοχή στη θεραπεία. Για αυτό το λόγο θεραπείες που δεν περιλαμβάνουν την έκθεση μπορεί να αποτελούν εναλλακτικές λύσεις. Σε αυτή την κατεύθυνση αναπτύχθηκε η διαπροσωπική ψυχοθεραπεία (Interpersonal Psychotherapy (IPT)) που στόχο έχει τη βελτίωση των κοινωνικών δεξιοτήτων. Τα άτομα με PTSD βιώνουν συχνά προβλήματα στις διαπροσωπικές σχέσεις με την οικογένεια, τους φίλους και τους συναδέλφους τους. Επίσης παρουσιάζουν δυσκολία στην ένδειξη εμπιστοσύνης προς τους άλλους, χαμηλή αυτοεκτίμηση και προβλήματα στις κοντινές σχέσεις-οικειότητας. Οι ψυχοθεραπευτές αυτής της κατεύθυνσης εστιάζουν επομένως στη βελτίωση της τρέχουσας καθημερινότητας, στο παρόν και στο μέλλον (Bleiberg & Markowitz, 2005. Cuckor et al., 2010).

Οι Bleiberg & Markowitz (2005) υπέθεσαν ότι η επίλυση των τρεχόντων διαπροσωπικών προβλημάτων μέσω της διαπροσωπικής θεραπείας θα αποδώσει γενικευμένη βελτίωση των συμπτωμάτων της PTSD. Στη μελέτη τους συμμετείχαν 14 άτομα τα οποία έλαβαν διαπροσωπική θεραπεία 14 εβδομάδων. Μετρήσεις έγιναν

κατά την έναρξη, στη μέση και το τέλος της θεραπείας. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά καθώς οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, κατά τον τερματισμό της θεραπείας 12 από τα 14 άτομα δεν πληρούσαν πλέον τα κριτήρια για PTSD και 13 άτομα ανέφεραν μείωση των συμπτωμάτων PTSD και κατάθλιψης. Οι αντιδράσεις θυμού, η διαπροσωπική λειτουργία και η κοινωνική προσαρμογή βελτιώθηκαν επίσης.

Δεδομένου ότι τα ποσοστά PTSD είναι υψηλά σε γυναίκες με χαμηλό εισόδημα ο Krupnick και οι συνεργάτες του (2008) στη μελέτη τους εξέτασαν τις επιδράσεις της διαπροσωπικής θεραπείας σε αυτό τον πληθυσμό. Οι παραπάνω ερευνητές προσάρμοσαν τη IPT προσέγγιση από ατομική σε ομαδική παρέμβαση καθώς ανέμεναν ότι με αυτόν τον τρόπο θα υπήρχε μεγαλύτερη αποδοχή από τους συμμετέχοντες. Οι συμμετέχοντες ήταν 48 άτομα τα οποία χωρίστηκαν σε μια ομάδα παρέμβασης και μια ελέγχου. Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα με την παραπάνω μελέτη και έδειξαν ότι η IPT είχε στατιστικά σημαντικά λιγότερα συμπτώματα PTSD και κατάθλιψης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης τα άτομα με IPT είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στις κλίμακες διαπροσωπικής ευαισθησίας, ανάγκης για κοινωνική αποδοχή και διαπροσωπικής αμφιθυμίας.

Από ότι φαίνεται η διαπροσωπική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς με PTSD που απορρίπτουν τη φαρμακοθεραπεία ή τη θεραπεία έκθεσης. Επίσης η IPT φαίνεται να ανταποκρίνεται σε δυο σημαντικούς στόχους της θεραπείας, τη μείωση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της διαπροσωπικής λειτουργικότητας (Bleiberg & Markowitz, 2005. Krupnick et al.,2008).

Η PTSD έχει συσχετιστεί επίσης με δυσκολίες στις οικογενειακές και συντροφικές σχέσεις, επιθετικότητα προς τον σύντροφο και τα παιδιά, σεξουαλική δυσλειτουργία, συναισθηματική αποστασιοποίηση, αυξημένο θυμό και ευερεθιστότητα. Για αυτό το λόγο πολλές οικογενειακές παρεμβάσεις έχουν αναπτυχθεί και έχουν στόχο την μείωση του στρες στο οικογενειακό σύστημα και τη δημιουργία ενός υποστηρικτικού οικογενειακού πλαισίου για το άτομο με τη διαταραχή. Από τις θεραπείες ζευγαριών που έχουν αναπτυχθεί αρκετά γνωστή είναι η γνωστική συμπεριφορική συνδυασμένη θεραπεία (Conjoint). Αυτή η θεραπεία εστιάζει σε συμπεριφορικές και επικοινωνιακές τεχνικές και γνωστικές

παρεμβάσεις που στόχο έχουν να αντιμετωπίσουν τις δυσλειτουργικές σκέψεις για το τραύμα και τις επιπτώσεις στη σχέση. Η θεραπεία αυτή έχει σχεδιαστεί για ζευγάρια όπου ο ένας από τους δυο έχει την διαταραχή και χρησιμοποιεί το ζευγάρι σαν μονάδα την οποία περνά μέσα από τρία στάδια, (1) ψυχοεκπαίδευση για τη δημιουργία του αισθήματος της ασφάλειας (2) ενίσχυση της ικανοποίησης μέσα από τη σχέση και ενίσχυση της επικοινωνίας (3) γνωστικές παρεμβάσεις που εστιάζουν στις δυσπροσαρμοστικές σκέψεις γύρω από το τραύμα (Cukor, Spitalnick, Difede, Rizzo & Rothbaum, 2009).

Στόχος του Monson και των συνεργατών του (2012) ήταν να εξετάσουν τις επιδράσεις της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας ζεύγους που διαρκεί 15 συνεδρίες στις διαπροσωπικές σχέσεις του ζευγαριού. Στη μελέτη συμμετείχαν 40 ζευγάρια εκ των οποίων ο ένας σύντροφος πληρούσε τα κριτήρια για PTSD. Τα συμπτώματα, η συννοσηρότητα και η ικανοποίηση στη σχέση μετρήθηκαν κατά την έναρξη, στη μέση και μετά τη θεραπεία. Επίσης τα 20 ζευγάρια έλαβαν συνδυασμένη γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία και τα άλλα 20 τέθηκαν σε λίστα αναμονής για τη θεραπεία (ομάδα ελέγχου). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων PTSD ήταν στατιστικά σημαντικά πιο βελτιωμένη στην ομάδα θεραπείας ζεύγους από ότι στην ομάδα της λίστας αναμονής. Παρομοίως η προσωπική ικανοποίηση από τη σχέση ήταν πιο βελτιωμένη στην ίδια ομάδα.

Τα ευρήματα της βιβλιογραφίας καθιστούν τη θεραπεία ζεύγους ως μια πολλά υποσχόμενη παρέμβαση καθώς οι συντροφικές σχέσεις φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία ανάκαμψης από την PTSD και στα ψυχοκοινωνικά προβλήματα που τη συνοδεύουν (Monson et al., 2012. Schumm et al., 2013).

7.2 Φαρμακοθεραπεία και PTSD

Στο κεφάλαιο 2 είδαμε τις παθολογικές αντιδράσεις που εμπλέκονται στην PTSD διαταραχή και μπορεί να προκύψουν από την αποτυχία του συστήματος απόκρισης στο στρες να αντιδράσει κατάλληλα και να ανακάμψει από το τραυματικό συμβάν. Επίσης η απορρύθμιση αρκετών βιολογικών συστημάτων έχει εμπλακεί στη δυσλειτουργική απάντηση που διέπει την παθοφυσιολογία της PTSD.

Αυτά τα βιολογικά συστήματα περιλαμβάνουν την δυσλειτουργική της εκλυτικής ορμόνης κορτικοτροπίνης (CRH) στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια καθώς επίσης και τη δυσλειτουργία των σεροτονινεργικών, νοραδρενεργικών και γλουταμινεργικών συστημάτων. Η αποσαφήνιση της δυσλειτουργίας των παραπάνω συστημάτων μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση γιατί συγκεκριμένα φάρμακα είναι αποτελεσματικά για αυτή τη διαταραχή και ποιες μελλοντικές κατευθύνσεις της έρευνας θα βοηθήσουν στην εύρεση αποτελεσματικών θεραπειών (Ravindran & Stein, 2009).

Οι πρώτες μελέτες για την φαρμακολογική αντιμετώπιση της PTSD έστρεψαν την προσοχή τους στις διάφορες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ιδιαίτερα με την έλευση των πιο πρόσφατων των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Με την πρόοδο της έρευνας η προσοχή μεταφέρθηκε προς εναλλακτικούς θεραπευτικούς μηχανισμούς που μπορούν να αντικαταστήσουν τα αντικαταθλιπτικά ή να δράσουν παράλληλα με αυτά (Ravindran & Stein, 2009).

7.2.1 Φαρμακοθεραπεία PTSD – μη γνωστική συμπτωματολογία

Δεδομένης της υψηλής συνοσηρότητας μεταξύ της PTSD και της καταθλιπτικής διαταραχής αλλά και της τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας των SSRIs στα καταθλιπτικά άτομα είναι σημαντική η αξιολόγηση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων. Σύμφωνα με τους ερευνητές υπάρχουν 6 SSRIs που διατίθενται στην παγκόσμια αγορά η σερτραλίνη, η παροξετίνη, η φλουοξετίνη, η φλουβοξαμίνη, η σιταλοπράμη και η εσκιταλοπράμη (Ravindran & Stein, 2009). Ο van der Kolk και οι συνεργάτες του (1994) στη μελέτη του διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης στην PTSD. Στην εν λόγω μελέτη δυο ομάδες ασθενών σε μια διπλά τυφλή μελέτη έλαβαν θεραπεία 5 εβδομάδων με φλουοξετίνη και με ένα εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Την 5^η εβδομάδα η φλουοξετίνη αλλά όχι το εικονικό φάρμακο μείωσε σημαντικά τη συνολική συμπτωματολογία της PTSD.

Διαφορετικά αποτελέσματα βρήκε η μελέτη του Tucker και των συνεργατών του (2002) οι οποίοι εξέτασαν μέσα από μια διπλά τυφλή μελέτη τις επιπτώσεις δυο SSRIs της σιταλοπράμης και της σερτραλίνης και ενός εικονικού φαρμάκου στην PTSD για 10 εβδομάδες (αξιολογήσεις έγιναν πριν και μετά τη θεραπεία). Ωστόσο τα

αποτελέσματα έδειξαν ότι όλες οι ομάδες θεραπείας βελτίωσαν σημαντικά τη συμπτωματολογία της PTSD, οι βελτιώσεις όμως που παρατηρήθηκαν ήταν ήπιες ενώ παράλληλα παρατηρήθηκαν παρενέργειες στην ομάδα που έλαβε σιταλοπράμη.

Εκτός των SSRIs, ένας μεγάλος αριθμός φαρμακολογικών προσεγγίσεων έχει διερευνηθεί στη θεραπεία της PTSD, όπως άλλα αντικαταθλιπτικά, ανταγωνιστές αδρενεργικών υποδοχέων, αντισπασμωδικά, άτυπα αντιψυχωσικά και οι βενζοδιαζεπίνες. Στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα εκτός τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης που αναφέρθηκαν παραπάνω περιλαμβάνονται και οι αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης όπως η βενλαφαξίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όπως η αμιτριπτυλίνη και η ιμιπραμίνη και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) όπως φαινελζίνη. Αν και ο κύριος μηχανισμός δράσης διαφέρει μεταξύ αυτών των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, είναι αξιοσημείωτο ότι όλα αλληλεπιδρούν με τα σεροτονεργικά και νοραδρενεργικά συστήματα. Επιπλέον, αντικαταθλιπτικά διάφορων κατηγοριών έχει δείχθει ότι εξομαλύνουν την δραστηριότητα του άξονα HPA ως απόκριση στο στρες και ενισχύουν τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο (Steckler & Risbrough, 2012).

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει δοθεί στην αυξημένη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού αδρενεργικού συστήματος που έχει ενοχοποιηθεί στην PTSD και σχετίζεται με μεγαλύτερη απελευθέρωση νορεπινεφρίνης. Αυξημένη δραστηριότητα παρατηρείται ιδιαίτερα τη νύχτα και έχει συνδεθεί με την κακή ποιότητα ύπνου και εφιάλτες. Η πραζοσίνη μπλοκάρει τους α_1 αδρενεργικούς υποδοχείς και έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με τη βελτίωση διαφόρων συμπτωμάτων της PTSD, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στον ύπνο και τους εφιάλτες. Ένα μεγάλο μέγεθος της βιβλιογραφίας έχει δείξει τις βελτιώσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η πραζοσίνη επομένως αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη συμπληρωματική θεραπεία της PTSD που στοχεύει στις διαταραχές του ύπνου αλλά αποτελεσματικότητα αυτής στη συνολική μείωση των συμπτωμάτων δεν έχει υποστηριχθεί μέχρι στιγμής (Steckler & Risbrough, 2012. Cukor et al., 2009).

Τα αντισπασμωδικά φάρμακα που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι μια ετερογενής ομάδα φαρμάκων και συχνά ο μηχανισμός δράσης τους είναι ελάχιστα

κατανοητός. Η χρησιμότητα των φαρμάκων αυτών σύμφωνα με την ανασκόπηση των Steckler & Risbrough, (2012) είναι αμφιλεγόμενη, κάποιοι ερευνητές θεωρούν την εν λόγω θεραπεία πολλά υποσχόμενη ενώ κάποιοι άλλοι καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση των αντιεπιληπτικών στην PTSD έχει πολύ περιορισμένη υποστήριξη. Όσο αφορά τις βενζοδιαζεπίνες οι Ravindran & Stein (2009) αναφέρουν πως έχουν πολλαπλές επιδράσεις στην αγχώλυση, την καταστολή, τη χαλάρωση των μυών, τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών καθώς και αντισπασμωδικές δράσεις. Λόγω των παραπάνω λειτουργιών φαίνεται να έχουν ιδιαίτερα οφέλη στην PTSD. Βέβαια υπάρχουν εκπληκτικά λίγες ελεγχόμενες δοκιμές για αυτόν τον πληθυσμό.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι μια ακόμα κατηγορία η οποία είναι διαδεδομένη στην κλινική πρακτική ιδιαίτερα ως συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή, για τη θεραπεία της διάθεσης και των αγχωδών διαταραχών. Στην PTSD χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία ειδικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Σοβαρά συνοδά προβλήματα έχουν συσχετιστεί με τη χρήση αυτών των φαρμάκων, όπως για παράδειγμα δυσκινησία, αύξηση βάρους, μεταβολικό σύνδρομο και κίνδυνος για καρδιακή νόσο, τα οποία αποτελούν πιθανούς περιοριστικούς παράγοντες. Ένα μέρος της έρευνας έχει ασχοληθεί με τη ρισπεριδόνη η οποία αποτελεί αντιψυχωσικό φάρμακο και έχει φανεί αποτελεσματική ως συμπληρωματική θεραπεία σε χρόνια PTSD (Baker, Nievergelt & Risbrough, 2009).

7.2.2 Θεραπεία για τα γνωστικά συμπτώματα της PTSD: Ανάκτηση, Παγίωση & Επαναπαγίωση της μνήμης

Μόλις σχηματιστεί μια μνήμη για ένα τραυματικό γεγονός, μια σειρά από διεργασίες λαμβάνουν χώρα που θα μπορούσαν να επηρεαστούν από φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Η ανάκτηση αναφέρεται στην ενεργοποίηση ενός αποστροφικού ίχνους από τη μνήμη για το τραυματικό συμβάν που οδήγησε στην PTSD. Πρόληψη για την ανάκτηση των εν λόγω μνημών θα είναι μια πιθανή στρατηγική για την βελτίωση των συμπτωμάτων της PTSD (Steckler & Risbrough, 2012).

Στοιχεία από ορισμένες μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα σχετίζονται αρνητικά με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της PTSD. Υποθετικοί μηχανισμοί αναφέρουν τις πιθανές επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών είτε μέσω της διευκόλυνσης της απόσβεσης του μνημονικού ίχνους είτε μέσω της μείωσης της ανάκλησης της μνήμης για κάποιο φοβικό ερέθισμα. Τα παραπάνω βασίζονται σε δεδομένα που δείχνουν ότι η χορήγηση αγωνιστών του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών αυξάνει την απόσβεση και επηρεάζει την ανάκληση φοβικών ερεθισμάτων σε μοντέλα επίμυων (Baker, Nievergelt & Risbrough, 2009). Οι Dominique & Margraf (2008) υπέθεσαν ότι η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να αναστέλλει την ανάκτηση απωθητικών μνημών, μειώνοντας έτσι τα συμπτώματα των ασθενών με PTSD και φοβίες. Αυτό που εντέλει βρήκαν ήταν ότι οι ασθενείς με PTSD που έλαβαν θεραπεία με χαμηλή δόση κορτιζόλης για ένα μήνα παρουσίασαν μειωμένη ανάκληση τραυματικών αναμνήσεων χωρίς να προκαλούνται παρενέργειες. Επιπλέον βρέθηκαν αποδείξεις για παρατεταμένη επίδραση της θεραπείας με κορτιζόλη.

Σε ανάλογη μελέτη με την παραπάνω ο Dominique (2007) υπέθεσε ότι η χορήγηση κορτιζόλης θα μπορούσε να αναστείλει την ανάκληση των τραυματικών αναμνήσεων στην PTSD. Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρατήρησης 3 μηνών χορηγήθηκε κορτιζόλη χαμηλής δόσης για ένα μήνα σε ασθενείς με PTSD χρησιμοποιώντας μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης κορτιζόλης μειώνει την αναβίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με PTSD. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι η ανασταλτική επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στην ανάκτηση της μνήμης δεν περιορίζεται μόνο στην επεισοδιακή μνήμη σε υγιείς ανθρώπους, αλλά ισχύει επίσης για τραυματικές μνήμες σε ασθενείς με PTSD. Οι δυο παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να αποδυναμώσουν το τραυματικό ίχνος και έτσι να μειώσουν τα συμπτώματα ακόμη και πέρα από την περίοδο θεραπείας.

Οι NMDA υποδοχείς διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στις διεργασίες επαναπαγίωσης της μνήμης και μπορεί να προταθεί ότι οι διαδικασίες που εξασθενούν έμμεσα τη λειτουργία των NMDA υποδοχέων μπορεί να είναι

επωφελείς. Ο ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων αποτελεί μια πιθανή οξεία θεραπεία για το στρες και την κατάθλιψη. Αυτή η υπόθεση βασίζεται στην αποτελεσματικότητά του στη συμπτωματολογία της κατάθλιψης που δείχνει ταχεία μείωση των συμπτωμάτων της, η οποία διαρκεί έως και 1 εβδομάδα μετά την έγχυση. Ωστόσο υπάρχουν έρευνες που έχουν αμφισβητήσει τη σχέση κινδύνου-οφέλους στη θεραπεία της PTSD μέσω ανταγωνιστών υποδοχέων NMDA λόγω των παρενεργειών των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας συμπεριλαμβανομένης και της κεταμίνης η οποία σε υψηλότερες δόσεις δημιουργεί νευροτοξικότητα, ψύχωση και γνωστική διαταραχή (Baker, Nievergelt & Risbrough, 2009).

Παράλληλα η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων στην αμυγδαλή παίζει σημαντικό ρόλο στην απόσβεση του φόβου. Έχει αποδειχτεί ότι ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA όπως ο AP5 μπορεί να μπλοκάρουν την απόσβεση όπως έχει βρεθεί στο έργο αιφνίδιου ανατακλαστικού. Αντίθετα μερικοί αγωνιστές των NMDA υποδοχέων όπως η D-κυκλοσερίνη (D-cycloserine, DCS) έχει βρεθεί να διευκολύνει την απόσβεση (Garakani, Mathew & Charney, 2006). Η DCS χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την παρατεταμένη θεραπεία έκθεσης και αποτελεί ένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικό που έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές κατά την τελευταία δεκαετία ως γνωστικός ενισχυτής και παίζει σημαντικό ρόλο στη μάθηση και τη μνήμη. Τόσο ο εξαρτημένος φόβος όσο και η απόσβεση μπλοκάρονται από ανταγωνιστές των γλουταμινεργικών NMDA υποδοχέων. Παράλληλα η DCS έχει αποδειχθεί ότι διευκολύνει την απόσβεση της μάθησης σε ζωικά μοντέλα εξαρτημένου φόβου και σε ορισμένες δοκιμές σε ανθρώπους (Cukor et al., 2009).

Αρκετές μελέτες αξιολογούν σήμερα την χρήση της DCS στην ενίσχυση των αποτελεσμάτων της θεραπείας παρατεταμένης στην PTSD. Από την μια πλευρά η επαναλαμβανόμενη έκθεση στην τραυματική μνήμη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της PTSD διευκολύνει την απόσβεση των φοβικών συναισθηματικών αντιδράσεων. Ενώ από την άλλη η απόσβεση αυτή διευκολύνεται από έναν αγωνιστή των NMDA υποδοχέων που μπορεί να ενισχύσει ή να επιταχύνει τα αποτελέσματα της θεραπείας έκθεσης (Cukor et al., 2009).

Στη μελέτη τους οι Davis, Ressler, Rothbaum & Richardson (2006) προσπάθησαν να αποδείξουν ότι η φαρμακοθεραπεία δεν αποσκοπεί στη θεραπεία των συμπτωμάτων του στρες αλλά στη βελτίωση της διαδικασίας της μάθησης που λαμβάνει χώρα κατά την θεραπεία έκθεσης και θα μπορούσε να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας αυτής. Οι ερευνητές βασίστηκαν σε έρευνες που έχουν γίνει σε ζωικά μοντέλα και έχουν δείξει ότι η DCS διευκολύνει την απόσβεση του φόβου όταν χορηγείται είτε λίγο πριν είτε μετά την έκθεση σε φοβικά ερεθίσματα. Επίσης ένα σημαντικό αποτέλεσμα της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι ότι η DCS οδηγεί σε γενικευμένη απόσβεση και μειώνει την πιθανότητα επαναφοράς του μαθημένου φόβου μετά από αυτή.

Αμφίβολα αποτελέσματα δίνει η μελέτη του Heresco-Levy και των συνεργατών του (2002) που εξέτασε τις επιδράσεις της DCS στην PTSD σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των συμπτωμάτων της PTSD που περιλαμβάνει το συναισθηματικό μούδιασμα και την έλλειψη συμμετοχής σε σημαντικές δραστηριότητες. Επίσης παρατηρήθηκε βελτιωμένη γνωστική επίδοση από τη χρήση του νευρογνωστικού τεστ Wisconsin. Ωστόσο σημαντικές βελτιώσεις στα συμπτώματα φάνηκαν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με το εικονικό φάρμακο. Αυτό το αποτέλεσμα αφήνει σύμφωνα με τους ερευνητές ανοιχτό το ζήτημα του κατά πόσο η DCS μπορεί στην πραγματικότητα να χρησιμεύσει ως μια αποτελεσματική θεραπεία σε χρόνια PTSD.

Το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών (CB), ιδίως του υποδοχέα CB1 αποτελεί έναν άλλο δυνητικό θεραπευτικό στόχο για την θεραπεία μιας ποικιλίας διαταραχών που σχετίζονται με τον εξαρτημένο φόβο. Αγωνιστές των CB1 υποδοχέων έχει βρεθεί ότι διευκολύνουν την απόσβεση ενώ ανταγωνιστές των ίδιων υποδοχέων διακόπτουν την διαδικασία αυτή. Έρευνες ενισχύουν τα παραπάνω καθώς έχουν δείξει ότι αμφοτερόπλευρη έγχυση αγωνιστών του CB1 υποδοχέα στην αμυγδαλή μετά από επανενεργοποίηση της μνήμης μπλοκάρει την επαναπαγίωση του φοβικού στοιχείου. Από την άλλη αποκλεισμός των CB1 υποδοχέων του ιπποκάμπου διευκολύνει την επαναπαγίωση του φόβου. Ωστόσο η θεραπεία με αγωνιστές των υποδοχέων CB1 των ασθενών με PTSD αποτελεί σύμφωνα με τους ερευνητές μια μη ωφέλιμη λύση καθώς μπορεί να οδηγήσει στην

κατάχρηση αυτών των ουσιών. Λόγω αυτού του μειονεκτήματος προτείνεται η αύξηση των ενδογενών κανναβινοειδών όπως του ανανδαμιδίου. Αυτό έχει δείχτει ότι αποτελεί μια χρήσιμη στρατηγική στον μετριασμό των διαδικασιών επαναπαγίωσης της PTSD (Baker et al., 2006. Steckler & Risbrough, 2012). Αξίζει να σημειωθεί επίσης ότι τα ενδοκανναβινοειδή σύμφωνα με την βιβλιογραφία εμπλέκονται και στην απόσβεση του φόβου. Αυτό βρήκαν οι Lin, Mao, Chen & Gean (2008) εξετάζοντας τις επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης χορήγησης κανναβινοειδών στην απόσβεση της μνήμης φόβου σε επίμυες.

Μια ακόμα θεραπεία στην PTSD στοχεύει στους ανταγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων. Η προπρανολόλη είναι ένας τέτοιος ανταγωνιστής που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Επίσης η παρατεταμένη αδρενεργική ενεργοποίηση αμέσως μετά το τραυματικό γεγονός έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για PTSD, πιθανόν μέσω της αύξησης του εξαρτημένου φόβου. Ο Pitman και οι συνεργάτες του (2002) σε μια πιλοτική μελέτη βρήκαν ότι όταν χορηγήθηκε προπρανολόλη εντός 6 ωρών από το τραυματικό γεγονός για δέκα μέρες, τα συμπτώματα της PTSD μειώθηκαν ένα μήνα μετά το τραυματικό γεγονός σε σύγκριση με τις επιδράσεις του εικονικού φαρμάκου. Με τον ίδιο ερευνητικό στόχο οι Vaïna, Ducrocq, Jezequel, Averland, Lestavel, Brunet & Marmar (2003) υπέθεσαν ότι η προπρανολόλη θα μειώσει τα συμπτώματα της PTSD μετατραυματικά. Αυτό που βρήκαν είναι συνεπές με το προηγούμενο εύρημα. Τα ποσοστά του στρες ήταν υψηλότερα στην ομάδα που δεν έλαβε προπρανολόλη σε σύγκριση με εκείνη που έλαβε το φάρμακο, το ίδιο ισχύει και για τα επίπεδα των συμπτωμάτων PTSD. Συμπερασματικά η προπρανολόλη είναι χρήσιμη στον μετριασμό των συμπτωμάτων της PTSD και στην πρόληψη για την ανάπτυξη της διαταραχής.

Σύμφωνα με το μοντέλο της μετατραυματικής διαταραχής που βασίζεται στον εξαρτημένο φόβο, ένα τρομακτικό ερέθισμα υπερενεργοποιεί τις ορμόνες του στρες και παράγει μια μη εξαρτημένη αντίδραση. Αυτές οι ορμόνες ενισχύουν την παγίωση του εξαρτημένου φόβου οι οποίες οδηγούν σε διαρκείς φοβικές αποκρίσεις κατά την ενθύμηση του τραυματικού γεγονότος. Ο Brunet και οι συνεργάτες του (2008) έλεγξαν τις επιδράσεις της προπρανολόλης σε 19 άτομα με

PTSD μετά την επανενεργοποίηση των τραυματικών μνημών μέσω περιγραφής της εμπειρίας που προκάλεσε τη διαταραχή. Αμέσως μετά τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες, μια που έλαβε προπρανολόλη και μια που έλαβε εικονικό φάρμακο. Μια εβδομάδα αργότερα οι συμμετέχοντες άκουσαν τις τραυματικές αναμνήσεις που είχαν περιγράψει στην πρώτη διαδικασία και έκαναν νοητική απεικόνιση του γεγονότος ενώ παράλληλα μετρήθηκαν οι ψυχοφυσιολογικές αποκρίσεις των συμμετεχόντων: καρδιακός ρυθμός, αγωγιμότητα του δέρματος και συνοφρύωμα μυών του προσώπου μέσω ηλεκτρομυογραφήματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα PTSD που έλαβε προπρανολόλη κατά την νοητική απεικόνιση παρουσίασε μικρότερες ψυχοφυσιολογικές αποκρίσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, αν και το ηλεκτρομυογράφημα δεν έδειξε διαφορές. Επίσης η ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο έδειξε ψυχοφυσιολογικές μετρήσεις πάνω από το φυσιολογικό, τυπική ένδειξη των ατόμων με PTSD. Συμπερασματικά η προπρανολόλη που δίδεται μετά την επανενεργοποίηση του τραυματικού γεγονότος μειώνει τις φυσιολογικές αποκρίσεις σε μετέπειτα νοητική απεικόνιση.

8 Επίλογος – Συμπεράσματα

Όπως είδαμε οι βιολογικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς που πάσχουν από PTSD είναι πολλές και είναι πιθανόν να αντανakλούν μια διαρκή απορρύθμιση πολλαπλών συστημάτων του στρες ως αποτέλεσμα του ψυχολογικού τραύματος. Αυτές οι παθοφυσιολογικές αλλαγές συμβαίνουν σε ασθενείς με γενετικές, επιγενετικές και βιοματικές προδιαθέσεις όταν αυτοί εκτίθενται σε στρεσογόνες συνθήκες. Με βάση τα νευροβιολογικά ευρήματα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τους ασθενείς με PTSD βρέθηκε ότι τόσο ενδοκρινικοί όσο και νευροχημικοί παράγοντες δυσλειτουργούν με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται αυξημένες και παρατεταμένες αποκρίσεις στο στρες. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν την δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – φλοιού των επινεφριδίων και του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης θυρεοειδή καθώς και των επιπέδων των κατεχολαμινών, της σεροτονίνης και των αμινοξέων στην εν λόγω διαταραχή. Τα αυξημένα επίπεδα CRH και NE προωθούν την αυξημένη απόκριση στο στρες και επηρεάζουν τις διαδικασίες μάθησης και απόσβεσης οι οποίες δυσλειτουργούν στην PTSD. Παράλληλα οι αυξημένες αποκρίσεις στο στρες πιθανόν να επιτείνονται από τις ανεπαρκείς ρυθμιστικές επιδράσεις του GABA, της σεροτονίνης και του NPY.

Παράλληλα η πρόσφατη έρευνα για τη νευροβιολογική βάση της PTSD χρησιμοποιώντας τη δομική και λειτουργική απεικόνιση έχει επιβεβαιώσει τη σημασία των δομών του μεταιχμιακού συστήματος (αμυγδαλή, ιππόκαμπος, διάφραγμα, ψαλίδα και έλικα του προσαγωγίου), του ραχιαίου-έξω και κοιλιακού-έσω προμετωπιαίου φλοιού στη διαταραχή (Karl et al., 2006. Liberzon & Spirada, 2007). Η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος, ο φλοιός του προσαγωγίου και ο προμετωπιαίος φλοιός εμπλέκονται στην επεξεργασία των συναισθημάτων, το σχηματισμό των συναισθηματικών μνημών και τη δημιουργία του συναισθηματικού πλαισίου. Μπορούν επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη συναισθηματικά ουδέτερη νευρογνωστική επίδοση. Ο ιππόκαμπος είναι αναπόσπαστο μέρος για την επιτυχή κωδικοποίηση και αποθήκευση των επεισοδιακών μνημών (συνειδητές

μνήμες), ενώ η αμυγδαλή επεξεργάζεται τα ασυνείδητα ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Επίσης ο προμετωπιαίος φλοιός παίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες που αφορούν την προσοχή, τη μνήμη εργασίας, τον γνωστικός έλεγχο και τις διεργασίες λήψης αποφάσεων. Αυτά τα δεδομένα οδήγησαν στη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των εν λόγω περιοχών με τα ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες στην PTSD.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε παραπάνω πολλές έρευνες έχουν βρει ότι τα συμπτώματα της PTSD αντανακλούν δομικές και λειτουργικές μεταβολές στις παραπάνω δομές του εγκεφάλου. Συσσωρευμένος αριθμός δεδομένων από MRI δείχνουν μειωμένο όγκο του ιπποκάμπου, του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και της αμυγδαλής σε ασθενείς με PTSD. Ο Karl και οι συνεργάτες του (2006) αποκάλυψαν σημαντικά μικρότερο όγκο της αμυγδαλής σε ασθενείς με PTSD σε σύγκριση με δυο ομάδες ελέγχου. Ενώ παράλληλα ο Simmons και οι συνεργάτες του (2011) βρήκαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση αυτής σε ασθενείς με PTSD όταν εκείνοι έβλεπαν φοβισμένα πρόσωπα σε σχέση πάλι με τις ομάδες ελέγχου. Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί και στο ρόλο του ιπποκάμπου, μια περιοχή ιδιαίτερα ευαίσθητη στις επιδράσεις του στρες. Μεταanalύσεις σε ενήλικες με PTSD βρήκαν μικρότερο αριστερό και δεξί ιπποκάμπειο όγκο (Karl et al., 2006. Kitayama et al., 2005). Τα ίδια αποτελέσματα βρήκαν και οι Hedges & Woon (2010) για τον ιπποκάμπειο όγκο σε ασθενείς με PTSD σε σύγκριση με την υγιή ομάδα ελέγχου. Η μελέτη του Smith (2005) βρήκε επίσης ότι κατά μέσο όρο οι ασθενείς είχαν 6.9% μικρότερο αριστερό ιπποκάμπειο όγκο και κατά 6.6% μικρότερο δεξιό. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι οι ογκομετρικές διαφορές του ιπποκάμπου έχουν προταθεί τόσο ως ατομικός παράγοντας ευπάθειας πριν το τραύμα (Gilbertson, 2002) όσο και ως συνέπεια της διαταραχής. Βέβαια δεν ήταν όλα τα αποτελέσματα σχετικά με τον όγκο του ιπποκάμπου συνεπή, ο Bonne και οι συνεργάτες του (2001) απέτυχαν να βρουν διαφορές στον όγκο του ιπποκάμπου σε ασθενείς με PTSD και υγιή άτομα.

Όσο αφορά τις μελέτες που εστιάζουν στα νευρογνωστικά ελλείμματα που παρουσιάζονται στην PTSD αρκετές μελέτες συσχέτισαν τη δυσλειτουργία του ιπποκάμπου και τις επιδόσεις σε έργα δηλωτικής μνήμης στους εν λόγω ασθενείς.

Ωστόσο λίγες μελέτες έχουν εξετάσει και επιβεβαιώσει αυτή τη σχέση. Κάποιες από αυτές βρήκαν ισχυρές επιπτώσεις της PTSD στη λειτουργία της μνήμης και αυτές συχνά συσχετιζόνταν με μειωμένο όγκο του ιπποκάμπου (Bremner et al., 2003a. Golier, 2006. Shin et al., 2006). Από την άλλη, έχει αναφερθεί ότι τα άτομα με PTSD έχουν σημαντικές μειώσεις στη λειτουργία της προσοχής η οποία επηρεάζει την επεξεργασία των συναισθηματικά φορτισμένων πληροφοριών λόγω των επίμονων παρεισφρητικών αναμνήσεων από το τραυματικό γεγονός (Hayes et al., 2009). Σε αντίθεση όμως με τις μελέτες που διακρίνουν νευρογνωστικά ελλείμματα σε ασθενείς με PTSD, υπάρχουν και μελέτες που δεν έχουν αναφέρει διαφορές στις γνωστικές λειτουργίες μεταξύ ατόμων με PTSD και ομάδας ελέγχου (Lindauer et al., 2006. Woodward et al., 2009). Πιο συγκεκριμένα η μελέτη του Lindauer και των συνεργατών του (2006), ανέφερε απουσία νευροψυχολογικών διαφορών μεταξύ των ομάδων παρά την παρουσία μικρότερων ιπποκάμπειων όγκων σε ασθενείς με PTSD.

Αν και οι ιππόκαμπος ήταν στο επίκεντρο της πρόωρης έρευνας στην κατανόηση των ελλειμμάτων στη δηλωτική μνήμη που παρουσιάζουν οι ασθενείς με PTSD, τα αντιφατικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι δεν θα πρέπει να είναι η μόνη ερευνητική εστίαση προς αυτή την κατεύθυνση. Με βάση τα παραπάνω πολλές μελέτες διερεύνησαν και τις επιδράσεις στην PTSD άλλων δομών του εγκεφάλου όπως είναι η αμυγδαλή και ο προμετωπιαίος λοβός, θεωρώντας πως οι λειτουργίες της μνήμης σχετίζονται περισσότερο με προβλήματα στην απόκτηση και τη μάθηση, διαδικασίες που συνδέονται περισσότερο με δυσλειτουργία του συστήματος προμετωπιαίου λοβού. Παράλληλα το στρες απελευθερώνει γλυκοκορτικοειδή και κατεχολαμίνες στον προμετωπιαίο φλοιό οι οποίες επηρεάζουν τις λειτουργίες που προκαλούνται από αυτόν. Αυτές περιλαμβάνουν τη μνήμη εργασίας, τις εκτελεστικές λειτουργίες και τη ρύθμιση της συμπεριφοράς και του συναισθήματος (Vasterling et al., 2002). Αξίζει να σημειωθεί η μελέτη του Brevin και των συνεργατών του (2007) που έχει αναφέρει ενδείξεις για το σύστημα του προμετωπιαίου φλοιού και τη συμβολή του στη δυσλειτουργία της μνήμης στην PTSD.

Όσο αφορά τη λειτουργία της αμυγδαλής ο El Khouiry-Malhame και οι συνεργάτες του (2011) βρήκαν ότι οι ασθενείς με PTSD ήταν πιο αργοί από την ομάδα ελέγχου στην αποδέσμευση της προσοχής του από εικόνες με αρνητικό συναισθηματικό περιεχόμενο και αυτή η καθυστέρηση συνδέθηκε με υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής. Αυτό μπορεί να γίνει κατανοητό σύμφωνα με τον Eysenck και οι συνεργάτες του (2007) που αναφέρουν πως το στρες ευνοεί μια από κάτω προς τα πάνω επίδραση της αμυγδαλής επί του προμετωπιαίου φλοιού που αποδυναμώνει τον έλεγχο που ασκεί στην προσοχή. Παράλληλα στην παραπάνω ανασκόπηση φάνηκε ότι η PTSD είναι μια διαταραχή απόσβεσης του φόβου που μεσολαβείται από τις λειτουργίες της αμυγδαλής και του έσω προμετωπιαίου φλοιού όπως αναφέρει ο Bremner και οι συνεργάτες του (2005). Δυσλειτουργία στην απόσβεση του φόβου αποδείχθηκε από πολλές μελέτες (Wessa & Flor, 2007. Peri et al., 2000) καθώς επίσης οι Milad και συν. (2008) απέδειξαν πως η ελλειμματική διατήρηση της απόσβεσης αποτελεί ένα επίκτητο σημάδι της διαταραχής. Τα παραπάνω δεδομένα είναι σημαντικά για την παροχή νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στη ρύθμιση του φόβου.

Ο συνδυασμός των παραπάνω εμπλεκόμενων περιοχών στην PTSD οδήγησαν στη δημιουργία του μοντέλου του νευρωνικού κυκλώματος της διαταραχής. Αυτό αναφέρεται στην υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής ως απόκριση στην απειλή σε συνδυασμό με μειωμένη τη δραστηριότητα του κοιλιακού-έσω προμετωπιαίου φλοιού. Οι Liberzon & Sripada (2007) στην ανασκόπησή τους εξηγώντας αυτό το μοντέλο τονίζουν ότι η έκθεση σε κάποιο τραυματικό γεγονός πυροδοτεί μια σειρά νευρωνικών αλλαγών που οδηγούν σε μια κατάσταση όπου η αμυγδαλή υπεραποκρίνεται στο τραύμα. Αυτή η υπεραπόκριση της αμυγδαλής σχετίζεται με τα συμπτώματα υπερδιέγερσης και συνεχούς επαγρύπνησης που παρατηρούνται στην PTSD. Το μοντέλο προτείνει επίσης ότι αυτό συνδέεται με ανεπαρκή έλεγχο από πάνω προς τα κάτω από τον κοιλιακό έσω προμετωπιαίο φλοιό. Αυτό ενισχύει τη διατήρηση και διαίωνιση της υπεραποκρισιμότητας της αμυγδαλής. Επίσης μεσολαβεί στην εν τέλει αποτυχία καταστολής της προσοχής σε ερεθίσματα που σχετίζονται με το τραυματικό συμβάν.

Τα αποτελέσματα των μελετών επηρεάζονται από μια σειρά περιορισμών. Αρχικά η PTSD συχνά συνυπάρχει και με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη, το άγχος και ο πανικός που έχουν συνδεθεί και αυτές με προβλήματα στις γνωστικές διεργασίες και στη μνήμη. Επομένως απαιτείται ένα μέσο ελέγχου για τη διαφοροποίηση των ελλειμμάτων που σχετίζονται με την PTSD και αυτών που σχετίζονται με τις άλλες συναισθηματικές διαταραχές. Παράλληλα οι διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται μεταξύ των μελετών μπορεί να οδηγήσουν σε δυσκολίες στη μετέπειτα σύγκριση των ευρημάτων. Για παράδειγμα κάποιες μελέτες χρησιμοποιούν άτομα που δεν έχουν υποστεί κάποιο τραυματικό γεγονός στη διάρκεια της ζωής τους ως ομάδα ελέγχου, κάποιες άλλες άτομα που είχαν εκτεθεί σε κάποιο τραύμα αλλά δεν ανέπτυξαν PTSD και κάποιες άλλες χρησιμοποιούν και τις δυο παραπάνω ομάδες ως ομάδες ελέγχου. Στην πράξη αυτές οι διαφορές κάνουν τις συγκρίσεις μεταξύ των μελετών αρκετά δύσκολες, δεδομένου ότι στην ομάδα που έχει εκτεθεί σε κάποιο τραυματικό γεγονός αλλά δεν ανέπτυξε PTSD μπορεί να έχει επηρεαστεί σε κάποιο βαθμό η γνωστική λειτουργία. Επιπλέον στο σύνολό τους οι μελέτες έχουν συμπεριλάβει πολλούς διαφορετικούς πληθυσμούς με διαφορετικό χρόνο έναρξης του ψυχικού τραύματος και ο χρόνος που έχει παρέλθει από το τραύμα μπορεί να είναι σημαντικός για την εκτίμηση των γνωστικών ελλειμμάτων που πιθανόν αυτά να αλλάζουν με το πέρασμα του χρόνου.

Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρέθεσε μια σειρά από έρευνες που αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με PTSD έχουν δυσκολία στις λειτουργίες της μνήμης της μάθησης, οι οποίες είναι αλληλένδετες διαδικασίες. Δεδομένων και των δυσκολιών στην προσοχή μια υπόθεση αποτελεί, ότι η εξασθενημένη λειτουργία της προσοχής μπορεί να οδηγήσει σε κακή μνήμη λόγω της αναποτελεσματικής κωδικοποίησης της πληροφορίας. Ανεξάρτητα όμως της προέλευσης των ελλειμμάτων, οι επιπτώσεις τους στην καθημερινή ζωή και στη θεραπεία είναι το κύριο μέλημα. Γνωστικά προβλήματα μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην ικανότητα αντιμετώπισης των προκλήσεων που παρουσιάζονται καθημερινά αλλά και στην ικανότητα συμμετοχής στην ψυχοθεραπευτική διαδικασία. Επομένως η σαφέστερη κατανόηση αυτών των ελλειμμάτων θα

μπορούσε να δώσει νέες πληροφορίες για τις επιπτώσεις τους αλλά και για την εύρεση νέων ειδικών θεραπειών. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιάσει στην αποκατάσταση των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την PTSD.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Albright, D. L., & Thyer, B. (2010). Does EMDR reduce post-traumatic stress disorder symptomatology in combat veterans?. *Behavioral Interventions*, 25(1), 1-19.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. Washington, DC: American psychiatric association.
- Armony, J. L., Corbo, V., Clément, M. H., & Brunet, A. (2005). Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expressions. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1961-1963.
- Baker, D. G., Ekhtor, N. N., Kasckow, J. W., Dashevsky, B., Horn, P. S., Bednarik, L., & Geraciotti Jr, T. D. (2005). Higher levels of basal serial CSF cortisol in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162 (5), 992-994.
- Baker, D. G., Nievergelt, C. M., & Risbrough, V. B. (2009). Post-traumatic stress disorder: emerging concepts of pharmacotherapy. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 14(2), 251-272.
- Βασιλάκη, Ε. (επιμ.). (2010). *Βασικές αρχές γνωστικής ψυχολογίας*. Αθήνα: Gutenberg.
- Bisson, J. I., Ehlers, A., Matthews, R., Pilling, S., Richards, D., & Turner, S. (2007). Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 190(2), 97-104.
- Blechert, J., Michael, T., Vriends, N., Margraf, J., & Wilhelm, F. H. (2007). Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses. *Behaviour Research and Therapy*, 45(9), 2019-2033.
- Bleiberg, K. L., & Markowitz, J. C. (2005). A pilot study of interpersonal psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 181-183.
- Bonne, O., Brandes, D., Gilboa, A., Gomori, J. M., Shenton, M. E., Pitman, R. K., & Shalev, A. Y. (2001). Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1248-1251.
- Bonne, O., Vythilingam, M., Inagaki, M., Wood, S., Neumeister, A., Nugent, A. C., ... & Charney, D. S. (2008). Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7), 1087-1091.

- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry, 162*(2), 214-227.
- Bremner, J. D. (2005, January). Does stress damage the brain? In *Phi Kappa Phi Forum* (Vol. 85, No. 1, p. 27). National Forum: Phi Kappa Phi Journal.
- Bremner, J. D., Innis, R. B., Southwick, S. M., Staib, L., Zoghbi, S., & Charney, D. S. (2000). Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry, 157*(7), 1120-1126.
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., ... & Charney, D. S. (2005). Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine, 35*(06), 791-806.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Nazeer, A., ... & Ng, C. K. (2003a). MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry, 160*(5), 924-932.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Staib, L. H., ... & Charney, D. S. (2003b). Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry, 53*(10), 879-889.
- Brewin, C. R., Andrews, B., & Valentine, J. D. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*(5), 748.
- Brewin, C. R., Kleiner, J. S., Vasterling, J. J., & Field, A. P. (2007). Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic investigation. *Journal of Abnormal Psychology, 116*(3), 448-463.
- Broekman, B. F., Olf, M., & Boer, F. (2007). The genetic background to PTSD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 31*(3), 348-362.
- Brohawn, K. H., Offringa, R., Pfaff, D. L., Hughes, K. C., & Shin, L. M. (2010). The neural correlates of emotional memory in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 68*(11), 1023-1030.

- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research, 42*(6), 503-506.
- Bryant, R. A., Felmingham, K., Kemp, A., Das, P., Hughes, G., Peduto, A., & Williams, L. (2008). Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine, 38*(04), 555-561.
- Clark, C. R., McFarlane, A. C., Morris, P., Weber, D. L., Sonkilla, C., Shaw, M., ... & Egan, G. F. (2003). Cerebral function in posttraumatic stress disorder during verbal working memory updating: a positron emission tomography study. *Biological Psychiatry, 53*(6), 474-481.
- Cukor, J., Olden, M., Lee, F., & Difede, J. (2010). Evidence-based treatments for PTSD, new directions, and special challenges. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1208*(1), 82-89.
- Cukor, J., Spitalnick, J., Difede, J., Rizzo, A., & Rothbaum, B. O. (2009). Emerging treatments for PTSD. *Clinical Psychology Review, 29*(8), 715-726.
- Davis, M., Ressler, K., Rothbaum, B. O., & Richardson, R. (2006). Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biological Psychiatry, 60*(4), 369-375.
- Dębiec, J., Bush, D. E., & LeDoux, J. E. (2011). Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats—a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depression and Anxiety, 28*(3), 186-193.
- Dickie, E. W., Brunet, A., Akerib, V., & Armony, J. L. (2008). An fMRI investigation of memory encoding in PTSD: influence of symptom severity. *Neuropsychologia, 46*(5), 1522-1531.
- Dickie, E. W., Brunet, A., Akerib, V., & Armony, J. L. (2011). Neural correlates of recovery from post-traumatic stress disorder: a longitudinal fMRI investigation of memory encoding. *Neuropsychologia, 49*(7), 1771-1778.
- Ding, J., Han, F., & Shi, Y. (2010). Single-prolonged stress induces apoptosis in the amygdala in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research, 44*(1), 48-55.
- Dominique, J. F. (2007). Glucocorticoid-induced reduction of traumatic memories: implications for the treatment of PTSD. *Progress in Brain Research, 167*, 239-247.

- Dominique, J. F., & Margraf, J. (2008). Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *European Journal of Pharmacology*, *583*(2), 365-371.
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy*, *38*(4), 319-345.
- El Hage, W., Griebel, G., & Belzung, C. (2006). Long-term impaired memory following predatory stress in mice. *Physiology & Behavior*, *87*(1), 45-50.
- El Khoury-Malhame, M., Reynaud, E., Soriano, A., Michael, K., Salgado-Pineda, P., Zendjidjian, X., ... & Samuelian, J. C. (2011). Amygdala activity correlates with attentional bias in PTSD. *Neuropsychologia*, *49*(7), 1969-1973.
- Elzinga, B. M., & Bremner, J. D. (2002). Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Journal of Affective Disorders*, *70*(1), 1-17.
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*, *7*(2), 336-353.
- Friedman, M. J., Wang, S., Jalowiec, J. E., McHugo, G. J., & McDonagh-Coyle, A. (2005). Thyroid hormone alterations among women with posttraumatic stress disorder due to childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, *57*(10), 1186-1192.
- Foa, E. B., Chrestman, K. R., & Gilboa-Schechtman, E. (2008). *Prolonged Exposure Therapy for Adolescents with PTSD Emotional Processing of Traumatic Experiences, Therapist Guide*. Oxford University Press.
- Forbes, D., Lloyd, D., Nixon, R. D. V., Elliott, P., Varker, T., Perry, D., ... & Creamer, M. (2012). A multisite randomized controlled effectiveness trial of cognitive processing therapy for military-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, *26*(3), 442-452.
- Garakani, A., Mathew, S., & Charney, D. S. (2006). Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. *Mount Sinai Journal of Medicine*, *73*(7), 941-949.

- George, S. A., Rodriguez-Santiago, M., Riley, J., Abelson, J. L., Floresco, S. B., & Liberzon, I. (2015). Alterations in cognitive flexibility in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Behavioural Brain Research, 286*, 256-264.
- Geraciotti Jr, T. D., Baker, D. G., Ekhtor, N. N., West, S. A., Hill, K. K., Bruce, A. B., ... & Kasckow, J. W. (2001). CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry, 158*(8), 1227-1230.
- Geraciotti, T. D., Baker, D. G., Kasckow, J. W., Strawn, J. R., Mulchahey, J. J., Dashevsky, B. A., ... & Ekhtor, N. N. (2008). Effects of trauma-related audiovisual stimulation on cerebrospinal fluid norepinephrine and corticotropin-releasing hormone concentrations in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology, 33*(4), 416-424.
- Geuze, E., Van Berckel, B. N. M., Lammertsma, A. A., Boellaard, R., De Kloet, C. S., Vermetten, E., & Westenberg, H. G. M. (2008). Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry, 13*(1), 74-83.
- Geuze, E., Vermetten, E., Ruf, M., de Kloet, C. S., & Westenberg, H. G. (2008). Neural correlates of associative learning and memory in veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research, 42*(8), 659-669.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience, 5*(11), 1242-1247.
- Gilboa-Schechtman, E., Foa, E. B., Shafran, N., Aderka, I. M., Powers, M. B., Rachamim, L., ... & Apter, A. (2010). Prolonged exposure versus dynamic therapy for adolescent PTSD: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 49*(10), 1034-1042.
- Golier, J. A., Harvey, P. D., Legge, J., & Yehuda, R. (2006). Memory performance in older trauma survivors. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1071*(1), 54-66.
- Hayes, J. P., LaBar, K. S., McCarthy, G., Selgrade, E., Nasser, J., Dolcos, F., & Morey, R. A. (2011). Reduced hippocampal and amygdala activity predicts memory distortions for trauma reminders in combat-related PTSD. *Journal of Psychiatric Research, 45*(5), 660-669.

- Hayes, J. P., LaBar, K. S., Petty, C. M., McCarthy, G., & Morey, R. A. (2009). Alterations in the neural circuitry for emotion and attention associated with posttraumatic stress symptomatology. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *172*(1), 7-15.
- Hedges, D. W., & Woon, F. L. (2010). Alcohol use and hippocampal volume deficits in adults with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biological Psychology*, *84*(2), 163-168.
- Heresco-Levy, U., Kremer, I., Javitt, D. C., Goichman, R., Reshef, A., Blanaru, M., & Cohen, T. (2002). Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *5*(4), 301-307.
- Hoge, E. A., Worthington, J. J., Nagurney, J. T., Chang, Y., Kay, E. B., Feterowski, C. M., ... & Zusman, R. M. (2012). Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *18*(1), 21-27.
- Honor, G. (2013). Posttraumatic stress disorder. *Journal of Pediatric Health Care*, *27*(3), 29-38.
- Ippen, C. G., Harris, W. W., Van Horn, P., & Lieberman, A. F. (2011). Traumatic and stressful events in early childhood: Can treatment help those at highest risk?. *Child Abuse & Neglect*, *35*(7), 504-513.
- Ironson, G., Freund, B., Strauss, J. L., & Williams, J. (2002). Comparison of two treatments for traumatic stress: A community-based study of EMDR and prolonged exposure. *Journal of Clinical Psychology*, *58*(1), 113-128.
- Isaac, C. L., Cushway, D., & Jones, G. V. (2006). Is posttraumatic stress disorder associated with specific deficits in episodic memory? *Clinical Psychology Review*, *26*(8), 939-955.
- Jatzko, A., Rothenhöfer, S., Schmitt, A., Gaser, C., Demirakca, T., Weber-Fahr, W., ... & Braus, D. F. (2006). Hippocampal volume in chronic posttraumatic stress disorder (PTSD): MRI study using two different evaluation methods. *Journal of Affective Disorders*, *94*(1), 121-126.
- Javidi, H., & Yadollahie, M. (2011). Post-traumatic stress disorder. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *3*(1 January).
- Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, *62*(2), 695-704.

- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Blanding, N. Q., Davis, M., Duncan, E., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2010). Impaired fear inhibition is a biomarker of PTSD but not depression. *Depression and Anxiety, 27*(3), 244-251.
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Fennell, J. E., Keyes, M., Fiallos, A. M., Myers, K. M., ... & Duncan, E. J. (2009). Posttraumatic stress disorder may be associated with impaired fear inhibition: relation to symptom severity. *Psychiatry Research, 167*(1), 151-160.
- Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dörfel, D., Rohleder, N., & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 30*(7), 1004-1031.
- Kilpatrick, D. G., Koenen, K. C., Ruggiero, K. J., Acierno, R., Galea, S., Resnick, H. S., ... & Gelernter, J. (2007). The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *American Journal of Psychiatry, 164*(11), 1693-1699.
- Kitayama, N., Quinn, S., & Bremner, J. D. (2006). Smaller volume of anterior cingulate cortex in abuse-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders, 90*(2), 171-174.
- Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P., & Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 88*(1), 79-86
- Krupnick, J. L., Green, B. L., Stockton, P., Miranda, J., Krause, E., & Mete, M. (2008). Group interpersonal psychotherapy for low-income women with posttraumatic stress disorder. *Psychotherapy Research, 18*(5), 497-507.
- Liberzon, I., & Sripada, C. S. (2007). The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Progress in Brain Research, 167*, 151-169.
- Lin, H. C., Mao, S. C., Chen, P. S., & Gean, P. W. (2008). Chronic cannabinoid administration in vivo compromises extinction of fear memory. *Learning & Memory, 15*(12), 876-884.
- Lindauer, R. J., Olf, M., van Meijel, E. P., Carlier, I. V., & Gersons, B. P. (2006). Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry, 59*(2), 171-177.
- Luo, H., Hu, X., Liu, X., Ma, X., Guo, W., Qiu, C., ... & Hannum, G. (2012). Hair cortisol level as a biomarker for altered hypothalamic-pituitary-adrenal activity in

- female adolescents with posttraumatic stress disorder after the 2008 Wenchuan earthquake. *Biological Psychiatry*, 72(1), 65-69.
- Martin, G.N., (2011). *ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑ εγκέφαλος και συμπεριφορά*. Αθήνα: Έλλην.
- Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., De Vries, G. J., Gersons, B. P., & Olf, M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults. *The British Journal of Psychiatry*, 191(5), 387-392.
- Milad, M. R., Orr, S. P., Lasko, N. B., Chang, Y., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 515-520.
- Monson, C. M., Fredman, S. J., Macdonald, A., Pukay-Martin, N. D., Resick, P. A., & Schnurr, P. P. (2012). Effect of cognitive-behavioral couple therapy for PTSD: A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 308(7), 700-709.
- Monson, C. M., Schnurr, P. P., Resick, P. A., Friedman, M. J., Young-Xu, Y., & Stevens, S. P. (2006). Cognitive processing therapy for veterans with military-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74(5), 898- 907.
- Moore, K. A., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Brown, G. C., Puce, A., & Taylor, D. J. (2008). Abnormal recruitment of working memory updating networks during maintenance of trauma-neutral information in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163(2), 156-170.
- Morey, R. A., Petty, C. M., Cooper, D. A., LaBar, K. S., & McCarthy, G. (2008). Neural systems for executive and emotional processing are modulated by symptoms of posttraumatic stress disorder in Iraq War veterans. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 162(1), 59-72.
- Murrough, J. W., Huang, Y., Hu, J., Henry, S., Williams, W., Gallezot, J. D., ... & Neumeister, A. (2011). Reduced amygdala serotonin transporter binding in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 70(11), 1033-1038.
- Nijdam, M. J., Gersons, B. P., Reitsma, J. B., de Jongh, A., & Olf, M. (2012). Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitisation and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 200(3), 224-231.
- Norrholm, S. D., Jovanovic, T., Olin, I. W., Sands, L. A., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2011). Fear extinction in traumatized civilians with posttraumatic stress disorder: relation to symptom severity. *Biological Psychiatry*, 69(6), 556-563.

- Olf, M., Güzelcan, Y., de Vries, G. J., Assies, J., & Gersons, B. P. (2006). HPA-and HPT-axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(10), 1220-1230.
- Ozer, E. J., Best, S. R., Lipsey, T. L., & Weiss, D. S. (2003). Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *129*(1), 52-73.
- Parsons, R. G., & Ressler, K. J. (2013). Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nature Neuroscience*, *16*(2), 146-153.
- Pavić, L., Gregurek, R., Radoš, M., Brkljačić, B., Brajković, L., Šimetin-Pavić, I., ... & Kalousek, V. (2007). Smaller right hippocampus in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *154*(2), 191-198.
- Pederson, C. L., Maurer, S. H., Kaminski, P. L., Zander, K. A., Peters, C. M., Stokes-Crowe, L. A., & Osborn, R. E. (2004). Hippocampal volume and memory performance in a community-based sample of women with posttraumatic stress disorder secondary to child abuse. *Journal of Traumatic Stress*, *17*(1), 37-40.
- Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S. P., & Shalev, A. Y. (2000). Psychophysiologic assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *47*(6), 512-519.
- Philbert, J., Belzung, C., & Griebel, G. (2015). Long-lasting memory abnormalities following exposure to the mouse defense test battery: An animal model of PTSD. *Physiology & Behavior*, *146*, 67-72.
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., & Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(11), 769-787.
- Pitman, R. K., Sanders, K. M., Zusman, R. M., Healy, A. R., Cheema, F., Lasko, N. B., ... & Orr, S. P. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, *51*(2), 189-192.
- Πόθος, Ε. & Οικονόμου, Η. (2010). *Θέματα γνωσιακής ψυχολογίας*. Αθήνα: Gutenberg.
- Powers, M. B., Halpern, J. M., Ferenschak, M. P., Gillihan, S. J., & Foa, E. B. (2010). A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*, *30*(6), 635-641.
- Prange, A. J. (1999). Thyroid axis sustaining hypothesis of posttraumatic stress disorder. *Psychosomatic Medicine*, *61*(2), 139-140.

- Ravindran, L. N., & Stein, M. B. (2009). Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities. *Brain Research, 1293*, 24-39.
- Resick, P. A., Nishith, P., Weaver, T. L., Astin, M. C., & Feuer, C. A. (2002). A comparison of cognitive-processing therapy with prolonged exposure and a waiting condition for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder in female rape victims. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 70*(4), 867-879.
- Rothbaum, B. O., Astin, M. C., & Marsteller, F. (2005). Prolonged exposure versus eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for PTSD rape victims. *Journal of Traumatic Stress, 18*(6), 607-616.
- Rothbaum, B. O., Hodges, L. F., Ready, D., & Alarcon, R. D. (2001). Virtual reality exposure therapy for Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry, 62*(8), 617-622.
- Sandi, C., & Pinelo-Nava, M. T. (2007). Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plasticity, 2007*.
- Schwabe, L., Wolf, O. T., & Oitzl, M. S. (2010). Memory formation under stress: quantity and quality. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34*(4), 584-591.
- Schweizer, S., & Dalgleish, T. (2011). Emotional working memory capacity in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Behaviour Research and Therapy, 49*(8), 498-504.
- Seidler, G. H., & Wagner, F. E. (2006). Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: a meta-analytic study. *Psychological Medicine, 36*(11), 1515-1522.
- Sherin, J. E., & Nemeroff, C. B. (2011). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 13*(3), 263-278.
- Shin, L. M., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1071*(1), 67-79.
- Shin, L. M., Shin, P. S., Heckers, S., Krangel, T. S., Macklin, M. L., Orr, S. P., ... & Levering, J. (2004). Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus, 14*(3), 292-300.
- Simmons, A. N., Matthews, S. C., Strigo, I. A., Baker, D. G., Donovan, H. K., Motezadi, A., ... & Paulus, M. P. (2011). Altered amygdala activation during face processing in Iraqi and Afghanistani war veterans. *Biology of Mood & Anxiety Disorders, 1*(1), 6. doi: 10.1186/2045-5380-1-6

- Skelton, K., Ressler, K. J., Norrholm, S. D., Jovanovic, T., & Bradley-Davino, B. (2012). PTSD and gene variants: new pathways and new thinking. *Neuropharmacology*, *62*(2), 628-637.
- Smith, M. E. (2005). Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: A meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus*, *15*(6), 798-807.
- Steckler, T., & Risbrough, V. (2012). Pharmacological treatment of PTSD—established and new approaches. *Neuropharmacology*, *62*(2), 617-627.
- Stein, D. J., Ipser, J., & McAnda, N. (2009). Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. *The International Journal of Neuropsychiatric Medicine*, *14*(1 Suppl 1), 25-31.
- Squire, L. R. (1998). Memory systems. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie*, *321*(2), 153-156.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, *82*(3), 171-177.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(24), 13515-13522.
- Steutde, S., Kirschbaum, C., Gao, W., Alexander, N., Schönfeld, S., Hoyer, J., & Stalder, T. (2013). Hair cortisol as a biomarker of traumatization in healthy individuals and posttraumatic stress disorder patients. *Biological Psychiatry*, *74*(9), 639-646.
- Steutde, S., Kolassa, I. T., Stalder, T., Pfeiffer, A., Kirschbaum, C., & Elbert, T. (2011). Increased cortisol concentrations in hair of severely traumatized Ugandan individuals with PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(8), 1193-1200.
- Stevens, J. S., Jovanovic, T., Fani, N., Ely, T. D., Glover, E. M., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2013). Disrupted amygdala-prefrontal functional connectivity in civilian women with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(10), 1469-1478.
- Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N. P., de Ruiter, M. B., Elzinga, B. M., van Balkom, A. J., ... & Veltman, D. J. (2009). Increased activation of the left hippocampus region in Complex PTSD during encoding and recognition of emotional words: A pilot study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *171*(1), 44-53.
- Tolin, D. F., & Foa, E. B. (2006). Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychological Bulletin*, *132*(6), 959.

- Trickey, D., Siddaway, A. P., Meiser-Stedman, R., Serpell, L., & Field, A. P. (2012). A meta-analysis of risk factors for post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Clinical Psychology Review, 32*(2), 122-138.
- Tucker, P., Potter-Kimball, R., Wyatt, D. B., Parker, D. E., Burgin, C., Jones, D. E., & Masters, B. K. (2002). Can physiologic assessment and side effects tease out differences in PTSD trials? A double-blind comparison of citalopram, sertraline, and placebo. *Psychopharmacology Bulletin, 37*(3), 135-149.
- Tuerk, P. W., Yoder, M., Grubaugh, A., Myrick, H., Hamner, M., & Acierno, R. (2011). Prolonged exposure therapy for combat-related posttraumatic stress disorder: An examination of treatment effectiveness for veterans of the wars in Afghanistan and Iraq. *Journal of Anxiety Disorders, 25*(3), 397-403.
- Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., & Marmar, C. R. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological Psychiatry, 54*(9), 947-949.
- Vaiva, G., Thomas, P., Ducrocq, F., Fontaine, M., Boss, V., Devos, P., ... & Goudemand, M. (2004). Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 55*(3), 250-254.
- van der Kolk, B. A., Dreyfuss, D., Michaels, M., Shera, D., Berkowitz, R., Fislser, R., & Saxe, G. (1994). Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 55*(12), 517-522.
- Vasterling, J. J., Duke, L. M., Brailey, K., Constans, J. I., Allain, A. N., & Sutker, P. B. (2002). Attention, learning, and memory performances and intellectual resources in Vietnam veterans: PTSD and no disorder comparisons. *Neuropsychology, 16*(1), 5-14.
- Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S. M., Charney, D. S., & Bremner, J. D. (2003). Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 54*(7), 693-702.
- Wang, S. (2006). Traumatic stress and thyroid function. *Child Abuse & Neglect, 30*(6), 585-588.
- Wang, S., & Mason, J. (1999). Elevations of serum T3 levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat-related posttraumatic stress disorder: replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosomatic Medicine, 61*(2), 131-138.

- Weber, D. L., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Moores, K. A., Morris, P., & Egan, G. F. (2005). Abnormal frontal and parietal activity during working memory updating in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *140*(1), 27-44.
- Wessa, M., & Flor, H. (2007). Failure of extinction of fear responses in posttraumatic stress disorder: evidence from second-order conditioning. *American Journal of Psychiatry*, *164*(11), 1684-1692
- Wingenfeld, K., Whooley, M. A., Neylan, T. C., Otte, C., & Cohen, B. E. (2015). Effect of current and lifetime posttraumatic stress disorder on 24-h urinary catecholamines and cortisol: Results from the Mind Your Heart Study. *Psychoneuroendocrinology*, *52*, 83-91.
- Wolf, O. T. (2009). Stress and memory in humans: twelve years of progress? *Brain Research*, *1293*, 142-154.
- Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Grande, L. J., Stegman, W. K., Kutter, C. J., Leskin, L., ... & Eliez, S. (2009). Hippocampal volume and declarative memory function in combat-related PTSD. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(06), 830-839.
- Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Streeter, C. C., Martinez, C., Schaer, M., & Eliez, S. (2006). Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, *59*(7), 582-587.
- Woon, F. L., Sood, S., & Hedges, D. W. (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *34*(7), 1181-1188.
- Xie, P., Kranzler, H. R., Poling, J., Stein, M. B., Anton, R. F., Brady, K., ... & Gelernter, J. (2009). Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Archives of General Psychiatry*, *66*(11), 1201-1209.
- Yehuda, R. (2002). Post-traumatic stress disorder. *New England Journal of Medicine*, *346*(2), 108-114.

- Yehuda, R. (2006). Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071(1), 137-166.
- Young, E. A., & Breslau, N. (2004). Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder: an epidemiologic community study. *Archives of General Psychiatry*, 61(4), 394-401.
- Zoladz, P. R., & Diamond, D. M. (2013). Current status on behavioral and biological markers of PTSD: a search for clarity in a conflicting literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(5), 860-895.