

Podłoże neurobiologiczne zespołu stresu pourazowego

Neurobiology of posttraumatic stress disorder

Wioletta Rozpędek

Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2015; 10, 1: 27–39

Adres do korespondencji:

mgr Wioletta Rozpędek
Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Plac Hallera 1, 90-647 Łódź
e-mail: wioletta.rozpedek@stud.umed.lodz.pl

Streszczenie

Stres jest zespołem reakcji biologicznych uruchamianych w organizmie po jego ekspozycji na działanie niekorzystnego czynnika – stresora, który może mieć różne natężenie. Po osobistym przeżyciu lub będąc świadkiem traumatycznego wydarzenia, w organizmie powstaje silna reakcja stresowa, która może się stać przyczyną rozwoju zespołu stresu pourazowego (*post-traumatic stress disorder* – PTSD), który został sklasyfikowany jako odrębna jednostka chorobowa. Następnie została ona wprowadzona do *Podręcznika diagnostycznego i statystycznego zaburzeń psychicznych (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM)* w Stanach Zjednoczonych. Zespół ten diagnozowany jest najczęściej u weteranów wojennych, ofiar lub świadków wypadków komunikacyjnych i klęsk żywiołowych. Do charakterystycznych objawów należą: unikanie okoliczności, które przypominają przeżyte wcześniej traumatyczne wydarzenie, ich przypomnienie w procesie niepodlegającym świadomej kontroli jednostki (tzw. *flashbacks*), koszmary senne, zaburzenia koncentracji oraz izolacja od społeczeństwa. Zespół stresu pourazowego może być przyczyną powstania znaczących zmian w tkance mózgowej o podłożu biochemicznym. Dochodzi wówczas do zaburzeń w funkcjonowaniu układów monoaminergicznych: noradrenergicznego, dopaminergicznego, serotonergicznego oraz układu limbicznego. Zwiększone stężenie hormonów stresu syntetyzowanych w wyniku reakcji stresowej jest kluczowym czynnikiem w rozwoju PTSD. Zaburzenia poziomu neuroprzekazników mózgowych mogą się utrzymywać przez długi czas po zdarzeniu, które było powodem wywołania traumy. Ponadto przedłużający się stres prowadzi do odczuwalnych zmian w funkcjonowaniu całego organizmu człowieka. Długotrwałe działanie stresora o intensywnym natężeniu powoduje aktywację w pierwszej kolejności układu sympatyczno-nadnerczowego (*sympathetic-adrenomedullary* – SAM), a następnie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (*hypothalamic-pituitary-adrenal* – HPA).

Słowa kluczowe: zespół stresu pourazowego, stres, stresor układ sympatyczno-nadnerczowy, oś podwzgórze–przysadka–nadnercze.

Abstract

Stress is a set of biological reactions in the body. These reactions start when the body is exposed to the negative factor of a stressor, which can have different levels of intensity. After a personal experience or by witnessing a traumatic event, a strong stress response is formed in the body. That may cause the development of the post-traumatic stress disorder (PTSD). Post-traumatic stress disorder is classified as a separate disease entity, and has been introduced into the Diagnostic and Statistical Manual (DSM) in the United States. This syndrome is usually diagnosed in veterans, victims and witnesses of traffic accidents, or natural disasters. The characteristic symptoms are: returning to the trauma in memories (flashbacks), nightmares, poor concentration, and isolation from society. Post-traumatic stress disorder causes significant biochemical changes in brain tissue. This leads to disturbances in the functioning of monoaminergic systems: the noradrenergic, dopaminergic, serotonergic and limbic systems. Furthermore, prolonged stress can lead to changes in the body. Disturbances linked with neurotransmitter levels may last long after the event that triggered the fear. After the traumatic events, higher levels of hormones which are produced during the stress situation can be a vital factor toward the development of PTSD. The prolonged effect of an intensive stressor causes, at first, activation of the sympathetic–adrenomedullary system and then activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis.

Key words: post-traumatic stress disorder, stress, stressor, sympathetic–adrenomedullary system, hypothalamic–pituitary–adrenal.

Wstęp

Współczesny rozwój cywilizacyjny pociąga za sobą wzrost częstości występowania wielu zdarzeń, takich jak wypadki komunikacyjne czy katastrofy naturalne, ale też konflikty zbrojne i akty terrorystyczne, które nie pozostają obojętne z punktu widzenia zdrowia psychicznego człowieka. Wśród zdarzeń o charakterze traumatycznym znaczącą rolę odgrywają kataklizmy, takie jak powodzie czy pożary, których ofiarami są ludzie. Ważną cechą tych zdarzeń jest to, że dostarczają one silnych, negatywnych emocji, co może prowadzić do rozwoju zaburzenia zwanego zespołem stresu pourazowego (*post-traumatic stress disorder* – PTSD), które jako jednostka chorobowa zostało wprowadzone do DSM-III (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III*) w 1980 r. Powstająca wówczas w organizmie reakcja stresowa wpływa na biochemię mózgu, prowadząc do nieodwracalnych zmian w tkance nerwowej.

Zespół stresu pourazowego

Zarówno zespół stresu pourazowego, jak i ostra reakcja na stres (*acute stress disorder* – ASD), będąca etiologicznie związana z PTSD, stanowią zaburzenia, które diagnozowane są wyłącznie po zadziałaniu na organizm czynnika zewnętrznego (Dąbkowska 2007). Są definiowane przez przyczynową obecność bodźca o charakterze stresogennym (Heitzman 2002a). W przypadku wspomnianych zaburzeń stwierdza się wieloprzyczynowe uwarunkowanie, gdyż ujawnienie objawów zależy zarówno od czynników genetycznych, jak i środowiskowych (Dąbkowska 2007). Istnieją jednak jednostki odporne na uraz, u których zaburzenie nie rozwija się, pomimo że doświadczyły one traumatycznego zdarzenia. W celu stworzenia przyczynowego modelu PTSD należy zatem uwzględnić indywidualne predyspozycje do rozwoju PTSD, jak również cechy charakterystyczne stresora oddziałującego na organizm. Czynnikiem szczególnie predysponującym do rozwoju PTSD są m.in. płeć, cechy osobowości, podatność genetyczna, wcześniej przeżyte urazy oraz występowanie u pacjenta innych zaburzeń psychicznych (Heitzman 2002a). Zespół stresu pourazowego jest zaburzeniem, które niezależnie od rodzaju traumy dwukrotnie częściej rozwija się u kobiet niż mężczyzn (Dąbkowska 2007).

W PTSD pacjenci unikają wspomnień związanych z przeżytą uprzednio traumą. W wyniku kontaktu z czynnikiem bezpośrednio związanym z traumatycznym wydarzeniem, którego doświadczyli, może jednak dojść do jego przypomnienia (tzw. *flashbacks*), co pozostaje poza świadomą

kontrolą człowieka. Ponadto pacjenci ze zdiagnozowanym PTSD często nie są w stanie uwolnić się od koszmarów sennych, otępienia, poczucia winy, stwierdza się u nich izolację od społeczeństwa, zaburzenia uwagi, lęk oraz nadwrażliwość na bodźce (Cebella i Łucka 2007; Załuska i wsp. 2010). Aktualnie obowiązująca definicja PTSD powstawała stopniowo. Kluczowym momentem był rok 1980, kiedy do *Podręcznika diagnostycznego i statystycznego zaburzeń psychicznych DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)* w Stanach Zjednoczonych wprowadzono klasyfikację zaburzeń traumatycznych. Od tego momentu PTSD istniał jako odrębna jednostka chorobowa, a stresor definiowano jako zdarzenie, które może wywołać silną reakcję stresową u każdej jednostki. W czasie prac nad nową klasyfikacją PTSD, która znalazła swoje odzwierciedlenie w DSM-IV, zmieniła się definicja stresora. Od tego momentu przyjęto, że jest to traumatyczne doświadczenie związane z możliwością zagrożenia życia, poważnym uszkodzeniem ciała lub fizycznej integralności powodujące u ofiary lęk i bezradność (Dudek 2003).

Inną, jedną z najpopularniejszych, definicję PTSD podał Horowitz, wg którego jest to powszechnie występująca, ogólna, niespecyficzna odpowiedź organizmu na bodziec stresogenny o różnym rodzaju i sile, po kontakcie z którym człowiek odczuwa przerażenie, szok, mogące doprowadzić do wystąpienia objawów charakterystycznych dla PTSD (Dudek 2003). W obowiązującej obecnie Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych – ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) opartej w dużym stopniu na amerykańskim DSM-IV, PTSD znajduje się pod numerem F43 w rozdziale „Reakcja na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne”, gdzie zostały określone kryteria pozwalające na stwierdzenie tego zaburzenia u pacjentów doświadczonych traumą (Rutkowski 2005).

W maju 2013 r. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne wprowadziło zmiany w kryteriach diagnostycznych PTSD, które zostały zawarte w piątej edycji klasyfikacji zaburzeń psychicznych (DSM-5). Zespół stresu pourazowego został przeniesiony z grupy zaburzeń lękowych, gdzie występował w DSM-IV, do nowej grupy zaburzeń związanych z traumą i stresem. Z dotychczas obowiązujących trzech głównych grup objawów PTSD zostały wyodrębnione 4, do których należą: nawracające wspomnienia doświadczonej uprzednio traumy pozostające poza kontrolą pacjenta, unikanie bodźców związanych z przeżytą traumą, nadmierne pobudzenie orga-

nizmu, a także negatywne zmiany poznawcze oraz nastroju (Popiel 2014). Ponadto w DSM-5 oprócz klasyfikacji poświęconej dorosłym, młodzieży oraz dzieciom powyżej 6. roku życia zostały wyodrębnione osobne kryteria diagnostyczne PTSD dla dzieci w wieku przedszkolnym. Kryterium A zakłada, że u pacjenta może wystąpić PTSD, gdy doświadczył on lub był bezpośrednim świadkiem wydarzenia związanego ze śmiercią lub zagrożenia nią, uszkodzenia ciała, naruszenia fizycznej integralności siebie lub osób w bliskim otoczeniu, był ofiarą lub świadkiem przemocy seksualnej. Kryterium B dotyczy przypominania traumy, co pozostaje poza świadomą kontrolą pacjenta i skutkuje silnym pobudzeniem organizmu. Kryterium C opisuje unikanie kontaktu z bodźcami przypominającymi doświadczoną traumę, co dotyczy: ludzi, miejsc, rozmów, czynności, sytuacji, przedmiotów. Kryterium D obejmuje negatywne zmiany poznawcze oraz związane z nastrojem powstające lub nasilające się po urazie. Wymienia się m.in. negatywne postrzeganie własnej osoby oraz całego otoczenia, obwinianie siebie i innych ludzi o zajście dramatycznego wydarzenia, utrwalone i zniekształcone emocje. Kryterium E dotyczy zmian w pobudzeniu i aktywności pacjenta związane m.in. z zaburzeniami snu, koncentracji oraz czujności. Pozostaje kryteria (F, G, H) związane są z czasem trwania objawów, zaburzeniami czynnościowymi oraz wykluczeniem (American Psychiatric Association 2013).

Stres i stresor

Z pojęciem stresu mamy do czynienia w sytuacjach życia codziennego, w momencie gdy człowiek ma styczność z sytuacjami, z którymi nie potrafi się zmierzyć. Dlatego właśnie stres definiowany jest jako reakcja na stan, który człowiek ma zamiar osiągnąć, a który faktycznie zostaje uzyskany (Landowski 2007). Pojęcie stresu używane jest w trzech różnych znaczeniach jako: bodziec, czyli zdarzenie, którego doświadczamy, wywołujące silne pobudzenie emocjonalne organizmu, reakcja, która jest odpowiedzią na bodziec stresowy, oraz jako proces lub transakcja będące oddziaływaniem pomiędzy organizmem a środowiskiem, w którym się ono znajduje. Słowo „stres” do terminologii medycznej zostało wprowadzone w latach 30. ubiegłego wieku przez Hansa Selye’go, który badaniu stresu poświęcił 40 lat pracy naukowej. Z tego też powodu nosił przydomek *dr Stress* (Selye 1977). Był pierwszym badaczem, który zauważył, że pacjenci cierpiący na odmienne choroby skarżyli się na podobne dolegliwości. Pierwszy również postawił hipotezę, że wiele chorób somatycznych

jest skutkiem niezdolności człowieka do radzenia sobie ze stresem. Zjawisko to określił mianem niewydolności tzw. syndromu ogólnej adaptacji (*general adaptation syndrome – GAS*) (Selye 1960). Zachęcony pozytywnym oddźwiękiem, jaki jego prace nad stresem wywołały u psychologów, zaproponował w późniejszych latach szersze ujęcie stresu. Niespecyficzność reakcji została zauważona w badaniach na zwierzętach, o czym sam autor napisał w jednej ze swoich książek. Selye zdefiniował stres jako niespecyficzną reakcję organizmu na wszelkie stawiane mu żądania, wymagania otoczenia, związane zarówno z przyjemnymi, jak i nieprzyjemnymi dla jednostki zdarzeniami (Selye 1977). Reakcje stresowe mają charakter niespecyficzny, gdyż w momencie kiedy pojawia się zagrożenie, mają zawsze dokładnie taki sam przebieg. Również gdy człowiek powraca oczami wyobraźni do zdarzeń, które miały dla niego negatywne zabarwienie emocjonalne, mogą wystąpić objawy charakterystyczne dla „syndromu ogólnej adaptacji” (Terelak 2001).

Stres w naukach medycznych definiowany jest jako zespół biologicznych reakcji powstających w odpowiedzi na nieobojętne biologicznie bodźce zwane stresorami. Stres ma niezmiennie mechanizmy oraz lokalizację w organizmie człowieka. Stresory dzieli się na fizyczne i psychiczne, w zależności od drogi, poprzez którą informacja o nich dociera do organizmu. Rozpoznanie docierającej informacji, która pełni funkcję stresora, zależy nie tylko od jej obiektywnego znaczenia, lecz także od oceny dokonywanej przez sam organizm. W przypadku stresorów fizycznych obiektywna ocena nie różni się zbyt od subiektywnej. Inaczej jest w przypadku stresorów psychicznych, gdy w rozpoznaniu i kwalifikowaniu ważną rolę odgrywają uprzednie doświadczenia, schematy poznawcze, nastawienie emocjonalne. Sytuacja stresowa uruchamia z jednej strony specyficzną reakcję, nakierowaną na jej rozwiązanie, z drugiej – ogólną, niespecyficzną reakcję stresową, która ustawia organizm na optymalnym poziomie funkcjonowania psychofizycznego, co ułatwia znalezienie i przeprowadzenie wspomnianej reakcji specyficznej. Najczęściej kończy się to pomyślnie – rozwiązaniem sytuacji stresowej i często wypracowaniem nowych, skutecznych form funkcjonowania (Landowski 2007).

Aktywacja osi hormonalnych w reakcji stresowej

Zasadniczą część reakcji stresowej stanowi aktywacja dwóch podstawowych układów. Należą do nich układ sympatyczno-nadnerczowy (*sympathetic-adrenomedullary – SAM*) oraz układ podwzgórze–przysadka–nadnercza (*hypothala-*

mic-pituitary-adrenal – HPA). Układ sympatyczno-nadnerczowy tworzony jest przez część współczulną układu autonomicznego oraz rdzeń nadnerczy, a HPA przez hierarchiczną oś neuroendokrynną, którą rozpoczyna wydzielana przez jądro przykomorowe podwzgórza kortykoliberyna (*corticotropin-releasing hormone* – CRH), a kończy uwalnianie przez korę nadnerczy glikokortykoidów (u ludzi kortyzolu). Podwzgórze jest ośrodkiem integrującym i regulującym czynność omawianych układów stresu. Poprzez bezpośrednio otrzymywane sygnały ze środowiska wewnętrznego oraz pośrednio z wyższych pięter układu nerwowego aktywizuje ono autonomiczne i endokryne składowe reakcji stresowej, które są adekwatne do zmian pojawiających się w zachowaniu (Palkovits 1987).

Układ sympatyczno-nadnerczowy – reakcja walki lub ucieczki

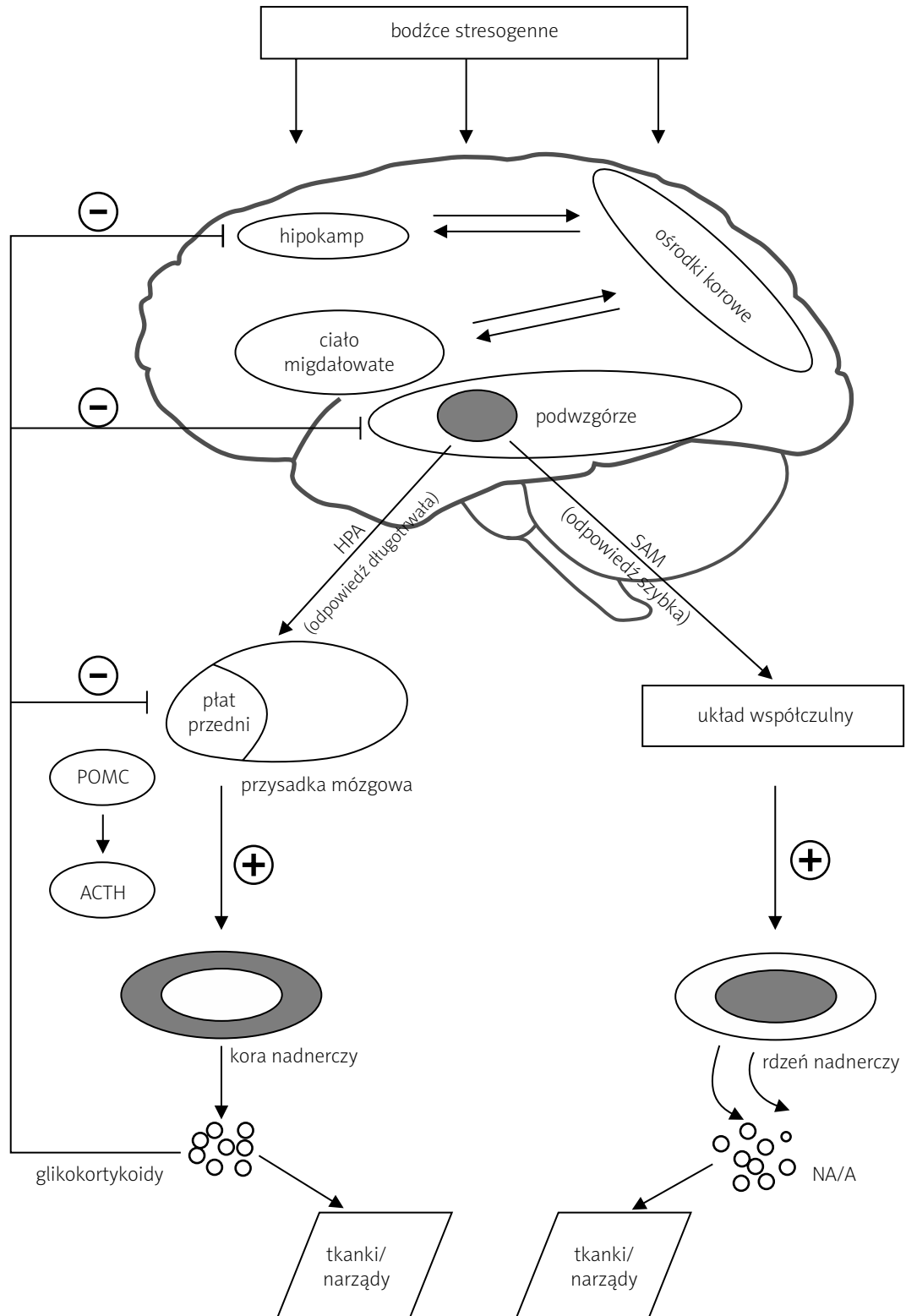
Układ sympatyczno-nadnerczowy zostaje uruchomiony już w pierwszej minucie reakcji stresowej. Cel jego działania to natychmiastowe i szybkie rozwiązanie sytuacji stresowej (Sapolsky i wsp. 2000). Aktywacja układu SAM prowadzi do wzmożonego wydzielania przez komórki rdzenia nadnerczy amin biogennych, takich jak adrenalina oraz noradrenalina, które przenikają do krwiobiegu. Dochodzi również do uwolnienia dużej ilości noradrenaliny przez neurony pozazwojowe układu współczulnego. Katecholaminy, łącząc się z receptorami adrenergicznymi, oddziałują na narządy wewnętrzne, dzięki czemu przygotowują organizm do odpowiedzi na dany stresor. Obserwuje się m.in. przyspieszenie akcji serca, częstotliwości oddechów, rozszerzenie ścian naczyń krwionośnych mięśni szkieletowych, zwężenie naczyń skóry i układu pokarmowego, co prowadzi do lepszego ukrwienia mózgu i mięśni. Następuje zwiększenie stężenia glukozy we krwi w wyniku aktywacji procesu glikogenolizy w wątrobie. Cukier ten zostaje wykorzystany jako źródło energii w działaniach obronnych w sytuacji zagrożenia (Landowski 2007).

Bodźce o charakterze stresogennym, aktywując współczulny układ nerwowy, powodują wzrost sekrecji przez neurony o charakterze noradrenergicznym nie tylko adrenaliny i noradrenaliny, lecz także innego mediatora – neuropeptydu Y (NPY). W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) warunkuje on prawidłowy przebieg procesów związanych z rytmem dobowym oraz łaknięciem. Wydzielany obwodowo oraz przez komórki rdzenia nadnerczy przyczynia się do zmniejszenia obwodu naczyń krwionośnych, wzrostu ciśnienia tętniczego oraz przyspieszenia akcji serca. W ob-

rzebie OUN wykazuje działanie przeciwłękowe oraz neurotropowe (Heitzman 2002).

Układ podwzgórze–przysadka–nadnercza – oś stresu

Układ podwzgórze–przysadka–nadnercza, zwany osią stresu, zostaje aktywowany z ok. 30-minutowym opóźnieniem, a efekt jego działania jest długotrwały. Jego rola sprowadza się do sprawowania kontroli nad przebiegiem całej reakcji stresowej oraz ustanawiania momentu, w którym ma ona się zakończyć. Oś stresu dzięki połączeniom z hipokampem oraz ciałami migdałowatymi należącymi do układu limbicznego tworzy tzw. oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową (Landowski 2007). Do podwzgórza z ośrodkowego, obwodowego oraz autonomicznego układu nerwowego dochodzą impulsy nerwowe z powierzchni całego organizmu. Kaskadę zmian hormonalnych wzdłuż osi HPA rozpoczyna po zadziałaniu stresora kortykoliberyna uwalniana z jądra przykomorowego podwzgórza. Poprzez krążenie podwzgórzowo-przysadkowe CRH jest transportowana do przedniego płata przysadki mózgowej. Hormon ten wywołuje inhibicję sekrecji hormonu luteinizującego, hormonu wzrostu uwalniającego gonadotropinę oraz testosteronu. Oprócz CRH w reakcji stresowej uczestniczą także inne hormony syntetyzowane w jądrze przykomorowym podwzgórza, do których należą oksytocyna, wazopresyna argininowa (*arginine vasopressin* – AVP) oraz wazoaktywny peptyd jelitowy. Uwolnienie w sytuacji stresowej CRH oraz AVP po dostaniu się do przedniego płata przysadki mózgowej przyczynia się do indukcji syntezy proopiomelanokortyny (*pro-opiomelanocortin* – POMC), z której następnie powstaje przysadkowy hormon adrenokortykotropowy (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH), który poprzez krwiobieg jest transportowany do kory nadnerczy, gdzie w wyniku pobudzenia wzmacniana jest sekrecja glikokortykoidów. Wydzielane glikokortykoidy na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamują wydzielanie CRH oraz ACTH poprzez oddziaływanie na receptory zlokalizowane w hipokampie, podwzgórzach oraz przysadce mózgowej. W regulacji reakcji stresowej również istotną rolę odgrywa CRH zlokalizowany poza podwzgórzem. Neurony zawierające CRH obecne są w wielu regionach mózgu, m.in. w korze czołowej, jądrze środkowym ciał migdałowatych, jądrze półleżącym, substancji szarej, miejscu sinawym, jądrach szwu oraz zakręcie obręczy, przez co CRH odgrywa kluczową rolę w aktywacji procesów związanych z zachowaniem lękowym (Toates 1997; Heitzman 2002) (ryc. 1.).



Ryc. 1. W wyniku oddziaływania na organizm bodźców stresogennych jako pierwszy zostaje aktywowany układ sympatyczno-nadnerczowy (SAM), co prowadzi do uwolnienia przez komórki rdzenia nadnerczy noradrenaliny (NA), adrenaliny (A) oddziałujących na receptory adrenergiczne tkanek i narządów wywołujących szybką odpowiedź na stres. Odpowiedź długotrwała uruchamiana jest w wyniku aktywacji osi stresu podwzgórze–przysadka–nadnercze (HPA). Przedni płat przysadki mózgowej uwalnia proopiomelanokortynę (POMC) przekształcaną w hormon adrenokortykotropowy (ACTH) aktywujący komórki kory nadnerczy do syntezy i sekrecji glikokortykoidów, które na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamują aktywność przysadki mózgowej, podwzgórza oraz należącego do układu limbicznego hipokampa

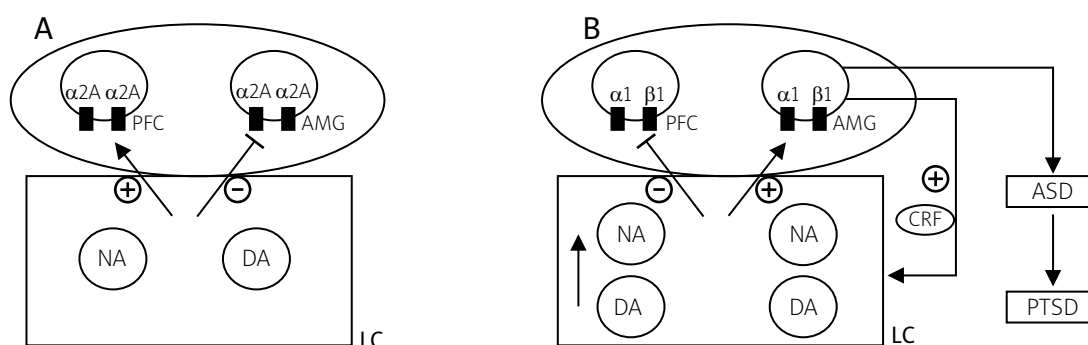
Wpływ różnic w stężeniu neuroprzekaźników na powstawanie zespołu stresu pourazowego

Potwierdzenia na drodze doświadczalnej wymagała postawiona wcześniej hipoteza zakładająca, że PTSD jest zaburzeniem ujawniającym się przede wszystkim u ludzi ze szczególnymi predyspozycjami. Dochodzi u nich wówczas do trwałego obniżenia poziomu odporności na stres, co ma swoje podłoże zarówno w zmianach neurohormonalnych, jak i w zmianach biochemii mózgu. W wyniku zadziałania na organizm bodźca stresogennego wspomniane zaburzenia mogą się ujawnić poprzez zmiany w parametrach neurohormonalnych nawet po upływie 50 lat od doświadczonego urazu (Heitzman 1995).

Prowadzone przez ostatnie 25 lat badania na zwierzętach doświadczalnych przybliżyły, w jaki sposób reakcja stresowa wpływa na zmiany w fizjologii mózgu. Wykazano, że duże stężenie katecholamin syntezowanych w czasie reakcji stresowej prowadzi do znacznego upośledzenia mechanizmów zachodzących w korze przedczołowej (*prefrontal cortex* – PFC), która odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów związanych z zachowaniem oraz emocjami dzięki licznym połączeniom neuronalnym z ciałem migdałowatym (*amygdala* – AMG) oraz jądrem miejsca sinawego (*locus coeruleus* – LC) w pniu mózgu. Ponadto zaobserwowano również wzmocnienie odpowiedzi emocjonalnej ciała migdałowatego (Arnsten i wsp. 2015). U naczelnych grzbietowo-boczna kora przedczołowa (*dorsolateral prefrontal cortex* – dlPFC) warunkuje prawidłowe

procesy związane z uwagą, myśleniem, natomiast brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa (*ventromedial prefrontal cortex* – vmPFC) regulację procesów emocjonalnych (Goldman-Rakic 1995; Ongür i Price 2000). Zmiany w stężeniu katecholamin – noradrenaliny (NA) oraz dopaminy (DA), skutkują wzmocnieniem lub osłabieniem czynności neuronów kory przedczołowej. W warunkach optymalnego pobudzenia organizmu, w którym nie dochodzi do aktywacji reakcji stresowej, ma miejsce umiarkowana synteza i sekrecja katecholamin, co jest bezpośrednio związane z aktywacją receptorów adrenergicznych $\alpha 2A$ o wysokim powinowactwie zlokalizowanych w kolcach dendrytycznych w regionie dlPFC. Prowadzi to do wzmocnienia pobudliwości elektrycznej neuronów PFC oraz osłabienia aktywności ciała migdałowatego (Ramos i wsp. 2005; Arnsten i wsp. 2015). Duże stężenie katecholamin uwalnianych w czasie reakcji stresowej osłabia funkcjonowanie PFC poprzez aktywację receptorów adrenergicznych $\alpha 1$ oraz $\beta 1$ o niskim powinowactwie. Skutkuje to zaburzeniem funkcji poznawczych oraz nasileniem procesów zachodzących w ciele migdałowatym, które zwrótnie aktywuje LC w pniu mózgu poprzez sekrecję czynnika uwalniającego hormon kortykotropowy (*corticotropin-releasing factor* – CRF), który powoduje wzrost pobudliwości neuronów LC, a zarazem syntezy i sekrecji katecholamin (Ramos i wsp. 2005; Arnsten 2000; Arnsten i wsp. 2015) (ryc. 2.).

Badania z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) wykazały, że zastosowanie pro-



Ryc. 2. W warunkach fizjologicznych (A) synteza i sekrecja katecholamin (NA – noradrenaliny, DA – dopaminy) przez neurony jądra miejsca sinawego (LC) utrzymywana jest na poziomie umiarkowanym. Wówczas pobudliwość neuronów kory przedczołowej (PFC), sterującej zachowaniem, myśleniem oraz emocjami, wzrasta w wyniku aktywacji receptorów $\alpha 2A$ o wysokim powinowactwie, co z kolei osłabia funkcje neuronów ciała migdałowatego (AMG), nasilającego reakcję stresową. Przeciwnie – w warunkach stresowych (B) wysoki poziom katecholamin syntetyzowanych w mózgu osłabia funkcje PFC w wyniku aktywacji receptorów $\alpha 1$, $\beta 1$ o niskim powinowactwie, a poprzez oddziaływanie na receptory $\alpha 1$, β o niskim powinowactwie wzmacnia odpowiedź neuronów AMG, które poprzez zwrótną sekrecję czynnika uwalniającego hormon kortykotropowy (CRF) pobudzają neurony LC do wzmocnionej syntezy i sekrecji katecholamin, co może skutkować pojawieniem się symptomów ostrej reakcji na stres (ASD) przechodzącego w warunkach chronicznego stresu w zespół stresu pourazowego (PTSD)

pranololu w czasie aktywacji reakcji stresowej w organizmie blokuje przekaznictwo noradrenergiczne. W efekcie dochodzi do obniżenia aktywności ciał migdałowatych, przez co traumatyczne wydarzenie zostaje zapamiętane przez jednostkę w mniejszym stopniu. Doświadczenia na modelach zwierzęcych również wykazały, że propranolol podany ogólnoustrojowo oraz bezpośrednio do ciał migdałowatych przyczynia się do upośledzenia rekonsolidacji pamięci zdarzeń o charakterze traumatycznym (Dębiec 2006).

Blokowanie receptorów adrenergicznych $\alpha 1$, $\beta 1$ oraz stymulacja receptorów adrenergicznych $\alpha 2A$ może być skutecznym sposobem zapobiegania utracie funkcji kory przedczołowej w warunkach stresowych aktywowanych w wyniku działania bodźca stresogennego. Stymulacja receptora $\alpha 2A$ m.in. za pomocą guanfacyny, będącej inhibitorem szlaków sygnałowych, w których uczestniczy 3',5'-cykliczny adenylozynomonofosforan (cAMP), powoduje zamknięcie kanałów potasowych, zwiększenie powinowactwa receptorów do neuroprzekaźnika oraz wywołuje aktywację mechanizmów związanych z regulacją zachowania (Arnsten i Jin 2014). Duże stężenie katecholamin w szczelinie synaptycznej w warunkach ekspozycji organizmu na warunki stresowe upośledza funkcje fizjologiczne PFC poprzez aktywację receptorów $\alpha 1$, $\beta 1$. Ich stymulacja powoduje spadek pobudliwości elektrycznej dlPFC oraz ma negatywny wpływ na procesy uczenia się i pamięci poprzez aktywację szlaków sygnałowych, w których uczestniczą jony Ca^{2+} oraz kinaza białkowa C (Birnbau i wsp. 2004).

Badania przeprowadzone na gryzoniach wykazały, iż przewlekła ekspozycja zwierząt na warunki stresowe inicjuje degenerację dendrytów, a w efekcie znaczny spadek kolców dendrytycznych w obrębie PFC (Shansky i wsp. 2009). Proces ten jest bezpośrednio związany z upośledzeniem pamięci operacyjnej. Wyłącznie u młodych osobników dendryty PFC mają zdolność do regeneracji, gdy zwierzę przebywa w warunkach, w których nie działają bodźce stresogenne, natomiast u osobników starszych komórki nerwowe PFC są pozbawione plastyczności (Bloss i wsp. 2011). Z kolei w warunkach chronicznego stresu dendryty neuronów budujących ciało migdałowate zwiększają swoją powierzchnię, co jest doskonałym potwierdzeniem odmiennego udziału obu struktur mózgu w rozwoju objawów PTSD (Vyas i wsp. 2002). Dzięki wykorzystaniu technik obrazowania struktur mózgu w toku dalszych badań z udziałem ludzi wykazano, że w ludzkim mózgu dochodzi do

istotnego zmniejszenia objętości istoty szarej w obrębie PFC (Ansell i wsp. 2012).

Początkowe badania dotyczące wpływu warunków stresowych na funkcje PFC były skupione na roli katecholamin, a przede wszystkim na dopaminie. Ujawniono wówczas, że nadmierne pobudzenie receptorów dopaminergicznych D1 w obrębie PFC w wyniku zwiększającego się stężenia dopaminy w szczelinach synaptycznych tego regionu mózgu przyczynia się do upośledzenia pamięci operacyjnej (Arnsten 1998). Ostatnie badania skupiają się na określeniu roli różnych wariantów genów kandydujących jako potencjalnych przyczyn powstawania PTSD (Skelton i wsp. 2012). Dobrze opisanym genem kandydującym jest gen kodujący enzym katecholo-O-metylotransferazy (*catechol-O-methyltransferase* – COMT) odgrywający kluczową rolę w katabolizmie neuroprzekaźników należących do grupy katecholamin, takich jak noradrenalina, adrenalina oraz dopamina (Tunbridge i wsp. 2004a).

Różnice w dostępności katecholamin w synapsach nerwowych decydują o podatności lub odporności organizmu na powstanie PTSD w wyniku narażenia na oddziaływanie bodźca stresogennego. Wykazano, że zależność między genotypem oraz indywidualną podatnością na stres jest ściśle związana z genem kodującym enzym COMT. Decyduje o tym występowanie polimorfizmu w pozycji 158 aminokwasu waliny, która w wyniku substytucji zostaje zamieniona na metioninę. Skutkuje to znacznym osłabieniem aktywności enzymu, a zarazem wzrostem dostępności katecholamin w szczelinie synaptycznej. Przeprowadzone badania, dotyczące różnic w podatności poszczególnych jednostek na wystąpienie objawów stresu pourazowego, wykazały, że u pacjentów mających genotyp COMT Met-Met, co jest bezpośrednio związane z wyższą wyjściową dostępnością katecholamin w synapsach nerwowych, dochodzi do upośledzenia funkcji dlPFC w warunkach silnego oraz umiarkowanego stresu, podczas gdy przy genotypie COMT Val-Val oraz przy niższej wyjściowej dostępności katecholamin odnotowuje się mniejszą częstość rozwoju symptomów PTSD w warunkach silnego stresu (Qin i wsp. 2012).

W mechanizmie PTSD wskazuje się również na zaburzenia systemu serotoninergetycznego, którego prawidłowe funkcjonowanie odgrywa zasadniczą rolę w regulacji procesów emocjonalnych. Badania nad polimorfizmem genu transportera serotoniny (SERTPR) wykazały, że ma on dwa allele: S (*short*) oraz L (*long*). U pacjentów z PTSD częściej występuje genotyp S/S, co skutkuje obni-

zeniem ekspresji genów kodujących transporter serotoniny, a w efekcie znacznym spadkiem transportu neuroprzekaźnika ze szczeliny synaptycznej do wnętrza neuronu (Lynn i wsp. 2014).

Udział systemów neurotransmisyjnych w regulacji reakcji stresowej

Organizm adaptuje się do działania stresora dzięki obecności struktur OUN. Ciąg zachodzących w organizmie przemian polega na analizie informacji, które dopływają z receptorów, łączeniu ich z wcześniej przeżyтыми wydarzeniami, hormonalnym i neurohormonalnym dostosowaniem organizmu do sytuacji stresowej (aktywacja układów współczulno-nadnerczowego oraz osi podwzgórzowo-przysadkowej), rozpoczęciem reakcji behawioralnych, uruchomieniem dróg neurohormonalnych, które powodują wzrost pobudzenia organizmu, skupieniem uwagi, określoną reaktywnością oraz wygaszaniem tych zachowań, które w czasie stresu nie mają dużego znaczenia w adaptacji organizmu do zaistniałych dla niego niekorzystnych warunków (Tafet i Bernardini 2003). Do systemów neurotransmisyjnych ulegających aktywacji w czasie reakcji stresowej należą:

- 1) układ dopaminergiczny śródmózgowo-korowy, którego głównymi zadaniami są regulacja emocji, selekcja procesów informacyjnych oraz uczenie się, od których w dużej mierze zależy przeciwdziałanie sytuacji stresowej. W obrębie OUN wyróżnia się trzy szlaki dopaminergiczne: przebiegający od istoty czarnej do prążkowania, śródmózgowiowo-limbicznego oraz śródmózgowiowo-korowy, który odgrywa najważniejszą rolę w przebiegu reakcji stresowej (Charney 2004), gdyż kora przedczołowa odpowiada za powstawanie pamięci operacyjnej. Gdy projekcje układu dopaminergicznego działają w sposób prawidłowy, wówczas jej funkcjonowanie nie ulega zachwianiu, a organizm łatwiej adaptuje się do sytuacji stresowej (Horger i Roth 1996);
- 2) układ serotonergiczny – z jąder szwu wychodzą liczne projekcje serotonergiczne do układu limbicznego oraz kory nowej. W czasie reakcji stresowej następuje wzrost metabolizmu serotoniny w takich strukturach, jak kora przedczołowa, jądro dwuznaczne, ciała migdałowe oraz podwzgórze. Rola serotoniny w czasie trwania reakcji stresowej jest uzależniona od części mózgu oraz receptora serotonergicznego, który zostaje aktywowany. Największe znaczenie przypisuje się receptorowi 5-HT_{1A}, który podlega wzajemnej

regulacji z receptorami glikokortykoidowymi, co odgrywa ważną rolę w kontrolowaniu reakcji stresowej (Lopez i wsp. 2008);

- 3) system noradrenergiczny – po aktywacji jądra 3) miejsca sinawego przez różnego rodzaju stresory zostają uruchomione liczne mechanizmy reakcji stresowej. Projekcje do podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz w sposób pośredni obwodowy układ współczulny. Połączenie między osią stresu a układem noradrenergicznym przebiega w dwóch kierunkach. Układy te aktywują się wzajemnie i w efekcie dochodzi do rozpoczęcia reakcji stresowej. Projekcje do ciała migdałowatych stymulują zachowania lękowe, które są równocześnie nasilane przez projekcje hamujące do obszarów kory przedczołowej. W efekcie reakcja stresowa w obszarach podkorowych ulega nasileniu. W momencie umiarkowanej aktywacji układu noradrenergicznego obserwuje się wzrost czujności, selektywności uwagi i zmniejszoną reakcję organizmu na bodźce rozpraszające. Jednak to, który mechanizm zostanie uruchomiony w organizmie, jest uzależnione od aktywności innych systemów neurotransmisyjnych, fazy reakcji stresowej oraz rodzaju i natężenia stresora (Landowski 2007).

Przyczyny zespołu stresu pourazowego

Zespół stresu pourazowego jest zaburzeniem lękowym występującym u kilku, kilkunastu procent społeczeństwa, które doświadczyło traumatycznego zdarzenia (Dąbkowska 2008). Badania potwierdzają, że uraz psychiczny dotyka w ciągu życia co trzecią osobę. Nie oznacza to jednak, że u każdej z nich zostanie zdiagnozowany PTSD (Heitzman 2002). Definicja PTSD zakłada, że aby rozwinęły się objawy zespołu, nie trzeba być ofiarą, a tylko świadkiem traumatycznego wydarzenia. Wśród traumatycznych wydarzeń wyróżnia się katastrofy mające charakter naturalny (huragany, powodzie, trzęsienia ziemi itp.) oraz spowodowane przez człowieka (wypadki lotnicze, drogowe, pożary) (Hovens 2004). Znacznie częściej zaburzenie diagnozuje się po doświadczeniu traumy, która została wywołana przemocą międzyludzką, np. po wojnie czy ataku terrorystycznym, niż w przypadku katastrofy naturalnej (Bracha 2006). W trakcie badań nad częstością rozwoju PTSD stwierdzono, że zwykle zaburzenie to dotyka ludzi będących ofiarami przemocy, pochodzących z rozbitych rodzin oraz tych, którzy czują się wyobcowani

ze społeczeństwa i stracili poczucie bezpieczeństwa (Holiczer i wsp. 2007), a także u żołnierzy uczestniczących w działaniach wojennych. Po zakończeniu walk w Wietnamie u 31% badanych weteranów rozpoznano symptomy PTSD w przeszłości, a u 15% zaburzenie utrzymujące się jeszcze w trakcie badania przeprowadzonego wiele lat po przeżytej traumie (Hovens 1994).

Koncepcje powstawania zespołu stresu pourazowego

Wraz z kolejnymi badaniami nad PTSD tworzone były coraz to nowsze hipotezy, tłumaczące powstawanie tego zaburzenia. Obecnie wyróżnia się kilka koncepcji tłumaczących jego genezę. Pierwsza z nich to koncepcja behawioralna poddająca analizie zmiany zachowania u osób z PTSD. Bezwarunkowym bodźcem awersyjnym jest traumatyczne doświadczenie, które wywołuje bardzo silne pobudzenie organizmu. Wcześniej neutralne bodźce wewnętrzne i zewnętrzne, które współwystępują z traumatycznym bodźcem bezwarunkowym, mogą przyjąć charakter bodźców warunkowych mających zdolność wywołania silnej reakcji stresowej. Osoby cierpiące na PTSD będą próbowały uniknąć styczności z bodźcem awersyjnym. Zachowanie to będzie ulegało wzmocnieniu poprzez zmniejszenie stanu pobudzenia organizmu. Unikanie w momencie wygaszania nie pozwala na całkowite pozbycie się awersyjnego emocjonalnego pobudzenia poprzez kontakt z obecnie nieszkodliwym bodźcem (Lis-Turlejska 2002). Kolejna koncepcja poznawcza zakłada, że w doświadczeniu traumy tworzona jest tzw. sieć strachu, w której kumulują się informacje o tym, co stanowi zagrożenie. U osób ze stwierdzonym PTSD znacznie szybciej dochodzi do powstania reakcji stresowej w wyniku kontaktu z bodźcem przypominającym przeżyta traumę niż u osób cierpiących na inne zaburzenia lękowe (Ehler i Clark 2000). Koncepcja biologiczna dowodzi, że PTSD jest wynikiem długotrwałego pobudzenia autonomicznego układu nerwowego, w efekcie czego dochodzi do wzmoczonych reakcji odruchowych na bodziec, który jest związany z traumą, oraz nadwrażliwości na neutralne bodźce, co jest wynikiem utraty zdolności ich selekcji. Objawy obserwuje się w wyniku zmian neurohormonalnych oraz neuroanatomicznych, co jest widoczne m.in. w: zmniejszeniu hipokampa, spadku aktywności pola Broki (przyczyna zaburzeń mowy), lateralizacji prawej półkuli, zmianach aktywności ciała migdałowatego i obszarów czuciowych, jak również utrwaleniu wspomnień związanych z traumatycznym przeżyciem (Cebella i Łucka 2007).

Podłoże i czynniki ryzyka

Zespół stresu pourazowego nie rozwija się wyłącznie u osób, które zostały bezpośrednio narażone na działanie stresora o silnym natężeniu, ale jego objawy widoczne są także u świadków dramatycznego przeżycia. Zdarza się również, że PTSD w ogóle nie ujawni się u jednostki po kontakcie z bodźcem stresogennym (Beszczyńska 2007). Powstanie zaburzenia zależy zarówno od czynników środowiska zewnętrznego oddziałujących na organizm, jak i genetycznych. Zostały one sklasyfikowane w 4 kategoriach, do których należą:

- 1) czynniki podatności, które pojawiły się przed traumą, np. wcześniejsze występowanie chorób psychicznych w rodzinie, traumatyzacja w dzieciństwie (Dąbkowska 2008). Bremner i wsp. (1996) zwracają uwagę, że doświadczenie przez dziecko silnego stresu powoduje zwiększenie wydzielania noradrenaliny w miejscu sinawym, co może się stać powodem szczególnego uwrażliwienia danej osoby na stresory pojawiające się w dorosłym życiu;
- 2) wielkość stresora i czas jego działania na organizm – w klasyfikacji PTSD podkreśla się, że pacjent musi samodzielnie doświadczyć lub być świadkiem zdarzenia związanego ze stresorem o bardzo wysokim stopniu ciężkości, np. poważne zagrożenie utraty życia własnego lub kogoś bliskiego, katastrofy, wypadki, terroryzm, przemoc, które wywołałyby skrajne przerażenie u każdego człowieka, który znalazłby się w podobnych okolicznościach (Gruszczyński i wsp. 2008);
- 3) wcześniejsze przygotowanie poprzez trening do silnej reakcji stresowej, która ma nastąpić;
- 4) reakcja w czasie działania stresora – ludzie, którzy uczestniczyli w traumatycznym zdarzeniu, mogą reagować na nie w odmienny sposób, co zależy od indywidualnych cech ich temperamentu, jak np. wrażliwość sensoryczna, wytrzymałość, reaktywność emocjonalna. Cechy te mają wpływ na zachowanie się człowieka przede wszystkim w wypadku zdarzeń wywołujących silną reakcję stresową (Lis-Turlejska 2002; Oniszczenko 2010). U pacjentów ze zdiagnozowanym PTSD często pojawiają się negatywne konstrukty myślowe, które wpływają na łatwą reakcję negatywnymi emocjami na traumatyczne zdarzenie, niską samoocenę oraz przypisywanie sobie winy za doświadczoną tragedię. Na jej ocenę znaczący wpływ mają wcześniejsze przeżycia, które obniżają zdolność do radzenia sobie w sytuacji stresowej (Dąbkowska 2008).

Klasyfikacja i podtypy zespołu stresu pourazowego

Na podstawie wyników badań rozpoczętych w czasie II wojny światowej, jak również na danych zebranych od żołnierzy biorących udział w atakach zbrojnych w czasie wojny w Wietnamie w 1980 r. utworzono nową jednostkę chorobową – zespół stresu pourazowego. W tym samym roku została ona wprowadzona do klasyfikacji zaburzeń umysłowych DSM-III (Stępień i Małyszczak, 2008). W DSM-III wyodrębniono postać ostrą, w której początek wystąpienia objawów miał miejsce w ciągu 6 miesięcy od doświadczonego urazu i utrzymywały się one do 6 miesięcy, chroniczną, w wypadku której samo zaburzenie oraz jego objawy utrzymywały się w okresie dłuższym niż 6 miesięcy, oraz opóźnioną, w której pierwsze symptomy pojawiały się po 6 miesiącach od przeżytego urazu (Heitzman 2002a). Klasyfikacja DSM-III była krytykowana przede wszystkim za opieranie diagnozowania PTSD głównie na przypadkach weteranów wojny w Wietnamie. Ponadto kryteria zawarte w DSM-III nie obejmowały wszystkich typów reakcji na w znacznym stopniu zagrażający stres (Heitzman 1995).

Dokonanie zmian w amerykańskiej klasyfikacji i zawarcie w DSM-III-R w 1987 r. bardziej precyzyjnych kryteriów diagnostycznych PTSD umożliwiło rozpoznawanie PTSD z uwzględnieniem definicji stresora oraz jego ograniczeń do dokładnie sprecyzowanych sytuacji związanych z doświadczeniem zdarzenia znajdującego się poza skalą ludzkiego doświadczenia (Heitzman 1995).

Obowiązująca obecnie klasyfikacja diagnostyczna DSM-IV uwzględnia pojęcie stresora rozumianego jako narażenie jednostki na zdarzenie o charakterze urazu, które stanowi faktyczne zagrożenie śmiercią, obrażeniami cielesnymi lub naruszeniem integralności ciała (Heitzman 1995). W DSM-IV po raz pierwszy pojawia się nowa kategoria zaburzenia lękowego – ostre zaburzenie stresowe (ASD). Została ona umieszczona bezpośrednio po diagnozie PTSD i wprowadzona ze względu na fakt, że bezpośrednia po urazie u pacjenta stwierdza się silne zaburzenia o charakterze psychopatologicznym. Ofiara wymaga wówczas niemalże natychmiastowego udzielenia pomocy i włączenia odpowiedniego leczenia. Ponadto ASD zostało wprowadzone do DSM-IV w celu jego dostosowania do ICD-10, w którym wcześniej została umieszczona podobna jednostka chorobowa pod nazwą ASR (*acute stress reaction*), która – jak podaje ICD-10 – często

poprzedza diagnozę PTSD (Heitzman 2002a). Zaburzenie to ma charakter krótkotrwały oraz występuje w trakcie zadziałania stresora lub bezpośrednio po urazie. Musi trwać co najmniej 2 dni, po czym zanika w ciągu miesiąca po urazie. Jeśli objawy utrzymują się powyżej miesiąca i spełnione są kryteria diagnostyczne PTSD, to istnieją podstawy do zmiany diagnozy na PTSD. W DSM-IV wyróżniono podtypy PTSD za względu na czas pojawienia się objawów po kontakcie jednostki z traumatycznym bodźcem urazowym (stresorem). Objawy PTSD muszą się utrzymywać przynajmniej przez miesiąc od doświadczenia urazu. Wprowadzono postać ostrą PTSD, w której objawy utrzymują się do 3 miesięcy od urazu. W przypadku, gdy objawy PTSD pojawiają w czasie dłuższym niż 6 miesięcy po zadziałaniu stresora, wówczas przyjmuje się kategorię PTSD o opóźnionym początku choroby (Heitzman 1995).

Koncepcje badań nad zespołem stresu pourazowego

Jedną z przyczyn reakcji stresowej powstającej w organizmie stanowi zaburzenie stosunków społecznych. Szczególny typ stresorów stanowią traumatyczne wydarzenia. Bez względu na źródło, które wywołało stres w organizmie, obserwuje się wzrost aktywności układów neurohormonalnych, które warunkują przezwyciężenie powstałej reakcji stresowej (Beszczyńska 2007). Wielu naukowców analizuje pod wieloma względami funkcjonowanie układu nerwowego pacjentów z PTSD. Według Charneya i wsp. (1993) wiele objawów PTSD jest związanych ze zwiększoną aktywnością układu noradrenergicznego, choć nie można definitywnie wykluczyć, że cecha powstała dopiero w momencie przeżycia traumy, a nie była obecna przed traumatycznym doświadczeniem. W czasie ostrego stresu obserwuje się również wzrost sekrecji i metabolizmu dopaminy. Jest to przyczyną wzrostu reaktywności na powtarzającą się reakcję stresową. System dopaminergiczny zlokalizowany w płacie przedczołowym jest związany z pamięcią operacyjną i uwagą. Ma on wpływ na pobudzenie o dużym natężeniu poprzez połączenie z takimi obszarami mózgu, jak ciało migdałowate oraz miejsce sinawe. Stan emocjonalny wiąże się z procesem wdrukowania (*imprinting*) wspomnień, natomiast związek między bodźcem wywołującym stres a reakcją organizmu wyuczony w momencie przeżywania silnych emocji może na zawsze pozostać w pamięci człowieka (Yule 1999). McIvor zwraca uwagę, że pewne obszary mózgu, jak np.

miejsce sinawe w czasie wzmożonej aktywności noradrenergicznej, mogą ulegać hamującej kontroli ze strony kory mózgu, co jest przyczyną pojawiania się zmian synaptycznych prowadzących do hamowania, habituacji, przyswajania nowych wiadomości oraz dyskryminacji (McIvor 1997).

Wpływ zespołu stresu pourazowego na funkcjonowanie układu nerwowego

Przeprowadzone badania udowodniły, iż PTSD jest wynikiem powstania neurologicznej nadwrażliwości i utrzymywania się silnego wzbudzenia w systemie limbicznym (Dudek 2003). Ma to związek z takimi strukturami mózgu, jak ciało migdałowate, hipokamp oraz miejsce sinawe. Jedną z ważniejszych koncepcji obrazujących mechanizm powstawania traumy przedstawił Ledoux (2001). Zgodnie z nią bodziec ze środowiska zewnętrznego dociera w pierwszej kolejności do pól czuciowych wzgórza, skąd transmisja sygnału do ciał migdałowatych może się odbywać dwiema drogami: bezpośrednią – krótszą i szybszą – drogą neuronalną do ciała migdałowatego, a dalej do podwzgórza i pnia mózgu, lub pośrednią – dłuższą – poprzez korę czuciową, korę przedczołową, a następnie do podwzgórza i pnia mózgu, które związane są z powstawaniem wegetatywnych reakcji organizmu. Pierwsza droga zostaje uaktywniona w trakcie doświadczenia przez jednostkę traumatycznego przeżycia, omija ona korę mózgową. Z tego powodu informacje nie docierają do świadomości, a zdarzenie zostaje zakodowane tylko na poziomie ciała migdałowatego, dlatego trauma nie zapisuje się w pamięci werbalnej, do czego niezbędny jest udział kory mózgowej (Beszczyńska 2007; Pasternak i wsp. 2008). Zaburzenia powstałe po przeżytej traumie zostały przedstawione również przez Morgana (2006), według którego tragiczne doświadczenie powoduje uruchomienie w organizmie mechanizmu walki – ucieczki – zamrożenia (*fight – flight – freeze response*). Aktywowane jest wtedy ciało migdałowate mające liczne połączenia ze zmysłami wzroku i słuchu. Przebyte doświadczenie przechowywane jest w ciele migdałowatym tylko częściowo. Czynniki wyzwalające za pomocą zmysłów mogą doprowadzić do wywołania traumy. W zdiagnozowanym PTSD u pacjenta możliwe jest przypominanie przeżytej przez niego w przeszłości traumy nawet po upływie znacznego czasu od jej wystąpienia (*flashbacks*). Z czasem przypomnienia te pozostające poza świadomą kontrolą pacjenta przechodzą do kory

nowej (*neocortex*), a gdy trauma ma bardzo silne natężenie, adaptacja do nowych warunków stresowych staje się niemożliwa, a organizm zostaje narażony na silny lęk, co powoduje pojawienie się objawów PTSD (Pasternak i wsp. 2008). Miejsce sinawe wraz z licznymi projekcjami do innych elementów układu nerwowego, takich jak: kora mózgowa, wzgórze, podwzgórze, ciało migdałowate, hipokamp, mózdzek i rdzeń kręgowy, jest nieodłącznym elementem w tworzeniu odpowiedzi na bodźce stresujące. Gdy aktywacja miejsca sinawego ulega zmianom, dochodzi do nasilenia lub habituacji reakcji lękowych. Nadmierna aktywność jądra miejsca sinawego jest powodem nadmiernej sekrecji noradrenaliny w synapsach chemicznych, co przejawia się odczuwaniem silnego lęku (Dudek 2003). Poprzez projekcje do podwzgórza aktywowana zostaje oś HPA i pośrednio obwodowy układ sympatyczny. Pobudzenie ciał migdałowatych nasila zachowania lękowe. Z kolei hamujące projekcje do kory przedczołowej wzmacniają te zachowania, co wyzwala reakcję stresową w strukturach podkorowych mózgu (Landowski 2007). Zbyt silna aktywacja ciał migdałowatych ma hamujący wpływ na funkcjonowanie hipokampa. Gdy silne stresy pojawiają się z dużą częstością, dochodzi do neurodegeneracji jego komórek (Landowski 2007). W czasie reakcji stresowej wydzielany jest kortyzol, który negatywnie wpływa na funkcjonowanie hipokampa. Jego przewlekłe wydzielanie powoduje zanik komórek hipokampa, co stwierdza się u pacjentów ze zdiagnozowanym PTSD w postaci deficytów pamięci. Hipokamp jest strukturą w mózgu odpowiedzialną za przypisywanie wydarzeń w konkretnych okolicznościach, miejscu i czasie. Po spadku jego objętości w wyniku nadmiernego wydzielania kortyzolu wspomnienia ulegają defragmentacji (Bremner i wsp. 1996). Badania Bremnera i wsp. (1996) przeprowadzone na weteranach wojny w Wietnamie wykazały, że ci, u których stwierdzono PTSD, mieli o ok. 8% mniejszą objętość prawego hipokampa oraz osiągnęli gorsze wyniki w testach werbalnych. Było to przyczyną zaburzeń procesu zapamiętywania po uszkodzeniu hipokampa w wyniku przeżytej traumy (Pasternak i wsp. 2008).

Mechanizmy hiperpobudzenia i dysocjacji w trakcie zdarzenia traumatycznego

W momencie uruchomienia w organizmie reakcji stresowej, w pierwszej kolejności pobudzony zostaje układ współczulny, a następnie

przywspółczulny, co prowadzi do powstania procesu dysocjacji. W warunkach fizjologicznych układy te mają działanie przeciwstawne, natomiast w tym przypadku oba zostają pobudzone i wykazują sprzeczne działanie w stosunku do siebie (Senator 2005). Rolą układu sympatycznego jest przygotowanie organizmu, na który działa stresor, do reakcji walki i ucieczki. Dochodzi do wzmożenia metabolizmu, zwiększa się stężenie kortykoliberyny (CRH), stymulującej wydzielanie ACTH, odpowiadającego za uwalnianie glikokortykoidów z kory nadnerczy. Miejsce sinawe wzmacnia swoją aktywność przekazywania noradrenergicznego, co objawia się silnym pobudzeniem mózgu i w efekcie wydzielaniem dużej ilości glutaminy i kortykoliberyny. Układ limbiczny pozostaje w stanie intensywnej aktywacji. W drugiej kolejności dochodzi do dysocjacji poprzez pobudzenie układu parasympatycznego, który wywołuje tzw. reakcję zastygania. W celu gromadzenia energii układ parasympatyczny wywołuje: spowolnienie pracy serca, zwężenie źrenic, skurczenie pęcherza moczowego, zwężenie dróg oddechowych oraz pobudzenie pracy trzustki, dwunastnicy, żołądka, perystaltyki jelit. Ma to miejsce w wyniku obniżenia metabolizmu organizmu (antagonistycznie w stosunku do układu współczulnego) (Pasternak i wsp. 2008).

Podsumowanie

Pojęcie stresu do terminologii medycznej wprowadził Hans Selye w latach 30. XX w. Obecnie definiuje się go jako zespół reakcji biologicznych pojawiających się w odpowiedzi na nieożyteczne biologicznie bodźce zwane stresorami, które mogą być fizyczne lub psychologiczne. W czasie reakcji stresowej zostają uruchomione dwa układy stresu: sympatyczno-nadnerczowy, który odpowiada za uruchomienie reakcji walki i ucieczki, oraz neuroendokrynną oś stresu: podwzgórze–przysadka–nadnercza, która kontroluje przebieg reakcji stresowej w organizmie i decyduje, kiedy ma ona ulec habituacji. Obserwuje się również liczne zmiany związane z funkcjonowaniem układów monoaminergicznych: noradrenergicznego, dopaminergicznego, serotonergicznego oraz układu limbicznego. Zbyt silne pobudzenie organizmu przedłużające się w czasie może wywołać u jednostki PTSD, który od 1980 r. stanowi odrębną jednostkę chorobową będącą zaburzeniem lękowym dotykającym kilka, kilkanaście procent społeczeństwa, które doświadczyło traumatycznego wydarzenia w swoim życiu lub było jego świadkiem. Kryteria klasyfikacyjne PTSD zostały podzielone w pod-

grupy. Wśród nich wyróżnia się takie objawy, jak koszmary senne, zaburzenia snu, mowy, pamięci, trudności w koncentracji, poczucie bezradności i wyobcowanie ze społeczeństwa. Wyróżniono trzy typy zaburzenia: ostre, chroniczne oraz z odroczonym początkiem, w zależności od czasu trwania objawów, które aby zdiagnozować zaburzenie, powinny się utrzymywać przez minimum miesiąc.

Piśmiennictwo

1. Almlı LM, Fani N, Smith AK, Ressler KJ. Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 355-370.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. (DSM-5). Washington, DC, London, England 2013.
3. Ansell EB, Rando K, Tuit K, et al. Cumulative adversity and smaller gray matter volume in medial prefrontal, anterior cingulate, and insula regions. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 57-64.
4. Arnsten AF, Raskind MA, Taylor FB, Connor DF. The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Stress* 2015; 1: 89-99.
5. Arnsten AF, Jin LE. Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014; 122: 211-231.
6. Arnsten AF. The biology of feeling frazzled. *Science* 1998; 280: 1711-1712.
7. Arnsten AF. Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plast* 2000; 7: 133-146.
8. Besczyńska B. Molekularne podstawy zaburzeń psychicznych wywołanych stresem. *Postepy Hig Med Dosw* 2007; 61: 690-701.
9. Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, et al. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science* 2004; 306: 882-884.
10. Bloss EB, Janssen WG, Ohm DT, et al. Evidence for reduced experience-dependent dendritic spine plasticity in the aging prefrontal cortex. *J Neurosci* 2011; 31: 7831-7839.
11. Bracha HS. Human brain evolution and the Neuroevolutionary Time- depth Principle: Implications for the Reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone- related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 827-853.
12. Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse* 1996a; 23: 28-38.
13. Cebella A, Łucka I. Zespół stresu pourazowego – rozumienie i leczenie. *Psychiatria* 2007; 3: 128-137.
14. Charney DS. Psychological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 195-216.
15. Dąbkowska M. Rozpoznawanie zespołu stresu pourazowego. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2008; 3: 80-84.
16. Dąbkowska M. Udział czynników genetycznych w etiologii zespołu stresu pourazowego. *Post Psychiatr Neurol* 2007; 16: 149-153.
17. Dębiec J. Rola neuroprzekazywania noradrenergicznego w modulacji procesów rekonsolidacji pamięci. Nowe możliwości farmakoterapii zespołu stresu pourazowego. *Farmakoter Psychiatry Neurol* 2006; 3-4: 133-140.

18. Dudek B. Zaburzenie po stresie traumatycznym. Wyd. GWP, Gdańsk 2003; 1-195.
19. Ehler A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 2000; 38: 319-345.
20. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 477-485.
21. Gruszczyński W, Florowski A, Gruszczyński B i wsp. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych u żołnierzy w czasie misji pokojowych i działaniach wojennych. *Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pol Merk Lek* 2008; XXV, Supl. 1: 55.
22. Heitzman J. Reakcja na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne. W: Bilikiewicz A (red.). *Psychiatria. Tom 2. Wyd. Urban & Partner, Wrocław* 2002; 771-786.
23. Heitzman J. Stres w etiologii przestępstw agresywnych. *Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków* 2002a.
24. Heitzman J. Zespół pourazowego stresu – kryteria diagnostyczne, zastosowanie kliniczne i orzecznicze. *Psychiatr Pol* 1995; 29: 751-766.
25. Holiczer A, Gałuszko M, Cubala WJ. Zaburzenie stresowe pourazowe – opis ewolucji koncepcji zaburzenia i podejść terapeutycznych. *Psychiatria* 2007; 1: 25-32.
26. Horger BA, Roth RH. The role of mesoprefrontal dopamine neurons in stress. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10: 395-418.
27. Hovens JE. Research into psychodiagnostics of posttraumatic stress disorder. *Eburos Press, Delft* 1994.
28. Landowski J. Neurobiologia reakcji stresowej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2007; 2: 26-36.
29. Lis-Turlejska M. Stres traumatyczny: występowanie, następstwa, terapia. *Wyd. Akademickie Żak, Warszawa* 2002; 1-126.
30. López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. Regulation of serotonin, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 547-573.
31. Mclvor R. Physiological and biological mechanisms. W: Black D, Newman M, Mezey G, Hendricks H. *Psychological trauma: a developmental approach. Gaskell, London* 1997; 55-60.
32. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-219.
33. Oniszczenko W. Związek temperamentu w ujęciu regulacyjnej teorii temperamentu z objawami zaburzenia stresowego pourazowego w różnych grupach poszkodowanych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2010; 5: 10-17.
34. Ramos BP1, Colgan L, Nou E. The beta-1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 894-900.
35. Palkovits M. Organisation of the stress response. *Progress in brain research. DeKloet ER, Viegant VM, deWied D (red.). Elsevier Science, Amsterdam* 1987; 47-55.
36. Pasternak J, Radochońska A, Radochoński M. Neurofizjologiczne mechanizmy rozwoju zespołu stresu pourazowego – wybrane problemy. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2008; 2: 193-200.
37. Popiel A. Terapia poznawcza poczucia winy związanego z traumą u osób z PTSD. *Psychiatr Pol* 2014; 48: 615-625.
38. Qin S, Hermans EJ, van Marle HJ, et al. Acute psychological stress reduces working memory-related activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 25-32.
39. Ramos BP, Colgan L, Nou E, et al. The beta-1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 894-900.
40. Rutkowski K. Diagnostyka porównawcza zaburzeń pourazowych. *Psychiatr Pol* 2005; 1: 75-88.
41. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress response? Integrating, permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
42. Selye H. *Stres okiełznany. Państwowy Instytut Wydawniczy, Warszawa* 1977; 1-170.
43. Selye H. *Stres życia. PZWL, Warszawa* 1960.
44. Senator D. Neurofizjologiczne mechanizmy wczesnodziecięcej traumy relacyjnej. *Nowiny Psychologiczne* 2005; 2: 51-66.
45. Shansky RM, Hamo C, Hof PR, et al. Stress-induced dendritic remodeling in the prefrontal cortex is circuit specific. *Cereb Cortex* 2009; 106: 17957-17962.
46. Skelton K, Ressler KJ, Norrholm SD, et al. PTSD and gene variants: new pathways and new thinking. *Neuropharmacology* 2012; 62: 628-637.
47. Stępień A, Matyszczak K. Psychiczne następstwa kataklizmów. *Przegl Lek* 2008; 65: 3.
48. Tafet GE, Bernardini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 893-903.
49. Terelak JF. *Psychologia stresu. Oficyna Wydawnicza Branta, Bydgoszcz* 2001; 1-461.
50. Toates F. *Stress. Conceptual and Biological Aspects. John Wiley & Sons, New York* 1997.
51. Tunbridge EM, Bannerman DM, Sharp T, Harrison PJ. Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 5331-5335.
52. Yule W. *Post Traumatic Stress Disorders. Concepts and therapy. John Wiley & Sons, New York* 1999; 1-326.
53. Załuska M, Kossowska-Lubowicka A, Traczewska Z i wsp. Współzależnienie, wydarzenia traumatyczne i objawy zespołu stresu pourazowego u hospitalizowanych i niehospitalizowanych kobiet z rodzin alkoholowych. *Postępy Nauk Medycznych* 2010; 8: 670-676.