

Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Nörobiyolojisi: Bir Gözden Geçirme

Neurobiology of Post Traumatic Stress Disorder: A Review

Işıl Göğcegöz Gül¹, Gül Eryılmaz¹

¹Üsküdar Üniversitesi İstanbul Nöropsikiyatri Hastanesi, Psikiyatri, İstanbul

ÖZET

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), travmatik bir olaya maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan, yeniden yaşantılama, kaçınma-küntleşme ve aşırı uyarılmışlık gibi özgül semptomlar ile kendini gösteren bir sendromdur. TSSB tanısı genel olarak Vietnam savaşı sonrası kullanılmaya başlanmış ve DSM(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı sistemi içerisinde yer almıştır. Travmanın ciddiyeti, süresi gibi etkenlerin dışında hastalığın ortaya çıkmasını ve seyrini genetik, nöroendokrinolojik ve sosyal birçok sebep etkilemektedir. Bu bozukluğun etiolojisinin anlaşılmasında nörobiyolojik, bilişsel, davranışsal ve psikodinamik alanda yapılan çalışmalar artarak sürmektedir. Etiyolojide birçok etmenin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan; nöroendokrin sistem ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks (HPA), nörotransmitter sistemleri, nöroanatomi-nörofizyolojik modelleri, opioid Sistemi, endokannabinoidler ve genetik risk faktörleri en çok üstünde durulanlardır. TSSB'nin etiolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı ve bu bozukluğun daha net anlaşılabilmesi için, çok boyutlu ve uzun süreli çalışmaların devamının gerekli olduğu görülmektedir. Bu yazıda; TSSB'nin etiolojisinde rol oynayan nöroendokrin sistem, HPA, nörotransmitter sistemleri, nöroanatomi ve nörofizyolojik modeller gibi çeşitli faktörler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Travma sonrası stres bozukluğu, nörobiyoloji, nöroanatomi, nöroendokrin Sistem.

SUMMARY

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) is a syndrome characterised by symptoms of re-experiencing the traumatic event, avoidance-emotional numbness and hypervigilance symptoms that can develop after exposure to a traumatic event. PTSD has typically been used after the Vietnam War it has been involved in the DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) diagnostic system. Besides trauma's severity and duration; social, neuroendocrinologic and genetic factors effects developing PTSD. In order to understand the etiology of this disorder, there are continuous increases on the neurobiological, cognitive, behavioral and psychodynamic field studies. It is believed that many factors play a role in the etiology. Neuroendocrine system and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA), neurotransmitter systems, neuroanatomical-neurophysiological models, opioid system, endocannabinoids and genetic risk factors are part of factors that are most focused on. The etiology of PTSD also play a role the multiple factors and for the a clearer understanding of this disorder is considered to be multi-dimensional and long process required further work. In this article, some of these factors, such as neuroendocrine system and HPA, neurotransmitter systems, neuroanatomical-neurophysiological models that play a role in the etiology of PTSD are reviewed.

Key Words: Posttraumatic stress disorder, neurobiology, neuroanatomy, neuroendocrine System

(*Klinik Psikiyatri 2015;18:71-79*)

GİRİŞ

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) travmatik bir olaya maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan, yeniden yaşantılama, kaçınma, küntleşme, yabancılaşma ve aşırı uyarılmışlık semptomları ile kendini gösteren bir sendromdur. TSSB tanısı genel olarak Vietnam savaşı sonrası kullanılmaya başlanmış ve DSM(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı sistemi içerisinde yer almıştır(Keane ve ark. 2006).Son dönemlerde yapılan çalışmalarda yaşanan travmatik olayın doğası, şiddeti ve yaşanma biçiminin bu bozukluğun gelişmesinde en önemli role sahip olduğu bildirilmiştir.Bu bozukluğun etiolojisinin anlaşılmasında nörobiyolojik, bilişsel, davranışsal ve psikodinamik alanda yapılan çalışmalar artarak sürmektedir.Etiyolojide birçok etmenin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan; nöroendokrin sistem ve Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks (HPA), nörotransmitter sistemleri, nöroanatomi-nörofizyolojik modeller en çok üstünde durulanlardır(Mundy ve Baum 2004, Nemeroff 2006, Wittchen ve ark. 2009).

Nöroendokrin Sistem ve Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Eksen (HPA)

Strese temel endokrin yanıt HPA eksen aktivasyonudur. Bu aktivasyon hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinden portal venöz dolaşıma salınan kortikotropin saliverici hormon (CRH) tarafından başlatılır. CRH salınması, ön hipofizden adrenokortikotropin saliverici hormon (ACTH) ve adrenal korteksten glukokortikoid saliverilmesine neden olur. Aynı zamanda negatif geri bildirim sonucunda hipokampus, hipotalamus ve hipofizde hormon salgılanması düzenlenir(Yehuda, 2006, Martin ve ark 2009).HPA eksen aktivasyonu dışında CRH, anksiyete davranışını oluşturmada ve locus ceruleus (LC) nöronlarının ateşlenme hızını arttırarak noradrenalin (NA) salınımını arttırmaktadır (Sapolsky ve ark. 2000, Habib ve ark. 2001). Akut stres yanıtı sırasında, stresin şiddeti ile doğru orantılı olarak katekolamin ve kortizol aktive olmaktadır. Katekolaminler vital organların ihtiyacı olan fazladan enerjinin teminini sağlarken, kortizol stresle ortaya çıkan nörolojik savunma sistemlerinin devamını ya da kapatılmasını sağlamaktadır. HPA eksenine strese yanıt durumlarında gerekli

olduğunda harekete geçmeyerek, gerekmediği bir durumda harekete geçerek stres kaynağına yanıt oluştuktan sonra ise sonlanmayarak normal işlevinde sapsmalar gösterebilmektedir. TSSB'de HPA regülasyonunda uzun süreli bozulmalar gösterilmiştir. Kronik streste, HPA aksı sürekli uyarıma cevap vermemeye başlamakta ve kortizol seviyesi düşmekte, glukokortikoid reseptör duyarlılığı artmakta ve negatif feedback inhibisyonu görülmektedir (Sapolsky ve ark. 2000, Dickerson ve Kemeny 2004). Kronik TSSB kriterlerini karşılayan Vietnam gazilerinde yapılan çalışmalarda;olguların kortizol seviyelerinin düşük, deksametazon supresyon testinde artmış supresyon olduğu ve CRH'ye ACTH yanıtında da azalma olduğu gösterilmiştir(Yehuda ve ark. 1991, Wessa ve ark. 2006). Pekçok travma türüyle yapılan çalışmalarda; TSSB kriterlerini karşılayan olgularda kortizol düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (Bierer ve ark 2006, Wessa ve ark 2006). Savaş gazileri ile yapılan bir çalışmada; TSSB kriterlerini karşılayan olguların 24 saatlik idrarlarındakortizol düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir(Yehuda ve ark. 1990). Sürekli strese maruz kalanlarda glukokortikoidlerdeki artışın, hipokampal nöronlarda hasara ve bellekfonksiyonlarındaki değişmelere neden olduğu bildirilmiştir. TSSB'de hipokampal hacimde küçülmenin glukokortikoidlere uzun süre ve daha yüksek şiddette maruz kalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yehuda ve ark. 1991, Habib ve ark. 2001, Dickerson ve Kemeny 2004).

Nörotransmitter Sistemleri

Noradrenerjik Sistem

Organizmanın tehlikelerle başa çıkabilmesi için temel nörotransmitter NA' dir. En fazla pontaki LC'de salındığı saptanmıştır. Bundan dolayı LC "travma merkezi" olarak adlandırılmaktadır.LC; limbik sisteme, serebral kortekse, serebelluma, hipotalamusa NA girdisini sağlar. Korku ve alarm yanıtlarına aracılık eder. LC' un tahrip edilmesinin riskli davranışlara neden olduğu bildirilmiştir(Van der Kolk 1985, Abercrombie ve Jacobs 1987). Aynı bölgeye yohimbin (presinaptik alfa 2 oto reseptör antagonisti) verilerek uyarılması sonrasında ise dezorganizasyon ve panik nöbetleri gözlenmiştir

(Charney ve ark 1987). TSSB'de noradrenerjik aktivitenin arttığı bilinmekte olup, bozulan tonik ve fazik aktivite dengesinin "flashback" hatıraların ve uygunsuz düşünce tarzının altında yatan etkenlerden biri olabileceği ileri sürülmektedir (Nutt 2000, Rasmusson ve ark 2000). 1970'lerde Martin Seligman tarafından tanımlanmış olan öğrenilmiş çaresizlik; davranışların ve tepkilerin kişiyi istenmeyen durumdan kurtaramayacağı, kişisel olarak eyleme geçmenin yararsız olacağı inancıdır. Kaçınılamaz şok ile yüzleşen deney hayvanlarında özgün davranış kalıpları ve öğrenilmiş çaresizliğin geliştiğini gösterilmiştir(Seligman ve Maier 1967). Kaçınılamaz şokla ilk kez karşılaşıldığında NA sentez ve salınımı artmaktadır. Ancak tekrarlayan stres sırasında hipotalamus, hipokampus, amigdala, LC ve korteks gibi bölgelerde tüketilen NA' nin karşılanamadığı bildirilmiştir. Tüketim sonucu aşırı üretim, tekrarlayan hafif stresler karşısında bile koşullanmış bir yanıt olarak öğrenilmiş çaresizliğe neden olmaktadır. Hayvan deneylerinde; alfa 2-noradrenerjik reseptör agonisti klonidinin NA tüketimini önleyerek, öğrenilmiş çaresizlik davranışını engellendiği gösterilmiş (Simpson ve Weiss 1988, Rasmusson ve ark 2000). Bir çalışmada; yohimbin infüzyonu sonrası travma yaşayan kişilerde, presinaptik alfa-2 blokajı sonucu noradrenerjik nöronların aktive olduğu ve TSSB belirtilerinin oluştuğu gösterilmiştir (Rasmusson ve ark 2000). Travma sonrası artmış adrenarjik aktivitenin azaltılmasının bazı travma ilişkili belirtiler için tedavi seçeneği olmuştur. Propranolol, selektif olmayan beta blokör bir ajandır. Yapılan çalışmalarda propranololün TSSB belirtilerini azalttığı bildirilmiştir (Stein ve ark 2007, Hoge ve ark. 2012). Aynı şekilde alfa bloker olan prazosininde NA ilişkili olan alarm belirtilerinde etkinliği bildirilmiştir(Burbie 2015).

Serotonerjik Sistem

Serotonin, strese kortikosteroid yanıtının düzenlenmesinde, CRH salınımını arttırarak dolaylı yoldan etkili olmaktadır. Vietnam gazilerine serotonin agonisti olan metoklorfenil piperazin uygulanmış, TSSB kriterlerini karşılayan grupta anksiyete, flashback, saldırganlık ve karmaşık düşünceler gözlenmiştir(Nutt 2000). TSSB'de serum serotonin konsantrasyonlarında ve trom-

bositlerin serotonin geri alım bölgesinin yoğunluğunda azalma olduğu belirtilmektedir. Serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) bu hastaların tedavisinde gösterdikleri etkinlik, serotoninin TSSB'de rolü olduğunu düşündürmektedir (Hageman ve ark. 2001, Heim and Nemeroff 2009, Sherin ve Nemeroff 2011).

Dopaminerjik Sistem

Stresin medial prefrontal kortekste dopaminerjik sistemi aktive ettiği bildirilmektedir. Aynı zamanda prefrontal kortekste ve nükleus akkumbenste dopamin metabolitlerinde artış görülmektedir. TSSB'de görülen bellek bozukluklarının dopaminerjik sistem ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Deutch ve ark. 1990, Bremmer 1993, Yehuda 2006).

GABA-Benzodiazepin Reseptör Sistemi ve Glutamat-NMDA Reseptör Sistemi

Gamma-aminobutirik asit (GABA), santral sinir sistemindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA-A reseptörü üzerinden nöronları inhibe etmektedir. Anksiyolitik etkisi vardır ve CRH/NA devresini inhibe ederek, strese karşı psikolojik ve davranışsal yanıtları düzenler. Glutamat ise santral sinir sistemindeki uyarıcı nörotransmitterdir. Duyusal bilgileri beyne kaydetmede önemli rol oynar. TSSB'de glutamatın bağlandığı reseptörlerden N-metil D-aspartat (NMDA) ve alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropioniknasit (AMPA) reseptörleri önemli rol oynar. Her iki reseptörün birlikte aktivasyonu hafızanın kodlanması için gereklidir. Aşırı stres sonucu GABA sisteminde aşağı regülasyon ve glutamat sisteminin etkinliğinin artmasının travmatik anıların belleğe yerleşmesinden sorumlu olduğu ve bununda izleyen dönemdeki "yeniden yaşantılama (flashbackler) ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Hageman ve ark. 2001, Sherin ve Nemeroff 2011). Kontrol edilemeyen bir strese maruz kalan hayvanlarda benzodiazepin reseptörüne bağlanma miktarı %30 azalmaktadır. TSSB' si olan hastalarda medial prefrontal kortekste benzodiazepin reseptörlerinde azalma veya afinite azalması gözlenmiştir (Bremmer 1993, Bremmer 2000).

TSSB kriterlerini karşılayan bireylerde aşırı uyarıl-

ma hali, gece kabusları ve travmatik olayı yeniden yaşantılama şeklinde semptomların hiperglutaminerjik durumun temporo-parietalkortikal bölgeyi etkileyerek disosiyatif semptomlar ve nörodejen-erasyon ile ilişkilendirilmiştir. TSSB ve organik ruhsal bozukluk komorbiditesinde kortikal hipometabolik aktivite disosiyatif semptomlar, kimlik ve bellek bozukluklarına neden olabileceği bildirilmiştir (Beyazıt ve ark. 2012).

Opioid Sistemi

Opiyatlar, LC nöronlarının ateşlenme hızını düşürmekte, böylece uyarılmayı azaltmaktadır. Opioid sistemi, kontrol edilemeyen stresle karşılaşan hayvanlarda stresin tetiklediği analjezi ile ilişkilendirilmiştir. Nalokson gibi opiyat reseptör blokerlerinin, stresin oluşturduğu analjeziyi önlemelerini opiyat sistemi aracılığı ile olduğu bildirilmiştir (Pitman ve ark. 1990, Heim and Nemeroff 2009). Bir çalışmada, TSSB kriterlerini karşılayan Vietnam gazilerinde savaş filmi izlerken analjezi ortaya çıktığı ve bu analjezinin bir opiyat reseptör blokeri olan nalokson ile engellenebildiği görülmüştür (Pitman ve ark. 1990). Vietnam gazilerinde yapılan benzer bir çalışmada ise travmatik deneyimlerin tekrar hatırlatıldığı anlarda ağrıya karşı eşğin yükseldiği gözlenmiş ve bu durumun nalokson ile kaybolduğu bildirilmiştir (Solomon 2001). TSSB kriterlerini karşılayan olgularda ağrı eşiklerinin ve beta-endorfin düzeylerinin daha düşük olduğu, metiyonin-enkefalin üretiminin ve saliverilmesinin daha az olduğu gösterilmiştir (Friedman 2000, Schwartz 2006). Endojen opiyat salınımının travmaya eşlik eden dissosiasyon ve psikik uyuşmada rol oynadığını ileri sürmektedirler. Anksiyete, iritabilite, öfke patlamaları, uykusuzluk, uyarılabilirlik gibi opiyat yoksunluğu belirtilerinin TSSB belirtilerine benzemesi bu bozukluk ile opiyat sistemi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. TSSB kriterlerini karşılayan hastaların endojen opioidlerin çekilmesini engellemek için travmayı arayan bir davranış sergiledikleri ve strese tekrar maruz kalmanın, eksojen opioid uygulaması ile benzer etkiler oluşturduğu öne sürülmektedir (Hageman ve ark. 2001, Sherin ve Nemeroff 2011).

Endokannabinoidler

Endokannabinoid sistemin psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojisinde ki rolü sebebiyle psikofarmakolojik alanda yoğun olarak çalışılan bir alan haline gelmiştir. Yapılan nöroanatomi ve fizyolojik çalışmalar, endokannabinoid sistemin psikofarmakolojik ve fizyolojik önemine işaret etmektedir. Kannabinoid tip 1 (CB1) reseptörleri merkezi sinir sisteminde ve periferik organlarda düzenleyici rollerinden dolayı pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bir çalışmada CB1 reseptör sistemi bloke edilen farelerin, şartlandırılmış uyarana karşı geliştirdikleri korkularını söndüremedikleri gösterilmiştir (Marsicano ve ark. 2002). Başka bir çalışmada ise öğrenme, bellek, stres ve dopamin regülasyonunda önemli olduğu düşünülen kannabinoid reseptörünü kodlayan gen (Cnr1) polimorfizminin TSSB ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (Lu ve ark. 2008). TSSB ile Cnr1 ve yağ asidi amid hidrolaz enzimi (FAAH) polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır (Lu ve ark. 2008, Dincheva ve ark. 2015). Bu çalışmalardan birinde azalan FAAH ekspirasyonu ile korku yanıtında ve anksiyete benzeri davranışlarda azalma bulunmuş (Dincheva ve ark. 2015). TSSB tanı kriterlerini karşılayan hastalarda madde kullanımının yaygın olması endokannabinoid sistem ile ilişkilendirilmiş ve bu hastaların farkında olmadan kendi kendilerini tedavi ettikleri bildirilmiştir (Calhoun ve ark. 2000). Ayrıca endokannabinoidleri metabolize eden enzim inhibitörleri veya endokannabinoid taşıyıcı protein inhibitörleri ile endokannabinoid düzeylerinin artırılmasının, TSSB'nin tedavisinde etkili bir yaklaşım olacağı önerilmektedir (Chhatwal ve ark. 2005).

Nöropeptid-Y

Nöropeptid-Y (NPY) anksiyolitik etkisi olan bir nöropeptid olarak tanımlanmıştır. Sempatik sinir hücrelerinde NA salınımını azaltır ve CRH/NA devresini inhibe eder. Ayrıca alfa 2 reseptör sayı veya afinitesini azaltmak suretiyle stres anında koruyucu etkinlik göstermektedir. TSSB kriterlerini karşılayan hastalarda strese NPY yanıtı azalmıştır. Ayrıca bu hastalarda plazma NPY konsantrasyonlarının azaldığı ve sağlıklı kontrollerle

karşılaştırıldığında yohimbine NPY yanıtının körleştiği bildirilmiştir (Yehuda ve ark. 2006, Sah ve Geraciotti 2013). Düşük beyin omirilik sıvısı (BOS) ve plazma NPY seviyesi ve sempatik aktivasyona azalmış NPY cevabı TSSB belirti şiddetiyle de orantılı bulunmuştur (Rasmusson ve ark 2000, Sah ve ark. 2009).

Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Genetik Risk Faktörleri

Amigdala reaktivasyonu, azalmış hipokampal hacim gibi bazı nörobiyolojik endofenotiplerde TSSB riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Gilbertson ve ark. 2002, Heim ve Nemeroff 2009). Dopamin transporter gen ve D2 reseptör polimorfizminde TSSB riskinin arttığı bildirilmiştir. SLC6A3-9 tekrar aleli taşıyanlarda sinaptik aralıkta dopamin arttığı ve bu kişilerde TSSB riskinin daha fazla olduğu öne sürülmektedir. 5-Hidroksitriptofan (5-HTP) sinaptik aralıktan serotoninin geri alınımında görevli bir taşıyıcıdır. 5-HTP geninin kısa alleli (s), uzun allele (l) göre daha düşük düzeyde serotonin geri alınımı ile ilişkilidir. Kısa allele (ss,sl) sahip olmanın olumsuz yaşam koşulları varlığında TSSB riskini artırdığı, ayrıca 5-HTP gen polimorfizmi yani serotonin transporter gen varyantlarının düşük ekspresyonunun TSSB ile ilişkili olduğu söylenmektedir (Kilpatrick ve ark 2007, Koenen ve Galea 2009).

Nöroanatomik Değişiklikler

TSSB'de beyin yapıları ve fonksiyonlarındaki değişiklikler nörogörüntüleme metotları kullanılarak tanımlanmıştır. Duyusal uyarıların giriş kapısı olan talamus, kısa dönem bellek ve olaya ait korku ile ilişkili olan hipokampus, koşullu korku yanıtı ile ilişkili olan amigdala, posterior singulat, görsel uzaysal süreçler ve tehdit algısının değerlendirilmesi ile ilişkili olan pariyetal ve motor korteks, anterior singulat, orbitofrontal korteks ve daha ilkel subkortikal yanıtları inhibe ettiğine inanılan subkallozal girus arasındaki karmaşık etkileşimler önemli nöral devreleri oluşturmaktadır (Nemeroff 2006).

Hipokampus

Hipokampus, adrenal steroid reseptörleri içerdiği

için stres etkilerine duyarlı ve nöroplastisite yeteneği olan kısımlarından biridir (Kuipers ve ark 2003). TSSB'de bu bölgeyle ilgili en önemli bulgu hipokampal hacmin azalmasıdır (Stein ve ark 1997). Uzun süre strese maruz kalma ve yüksek glukokortikoid düzeylerinin hipokampusa zarar verdiği, dentritik dallanmaları azalttığı ve nörogenезisi bozduğu bildirilmiştir (Fuchs ve Gould 2000). TSSB kriterlerini karşılayan Vietnam gazilerinde sağ hipokampus hacminin kontrol grubundan daha küçük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda; hipokampal hacim değişiklikleri ile kısa dönem sözel bellek bozukluğu arasında bir paralellik olduğu bildirilmiştir (Bremner ve ark. 1995). Gerek Vietnam gazilerinde gerekse cinseltacize maruz kalan TSSB kriterlerini karşılayan olgularda hipokampal hacmin azaldığı, bunun hastalığın ve bellek bozukluğunun ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bremner ve ark. 1997, Stein ve ark. 1997). Bir çalışmada TSSB kriterlerini karşılayan çocuklarda hipokampal hacminde küçülme saptanmamış ve bu çalışmanın sonunda hipokampal küçülmenin glukokortikoid hassasiyetle ya da uzun süre glukokortikoid maruziyeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Heim ve Nemeroff 2009). Savaşa maruz kalan TSSB kriterlerini karşılayan bireyler ve onların ikizleriyle; savaşa maruz kalan TSSB kriterlerini karşılamayan bireyler ve onların ikizlerinin karşılaştırılan bir çalışmada TSSB kriterlerini karşılayanlar ile onların ikizlerinin hipokampal hacimleri daha küçük bulunmuştur. Bu çalışmada sonunda küçük hipokampal hacimin TSSB için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (Gilbertson ve ark. 2002).

TSSB'de travmatik anının işlenmesinde glukokortikoid reseptörlerinin beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kaplan ve ark 2010). BDNF, nöronların büyümesini ve farklılaşmasını, nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar ve dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenlemektedir (Kotan ve ark 2009). Stresin hipokampal BDNF gen ekspresyonunu azalttığı ve bu azalmanın tedavi ile önlenilebileceği gösterilmiştir (Tsankova ve ark 2006). BDNF gen polimorfizminin (Val66Met) hipokampal volümü, bellek ve TSSB gibi nöropsikiyatrik hastalıklara yatkınlık sağladığı bildirilmiştir (Zhang

ve ark 2014).

Epigenetik mekanizmalar aracılığı ile çevresel etkenler DNA yapısında değişimler yapabilmektedir. Spesifik genlerin metilasyonu, travmatik deneyimlerin sayısı ve çocukluk olumsuzlukları ile karşılıklı ilişkili olarak TSSB duyarlılığını etkileyebileceği gösterilmiştir (Kavakçı Ö 2015).

Amigdala

Amigdala tehlikeli uyarının tanınması, korku cevabının düzenlenmesinde önemli bir limbik yapıdır. Olayların duygusal hafızasında ve korku yanıtlarının ediniminde kritik rol oynamaktadır. Medial prefrontal korteksin amigdalaı inhibe etmesiyle duygusal yanıt da modüle edilmiş olur. TSSB kriterlerini karşılayan olgularda travmayla ilişkili olmayan herhangi bir duygusal uyaranda amigdala duyarlılığının arttığı bildirilmiştir (Shin ve ark 2006, Davis ve Whalen 2001). Ayrıca amigdala reaktivasyonunun TSSB gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Heim ve Nemeroff 2009). Semptom provokasyonlu pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında; amigdala, anterior singulat girus, orbito frontal korteks, insular korteks başta olmak üzere limbik ve paralimbik bölgelerde kan akımının arttığı gösterilmiştir (Rauch ve ark. 1996). Savaş sahnelerinin hayal edilmesi sağ amigdala bölgesel kan akımını arttırdığı bildirilmiştir (Shin ve ark. 1997). Bir SPECT (single photon emission computed tomography) çalışmasında 14 TSSB kriterlerini karşılayan savaş gazisi, 11 TSSB kriterlerini karşılamayan savaş gazisi ve 11 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve TSSB kriterlerini karşılayan savaş gazilerinde sol amigdala bölgesinde serebral kan akımının arttığı bulunmuştur (Liberzon ve ark. 2003). Bir metaanalizde farklı travmalar sonrası gelişen TSSB tanılı yetişkin ve çocuklarda sol amigdala hacminin kontrollere göre daha küçük olduğunu göstermiştir (Karl ve ark. 2006). Diğer bir metaanalizde ise çocukluk çağı suistimali ile ilişkili TSSB kriterlerini karşılayan bireylerde amigdala hacminde herhangi bir küçülme saptanmamıştır (Woon ve Hedges 2008).

Prefrontal Korteks

Medial prefrontal korteks (mPFC); anterior singulat korteks (ACC), subkallosal korteks ve medial

frontal girus bölgelerini içermektedir. TSSB kriterlerini karşılayan olgularda ACC hacminin azaldığı ve bununda semptom şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rauch ve ark. 2006). Bir çalışmada TSSB kriterlerini karşılayan hastaların ACC'de N-asetil aspartat konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiş (De Bellis ve ark. 2000). TSSB ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmalarında medial prefrontal korteks, hipokampus ve amigdala disfonksiyon görülmüştür (Rauch ve ark. 2006, Bremner 2007). Bir çalışmada, TSSB kriterlerini karşılayan veya karşılamayan savaş gazilerine savaşla ilgili travmatik sesler ve resimler gösterildiğinde, medial prefrontal aktivasyonundaki azalma gösterilmiştir. Bu aktivasyon azalması TSSB belirtileri olan grupta daha fazla olduğu bildirilmiştir (Bremner 2007). Başka bir çalışmada ise savaş gazisi olup TSSB tanısı alanlar ile ikizlerinin; savaş gazisi olup TSSB tanısı olmayanlar ile ikizlerine göre dorsal anterior singulat (dACC) aktivasyonu daha fazla bulunmuş. Bu çalışmada dACC'deki aktivasyon TSSB belirti şiddetiyle ilişkiliyken depresyon şiddetiyle ilişkili bulunmamış ve dACC'deki aşırı duyarlılık TSSB gelişimi için ailesel bir risk faktörü olarak önerilmiştir (Shin ve ark. 2011).

TSSB'de şimdiye kadar yapılan görüntüleme çalışmaları hipokampus, medial prefrontal korteks, parietal korteks ve anterior singulat gibi belli beyin bölgelerine işaret etmektedir (Phan ve ark. 2000, Shin ve ark. 2001, Shin ve ark. 2004, Rauch ve ark. 2006, Heim and Nemeroff 2009).

SONUÇ

Stres yanıtı sırasında beyin ve kas sistemleriyle, artmış dikkat ve bellek sistemleri arasında enerji bağlantısı kurularak kişinin ayakta kalmasını sağlar. Ancak ciddi stresle yüzleşme anında ortaya çıkan, kısa dönemde uyum sağlayıcı olan davranış ve tepkiler, uzun dönemde patolojik karakter kazanabilirler. TSSB'nin etiolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı ve bu bozukluğunda net anlaşılabilmesi için, çok boyutlu ve uzun süreli çalışmaların devamının gerekli olduğu görülmektedir.

Yazışma adresi: Dr. Işıl Gül Göğceğöz, Üsküdar Üniversitesi- İstanbul Nöropsikiyatri Hastanesi, Psikiyatri, İstanbul,

KAYNAKLAR

- Abercrombie ED, Jacobs BL (1987) Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. II. Adaptation to chronically presented stressful stimuli. *J Neurosci*, 7(suppl. 9):2844-2848.
- American Psychiatric Association (APA): (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association.
- Beyazıt G, Özdemir B, Öznur, Maden Ö ve ark (2012) Reduced Glucose Metabolism in Left Lateral Parietal Cortex of a Posttraumatic Stress Disorder Patient: A Case Report. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 22 (suppl. 1):56.
- Bierer LM, Tischler L, Labinsky Eve ark. (2006) Clinical correlates of 24-h cortisol and norepinephrine excretion among subjects seeking treatment Following the World Trade Center attacks on 9/11. *Ann N Y Acad Sci*, 1071: 514-520.
- Bremner JD, Randall P, Scott TM ve ark. (1995) MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 152(suppl.7):973-981.
- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, ve ark. (1997) Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse a preliminary report. *Biol Psychiatry*, 1;41(suppl. 1):23-32.
- Bremner JD (2007) Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clin N Am*, 17:523-538.
- Bremner JD, Davis M, Southwick SM ve ark. (1993) Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Review of psychiatry*, 12:183-237.
- Bremner JD, Innis RB, Southwick SM ve ark. (2000) Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 157(suppl. 7):1120-1126.
- Burbie JC (2015) Primary prevention of posttraumatic stress disorder: drugs and implications. *Mil Med Res*, 2(suppl. 24):1-7.
- Calhoun PS, Sampson WS, Bosworth HB ve ark. (2000) Drug use and validity of substance use self-reports in veterans seeking help for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol*, 68(suppl, 5):923-927.
- Charney DS, Woods SW, Goodman WK ve ark. (1987) Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine induced panic attacks. *Am J Psychiatry*, 144(suppl. 8):1030-1036.
- Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA ve ark. (2005) Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacol*, 30(suppl. 3):516-524.
- Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry*, 6(suppl. 1):13-34.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Spencer S ve ark. (2000) N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate in mal-treated children and adolescents with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 157;1175-1177.
- Dincheva I, Drysdale AT, Hartley CA ve ark. (2015) FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human. *Nature Communications*, 6;6395:1-9.
- Deutch AY, Clark WA, Roth RH (1990) Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res*, 521(suppl. 1-2):311-315.
- Dickerson SS, Kemeny ME (2004) Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*, 130(supl. 3):355-391.
- Friedman MJ (2000) What might the psychobiology of posttraumatic stress disorder teach us about future approaches to pharmacotherapy? *J Clin Psychiatry*, 61:44-51.
- Fuchs E, Gould E (2000) In vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *European Journal of Neuroscience*, 12;7:2211-2214.
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, ve ark. (2002) Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*, 5(suppl. 11):1242-1247.
- Habib KE, Gold PW, Chrousos GP (2001) Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30(suppl. 3):695-728.
- Hageman I, Andersan HS, Jorgensen MB (2001) Post traumatic stress disorder: A review of psychobiology and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand*, 104(suppl. 6):411-422.
- Heim C, Nemeroff C (2009) Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*, 14:13-24.
- Hoge EA, Worthington JJ, Nagurny JT ve ark. (2012) Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 18(suppl. 1):21-7.
- Karl A, Schaefer M, Malta LS ve ark. (2006) A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(suppl. 7):1004-1031.
- Kaplan GB, Vasterling JJ, Vedak PC (2010) Brain-derived neurotrophic factor in traumatic brain injury, post-traumatic stress disorder, and their comorbid conditions: role in pathogenesis and treatment. *Behav Pharmacol*, 21 (suppl. 5-6):427-437.
- Kavakçı Ö (2015) Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 8(suppl. 1):31-37.
- Keane TM, Marshall AD, Taft CT (2006) Posttraumatic stress disorder: etiology, epidemiology, and treatment outcome. *Annu Rev Clin Psychol*, 2:161-197.
- Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ ve ark. (2007) The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry*, 164(suppl. 11):1693-1699.
- Koenen KC, Galea S (2009) Gene-environment interactions and depression. *JAMA*, 302(suppl. 17):1859-1862.
- Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS ve ark. (2009) Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1:22-35.

- Kuipers SD, Trentani A (2003) Molecular correlates of impaired prefrontal plasticity in response to chronic stress. *J Neurochem*, 85:1312-1323
- Liberzon I, Britton JC, Phan KL (2003) Neural correlates of traumatic recall in posttraumatic stress disorder. *Stress*, 6(suppl. 3):151-156.
- Lu AT, Ogdie MN, Jarvelin MR ve ark. (2008) Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics*, 147B(suppl. 8):1488-1494.
- Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC ve ark. (2002) The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418(suppl. 6897):530-534.
- Martin EI, Ressler KJ, Binder Eve ark. (2009) The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*, 32:549-575.
- Mundy E, Baum A (2004) Medical disorders as a cause of psychological trauma and posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 17:23;123-127.
- Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB ve ark. (2006) Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res*, 40:1-21.
- Nutt DJ (2000) The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl. 5): 24-29.
- Phan KL, Britton JC, Taylor SF ve ark (2006) Corticolimbic blood flow during nontraumatic emotional processing in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63:184-192.
- Pitman RK, van der Kolk BA, Orr SP ve ark. (1990) Naloxone-reversible analgesic response to combat-related stimuli in posttraumatic stress disorder. A pilot study. *Arch Gen Psychiatry*, 47(suppl. 6):541-544.
- Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA ve ark. (2000) Role of norepinephrine in pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 15;47(suppl. 6):526-539.
- Rauch SL, Shin LM, Phelps EA (2006) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research-past, present, and future. *Biol Psychiatry*, 60:376-382.
- Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE ve ark. (1996) A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry*, 53(suppl. 5):380-387.
- Sah R, Ekhtor NN, Strawn JR ve ark. (2009) Low cerebrospinal fluid neuropeptide Y concentrations in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 1;66(suppl. 7):705-707.
- Sah R, Geraciotti TD (2013) Neuropeptide Y and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*, 18(suppl. 6):646-655.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*, 21(suppl. 1):55-89.
- Schwartz AC, Bradley R, Penza KM ve ark. (2006) Pain medication use among patients with posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics*, 47:136-142.
- Seligman MEP, Maier SF (1967) Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol*, 74:1-9.
- Simpson PE, Weiss JM (1988) Responsiveness of locus coeruleus neurons to excitatory stimulation is uniquely regulated by 2-receptors. *Psychopharmacol Bull*, 24:349-354.
- Sherin JE, Nemeroff CB (2011) Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13:3;263-278.
- Shin LM, Bush G, Milad MR ve ark. (2011) Exaggerated activation of dorsal anterior cingulate cortex during cognitive interference: a monozygotic twin study of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 168(suppl. 9):979-985.
- Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ ve ark. (1997) Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder: A positron emission tomographic investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 54:233-241.
- Shin LM, Orr SP, Carson MA ve ark. (2004) Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry*, 61:168-176.
- Shin LM, Rauch SL, Pitman RK (2006) Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*, 1071:67-79.
- Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK ve ark. (2001) An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50:932-942.
- Solomon Z (2001) The impact of posttraumatic stress disorder in military situations. *J Clin Psychiatry*, 62;17:11-15.
- Stein MB, Koverola C, Hanna C ve ark. (1997) Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*, 27(suppl. 4):951-959.
- Stein MB, Kerridge C, Dimsdale JE ve ark. (2007) Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress*, 20 (suppl. 6): 923-932.
- Tsankova NM, Bertone O, Renthal W ve ark. (2006) Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 9: 519-525
- Van der Kolk BA, Greenberg MS, Body H (1985) Inescapable shock, neurotransmitters, an addiction to trauma: toward a psychobiology of posttraumatic stress. *Biological Psychiatry*, 20:314-325.
- Wessa M, Rohleder N, Kirschbaum C ve ark. (2006) Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31(suppl. 2):209-215.
- Woon FL, Hedges DW (2008) Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Hippocampus* 18(suppl. 8):729-736.
- Wittchen HU, Gloster A, Beesdo K ve ark. (2009) Posttraumatic stress disorder: diagnostic and epidemiological perspectives. *CNS Spectr*, 14:5-12.
- Yehuda R (2006) Advances in understanding neuroendocrine

alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci*, 1071:137-166.

Yehuda R, Brand S, Yang RK (2006) Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biol Psychiatry*, 1;59(suppl. 7):660-663.

Yehuda R, Giller EL, Southwick SM ve ark. (1991) Hypothalamicpituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 30(suppl. 10):1031-1048.

Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G ve ark. (1990) Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 178 (suppl. 6): 366-369.

Zhang L, Benedek DM, Fullerton CS ve ark. (2014) PTSD risk is associated with BDNF Val66Met and BDNF overexpression. *Mol Psychiatry*, 19(suppl. 1):8-10.