

# Disturbo da stress post traumatico nei pazienti adulti: revisione integrativa sui fattori biologici

■ ANNA PAVAN<sup>1</sup>, ALVISA PALESE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Infermiere, Chirurgia Generale, Ospedale Santa Maria degli Angeli, Pordenone

<sup>2</sup> Professore Associato di Infermieristica, Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università di Udine

## RIASSUNTO

**Introduzione:** il disturbo da stress post traumatico (Post Traumatic Stress Disorder, PTSD) è un disordine psichiatrico che, in accordo con il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>a</sup> edizione, è definito da quattro gruppi di sintomi: ri-esperienza, evitamento, iperarousal e alterazioni cognitive e dell'umore. I meccanismi sottostanti i PTSDs sono ampiamenti descritti da due differenti discipline, psicologiche e biologiche.

**Obiettivo:** effettuare una revisione sull'origine dei PTSDs dal punto di vista biologico.

**Materiale e metodi:** revisione integrativa della letteratura. Le banche dati PubMed e CINAHL sono state interrogate con i seguenti Mesh Terms e parole chiave: Stress Disorders, Post-Traumatic, Molecular Biology, Biology, Physiopathology, Neurobiology, Intensive Care Units, Glucocorticoids, Dopamine, Norepinephrine, gamma-Aminobutyric, Serotonin, Interleukin-6. Criteri di inclusione: articoli scritti in inglese, riguardanti pazienti adulti (>18 anni) affetti da PTSDs, che riportassero risultati di studi primari o revisioni sulla biologia dei PTSDs, e che spiegassero i meccanismi dei PTSDs sottostanti i sintomi.

**Risultati:** i PTSDs sono caratterizzati da una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi, il cui prodotto finale sono i glucocorticoidi, i quali influenzano la memoria e il ricordo. In aggiunta la loro interazione con il sistema degli endocannabinoidi contribuisce all'insorgere dei sintomi di ri-esperienza. L'interdipendenza tra asse ipotalamo-ipofisi e sistema immunitario innesca un'eccessiva escrezione di cortisolo, che esita poi nei sintomi di iperarousal; un effetto dovuto anche ad alterazioni dell'escrezione di dopamina e norepinefrina. Tuttavia, bassi livelli di GABA possono influire sulla codifica della memoria emozionale, mentre un ridotto livello di serotonina in pazienti con PTSDs può causare sintomi di ansia e irritabilità.

# Post traumatic stress disorders affecting adult patients: an integrative review on biological factors

■ ANNA PAVAN<sup>1</sup>, ALVISA PALESE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nurse, General Surgery, Santa Maria degli Angeli Hospital, Pordenone, Italy

<sup>2</sup> Associate Professor Nursing Science, Bachelor in Nursing Science, Department of Medical Science and Biological, Udine university, Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder that, according with Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition, consist in four symptom clusters: re-experiences, avoidance, hyperarousal, and alteration in cognition and mood. The PTSD underline mechanisms have been mainly explained by the perspective of two disciplines: psychological and biological.

**Objective:** to review the origin of PTSD from biological perspective.

**Material and methods:** an integrative review. PubMed and the CINAHL database were queried with the following Mesh Terms and key words: Stress Disorders, Post-Traumatic, Molecular Biology, Biology, Physiopathology, Neurobiology, Intensive Care Units, Glucocorticoids, Dopamine, Norepinephrine, gamma-Aminobutyric, Serotonin, Interleukin-6. The inclusion criteria were: articles written in English, concerning adult patients (> 18 years) affected by PTSD, reporting findings from primary studies or review studies on PTSD biology, and explaining PTSD mechanism underlining the symptoms.

**Results:** PTSDs are characterized by a dysregulation of HPA axis, which final products are glucocorticoids that affect memory formation and retrieval. In addition their interactions with endocannabinoids system contributes to re-experience symptoms. Interdependence between HPA axis and immune system triggers an excessive cortisol excretion, resulting in hyperarousal symptoms; an effect due also to dopamine and norepinephrine dysregulation. However, low GABA levels can affect emotional memory encoding, while decreased serotonin level in PTSD patients cause symptoms of anxiety and irritability.

**Conclusioni:** per gli infermieri controllare lo stress e i suoi mediatori, come i fattori patogenetici delle risposte neuroendocrina, infiammatoria e ormonale, è fondamentale nella prevenzione della PTSDs.

**Parole chiave:** disturbo da stress post traumatico, biologia, fisiopatologia, unità di terapia intensiva.

Revisione

PERVENUTO IL 13/07/2016

ACCETTATO IL 02/09/2016

Corrispondenza per richieste:

Alvisa Palese, [alvisa.palese@uniud.it](mailto:alvisa.palese@uniud.it)

Gli autori dichiarano di non aver conflitto di interessi.

## INTRODUZIONE

Il disturbo da stress post traumatico (Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD) è una condizione psichiatrica che può insorgere dopo un'esperienza traumatica come per esempio una tortura<sup>1</sup>, un genocidio<sup>2</sup>, un olocausto<sup>3</sup>; oppure dopo disastri naturali (ad es. terremoti)<sup>4</sup> e abusi sessuali<sup>5</sup>. Inoltre, anche i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva (TI)<sup>6,7</sup>, così come i loro caregivers<sup>8</sup>, possono riportare sintomi di PTSD.

Data la natura traumatica del disturbo, nell'ultima edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), i PTSD sono stati spostati dalla categoria dei disordini d'ansia alla sezione dei disturbi correlati a stress o a trauma. Ciononostante, gli studi disponibili nel campo sono ancora basati sulla precedente definizione riportata nel DSM-IV dove i PTSD sono definiti come un disturbo che insorge quando una persona ha avuto esperienza, è stata testimone o si è confrontata con uno o più eventi che comportino una attuale o potenziale morte, gravi lesioni alla propria o altrui integrità fisica, e quando la risposta individuale è basata su paura intensa, impotenza ed orrore.<sup>10</sup>

In accordo ai criteri diagnostici del DSM-IV, una persona può ricevere la diagnosi di PTSD se ha sperimentato sintomi appartenenti a tre cluster: ri-esperienza, evitamento e iperarousal.<sup>10</sup> Il DSM-V ha incluso un nuovo cluster di sintomi: alterazioni negative della cognizione e del tono dell'umore. In aggiunta, il DSM-V ha anche eliminato la distinzione tra PTSD acuti e cronici, indicando che i sintomi menzionati in precedenza debbano essere presenti da 1 mese o più per diagnosticare la presenza di una PTSD.<sup>9</sup>

I sintomi di ri-esperienza includono, per esempio, pensieri intrusivi, che sono di natura ricorrente e involontaria, reazioni dissociative (specialmente *flash-back*) e incubi ripetitivi.<sup>9</sup> I sintomi di evitamento esprimono invece il tentativo di evitare pensieri, luoghi, oggetti o conversazioni che rimandano all'evento traumatico.<sup>9</sup> L'iperarousal, infine, è definita come la modificazione di parametri fisiologici misurabili in risposta ad uno stimolo traumatico, per esempio, frequenza cardiaca e respiratoria, vasocostrizione, vasodilatazione e diametro pupillare.<sup>11</sup> Uno stimolo improvviso e potenzialmente dannoso può attivare l'arousal attraverso l'interazione del sistema simpatico, sistema limbico (responsabile della risposta emozionale) e corteccia (responsabile della valutazione generale della situazione). L'evento traumatico può disturbare l'equilibrio tra questi sistemi: ciò porta alla scorretta integrazione dello stimolo nella memoria, che quindi mantiene

**Conclusions:** controlling stress and its mediators, such as the pathogenetic factors of neuroendocrine, inflammatory and hormonal responses, is fundamental in PTSD.

**Keywords:** post-traumatic stress disorder, biology, physiopathology, intensive care unit.

Review

SUBMITTED ON 13/07/2016

ACCEPTED ON 02/09/2016

Address correspondence and reprint requests:

Alvisa Palese, [alvisa.palese@uniud.it](mailto:alvisa.palese@uniud.it)

The authors declare to have no conflict of interest.

## INTRODUCTION

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric condition that may occur after a traumatic experience such as war, torture<sup>1</sup>, genocides<sup>2</sup>, holocaust<sup>3</sup>, natural disasters (earthquakes)<sup>4</sup>, and sexual abuse<sup>5</sup>. In addition, patients admitted to critical care settings<sup>6,7</sup>, as well as their caregivers<sup>8</sup>, may report symptoms of PTSD.

Given its trauma-related nature, in the last edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, PTSD has been moved from the Anxiety Disorders category to the Trauma and Stressor-Related Disorders section.<sup>9</sup> However, available studies in the field are still based on the previous definition reported in the DSM-IV, where PTSD was defined as when a person experienced, witnessed, or was confronted with an event or events involving actual or threatened death, serious injury or physical integrity of self or others, and when the individual's responses were based on intense fear, helplessness or horror.<sup>10</sup>

In accordance with DSM-IV diagnostic criteria, the individual may be diagnosed with PTSD if he/she has experienced symptoms belonging to three clusters: re-experiencing, avoidance and hyperarousal.<sup>10</sup> The DSM-V has included a new cluster of symptoms: negative alterations in cognition and mood.<sup>9</sup> In addition, the DSM-V has also removed the distinction between acute and chronic PTSD disorders, indicating that the above-mentioned symptoms must be present for  $\geq 1$  month.<sup>9</sup>

The re-experience symptom cluster includes, for example, intrusive thoughts that are recurrent and involuntary in nature, dissociative reactions (especially flashbacks) and repetitive nightmares. The individual avoidance symptoms refer to deliberately avoiding thoughts, places, objects or conversations reminding the person of the traumatic event<sup>9</sup>. Hyperarousal is defined as the modification of physiologically measurable parameters; for example, heart and respiratory rates, vasoconstriction, vasodilatation and pupil size in response to traumatic stimuli.<sup>11</sup> A sudden and potentially harmful stimulus may activate the arousal through the interaction between the sympathetic system, limbic system (which is responsible for emotional responses) and the cortex (which is responsible for the overall assessment of the situation). The traumatic event may disturb the balance between the aforementioned systems; thus, the stimulus is not correctly integrated into memory, maintaining its nature as a present threat.<sup>11</sup> This process is translated in aggressive, irritable or self-

la sua natura di minaccia presente.<sup>11</sup> Questo processo si traduce in comportamenti aggressivi, irritabili o auto-distruttivi, iper-vigilanza e difficoltà nel sonno e nella concentrazione.<sup>9</sup>

L'ultimo cluster di sintomi incluso nei criteri diagnostici consiste in una visione pessimistica del mondo e del futuro; aspettative negative riguardo se stessi e il mondo; una percezione di "vergogna" di sé e di altri persistente per aver causato l'evento traumatico; un diminuito interesse verso le attività di interesse o importanti pre-trauma e difficoltà nel provare emozioni positive.<sup>9</sup>

In accordo alla letteratura, la prevalenza dei PTSD nella popolazione si aggira attorno al 7.8% e la più alta è riportata in donne che hanno subito uno stupro o abusi sessuali mentre quella più comune è riferita dagli uomini che hanno combattuto in guerra o che ne sono stati testimoni.<sup>12</sup> Tuttavia, Wade et al.<sup>6</sup> affermano che la prevalenza dei PTSD tra i pazienti dimessi dalle terapie intensive (TI) varia dallo 0 al 19% quando diagnosticati tramite intervista clinica, e dallo 0 al 75% quando diagnosticati con strumenti di self-report.

Dal punto di vista delle conseguenze, la PTSD interferisce con la qualità della vita (QoL): ad esempio, i veterani di guerra con PTSD riportano elevata insoddisfazione nella QoL ed elevati tassi di disoccupazione che accrescono il rischio di gravi stati di povertà.<sup>13</sup> I pazienti sopravvissuti alla TI e affetti da PTSD, riportano invece una bassa QoL correlata alla salute (HRQoL) se confrontata con quella della popolazione generale<sup>14</sup>; in questa popolazione, la presenza di *delusional memories* (ricordi rispetto a esperienze irreali e spiacevoli che però sembrano estremamente vere per la persona) è associata a un ritardo nella ripresa dell'attività scolastica o lavorativa.<sup>15</sup> Inoltre, le donne affette da PTSD accusano più spesso problemi di salute e accedono ai servizi sanitari due volte di più se confrontate con donne non affette da PTSD.<sup>16</sup> Infine, le alterazioni del sonno sembrano spiegare circa il 36% dei sintomi riportati in vittime di stupro e nei sopravvissuti ad uragani.<sup>16</sup> I PTSD sono anche associati con stili di vita negativi come il fumo, abuso di alcol, e uso di droghe.<sup>19</sup>

I meccanismi sottostanti ai PTSD sono stati ampiamente spiegati da due differenti discipline: psicologica e biologica. Riguardo la prima, è spiegata dal modello della rappresentazione dei contesti di Rudy<sup>20</sup>, dal modello della doppia rappresentazione delle memorie intrusive o flashback di Brewin<sup>21</sup>, e dal modello cognitivo di Ehlers e Clark<sup>22</sup>. Queste teorie si sono focalizzate sui processi cognitivi che influenzano sui processi di coping e che permettono di includere i fatti accaduti nel corretto contesto autobiografico.

La seconda prospettiva include ricerche che si sono confrontate con i meccanismi biologici sottostanti lo sviluppo dei sintomi; per esempio, gli squilibri dell'asse ipotalamo-ipofisi (HPA), del sistema immunitario, le disfunzioni dei neurotrasmettitori e la fisiologia di glucocorticoidi ed endocannabinoidi. Per la ricerca clinica e infermieristica è importante comprendere i meccanismi biologici chiave che determinano precisi problemi di salute con lo scopo di disegnare e testare specifici interventi preventivi e curativi. Pertanto, l'intento generale di questa revisione integrativa è descrivere l'origine dei PTSD dal punto di vista biologico.

## MATERIALI E METODI

### Disegno di studio e procedure

È stata eseguita una revisione integrativa.<sup>23</sup> Sono stati interrogati i database di PubMed e CINAHL con i Mesh Terms e parole chiave combinati tra loro; è stata effettuata anche una ricerca manuale. (Tabella 1)

destructive behaviours, hyper-vigilance, and difficulties in sleep and concentration.<sup>9</sup>

The last symptom cluster included in the diagnostic criteria consists of a pessimistic view of the world and future. Individuals may present persistent negative expectations about themselves and the world, persistent distorted blame of themselves or others for causing the traumatic event, diminished interest in pre-traumatic significant activities, and difficulties in experiencing positive emotions.<sup>9</sup>

In accordance with the available literature, the lifetime prevalence of PTSD in the population is roughly 7.8%, and the highest prevalence is reported in women who were raped or exposed to sexual abuse.<sup>12</sup> Differently, the most common traumatic experience associated with PTSD is men who were in or who witnessed combat.<sup>12</sup> Wade et al.<sup>6</sup> reported that PTSD prevalence among patients discharged from intensive care units (ICU) varies from 0–19% when diagnosed with a clinical interview, and between 0–75% when diagnosed with self-report instruments.

PTSD deeply affects patients' quality of life (QoL). War veterans with PTSD have reported dissatisfaction with their QoL and high ratios of unemployment, thus increasing the risk of having a poor economic status.<sup>13</sup> In addition, ICU survivors suffering from PTSD have reported low health-related quality of life (HRQoL) when compared with the general population.<sup>14</sup> In ICU survivors, the presence of delusional memories (unreal and unpleasant experiences that seem extremely real for the individual) has been significantly associated with delayed return to work or school.<sup>15</sup> Moreover, women affected by PTSD have more often subjectively reported health problems and the need to access roughly twice as many health-care services when compared with women without PTSD<sup>16</sup>. Finally, sleep alterations seem to explain roughly 36% of the reported health symptoms in rape victims and in hurricane survivors.<sup>17,18</sup> PTSD is also correlated with negative lifestyle behaviours such as smoking, alcohol abuse, illicit drug use.<sup>19</sup>

The PTSD underlying mechanisms have been mainly explained by the perspective of two disciplines: psychological and biological. Regarding the former, for example, Rudy's context representation model<sup>20</sup>, Brewin's double representation of intrusive memories/flashbacks model<sup>21</sup> and Ehlers and Clark's cognitive model<sup>22</sup> have been included. These theories have focused on cognitive processes affecting the coping process, by including facts in the correct autobiographical context.

In the second perspective includes research dealing with the biological mechanisms underlying symptoms development; for example, the impairments in the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, immune function, neurotransmitter dysregulation, and glucocorticoid and endocannabinoid physiology. For clinical and research nurses, it is important to understand the key biological mechanisms determining specific health problems with the aim to design and test specific preventive and curative interventions. Therefore, the general intent of this integrative review was to describe the origin of PTSD disorders based on a biological perspective.

## METHOD

### Study Design and Procedures

An integrative review of the literature<sup>23</sup> was performed. PubMed and the CINAHL database were queried with the Mesh Terms and key words. Mesh Terms and key words were combined and search was also performed. (Table 1)

**Tabella 1. Mesh Terms e key words utilizzate**

"Stress Disorders, Post-Traumatic" [Mesh]
"Molecular Biology" [Mesh]
"Biology" [Mesh]
"Physiopathology" [Subheading]
"Neurobiology" [Mesh]
"Intensive Care Units" [Mesh]
"Glucocorticoids" [Mesh]
"Dopamine" [Mesh]
"Norepinephrine" [Mesh]
"Gamma-Aminobutyric Acid" [Mesh]
"Serotonin" [Mesh]
"Interleukin-6" [Mesh]
Post-Traumatic Stress Disorder (key word)
Intensive Care Unit (key word)
Neurobiology (key word)
Pathophysiology (key word)
Glucocorticoids (key word)
Dopamine (key word)
Norepinephrine (key word)
Gamma-Aminobutyric Acid (key word)
Serotonin (key word)
Interleukin-6 (key word)

La selezione dei potenziali articoli si è basata sui seguenti criteri di inclusione:

- 1) scritti in inglese,
- 2) riguardanti pazienti adulti (>18 anni) affetti da PTSD,
- 3) che riportassero risultati di studi primari o revisioni sulla biologia del PTSD, e in grado pertanto di spiegare i meccanismi sottostanti i sintomi.

Non sono state poste limitazioni per quanto riguarda il tempo, il disegno di studio o la popolazione (es. dopo ricovero in TI o esperienze di guerra). Dalla ricerca sono emersi 500 articoli e, dopo aver eliminato gli studi doppi, ne sono rimasti 423: di questi, 69 sono stati inclusi. Sono stati esclusi gli studi riguardanti la genetica, il trattamento della PTSD; gli studi che riferivano risultati sui parenti o i figli dei pazienti con PTSD; gli studi condotti sugli animali. Gli articoli sono stati categorizzati in accordo con il meccanismo descritto negli articoli emersi.

## RISULTATI

### Disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi (HPA) e del sistema immunitario

Quando un organismo è sottoposto ad un agente stressogeno l'asse HPA viene attivato e ciò esita in un aumentato livello plasmatico di cortisolo, norepinefrina ed epinefrina. In questo modo l'individuo può rispondere allo stress in maniera acuta attivando, per esempio, la risposta "combatti o fuggi".<sup>24</sup> Lo scopo del cortisolo è aumentare la disponibilità di risorse energetiche, ridurre l'attività di alcuni sistemi (per esempio di quello immunitario) e aumentare i livelli di glucosio nel sangue.<sup>24</sup> La risposta acuta allo stress è anche inibita dal

**Table 1. Mesh Terms and key words used**

"Stress Disorders, Post-Traumatic" [Mesh]
"Molecular Biology" [Mesh]
"Biology" [Mesh]
"Physiopathology" [Subheading]
"Neurobiology" [Mesh]
"Intensive Care Units" [Mesh]
"Glucocorticoids" [Mesh]
"Dopamine" [Mesh]
"Norepinephrine" [Mesh]
"Gamma-Aminobutyric Acid" [Mesh]
"Serotonin" [Mesh]
"Interleukin-6" [Mesh]
Post-Traumatic Stress Disorder (key word)
Intensive Care Unit (key word)
Neurobiology (key word)
Pathophysiology (key word)
Glucocorticoids (key word)
Dopamine (key word)
Norepinephrine (key word)
Gamma-Aminobutyric Acid (key word)
Serotonin (key word)
Interleukin-6 (key word)

The selection of the potential articles was based on the following inclusion criteria:

- 1) articles written in English,
- 2) concerning adult patients (>18 years) affected by PTSD,
- 3) reporting findings from primary studies or review studies on PTSD biology, and explaining PTSD mechanisms underlining the symptoms.

No limitations for publication time, study design or population (i.e., after critical care experience of war) were applied. From the search, 500 articles emerged, and, after having excluded double studies, there were 423 studies left: of these, 69 were included. The main reasons for exclusion involved studies exclusively concerning genetic research, studies focused on PTSD treatments, studies concerning relatives or offspring of PTSD patients, and studies conducted on animals. Articles were categorised in accordance to the mechanism described in the articles emerged.

## RESULTS

### Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune function dysregulations

When an organism is exposed to a stressor, the HPA axis is activated, resulting in higher plasma blood levels of cortisolo, norepinephrine and epinephrine. Thus, the individual can respond to a stressor in an acute manner, activating, for example, the fight or flight response.<sup>24</sup> The purpose of cortisolo is to enhance availability of energy resources, to reduce the activity of some systems (e.g., the immune system) and to elevate blood glucose levels.<sup>24</sup> The acute



cortisolo attraverso l'attivazione di un sistema a feedback negativo che coinvolge l'HPA e l'ippocampo attraverso i recettori del cortisolo (GCR).<sup>25,26</sup> Questo meccanismo è estremamente protettivo durante lo stress acuto; d'altro canto, quando l'esposizione è prolungata, lo sforzo per mantenere una risposta di adattamento accresce il rischio di un'eccessiva infiammazione.<sup>27,28</sup>

L'asse HPA rilascia cortisolo e deidroepiandrosterone (DHEA) e l'equilibrio tra queste due molecole modula la risposta immunitaria. Il cortisolo, legandosi con i GCR nei linfociti altera questo equilibrio e inibisce il fattore nucleare kappa B e altre vie di segnalazione intracellulare pro-infiammatorie, causando la predominanza di attività immunitaria umorale.<sup>29</sup> Inoltre, il sistema immunitario interagisce con l'asse HPA per regolare la sua attività: la stimolazione dell'asse HPA da parte del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) e dall'interleuchina-6 (IL-6) risulta in un'augmentata produzione di cortisolo, che protegge l'individuo dall'eccessiva infiammazione.<sup>27</sup>

Questi meccanismi sono protettivi nella fase acuta dello stress ma, se persiste, possono non essere sufficienti. Per esempio, in presenza di bassi livelli di cortisolo può insorgere un insufficiente segnale da parte dei glucocorticoidi che determina un'eccessivo livello di citochine pro-infiammatorie, così come un'eccessiva stimolazione dell'asse HPA.<sup>29,30</sup>

Nei pazienti con PTSD sono stati individuati diversi cambiamenti nel funzionamento dell'asse HPA, come alterati livelli di cortisolo e DHEA, un'iper-reattività allo stress, e alterazioni nel ritmo circadiano del cortisolo.<sup>19</sup> L'iper-reattività potrebbe parzialmente spiegare i sintomi di iperarousal, mentre alterati livelli di DHEA nel sistema immunitario e di IL-6 potrebbero causare problemi di sonno.<sup>27</sup>

Le citochine sono proteine solubili di segnale prodotte innanzitutto dalle cellule immunitarie. Esse influenzano la risposta immunitaria nei siti immuni primari: TNF- $\alpha$  e IL-6; nello specifico, attraversano la barriera emato-encefalica e regolano la risposta immunitaria attraverso la stimolazione dell'asse HPA.<sup>29,31</sup> TNF- $\alpha$  e IL-6 possono determinare un "comportamento malato", caratterizzato da malessere, fatigue e cambiamenti nel sonno e nell'appetito.<sup>27</sup> IL-6 incrementa l'attività della dopamina nell'ippocampo e nell'amigdala, contribuendo probabilmente all'inizio della risposta alla paura, al condizionamento alla paura e al recupero delle memorie traumatiche, che sono tutti sintomi di PTSD.<sup>32</sup> Inoltre, l'insufficiente regolazione della secrezione di IL-6 in seguito ad un trauma può aumentare il rischio di sviluppo di PTSD.<sup>24</sup>

Gola et al.<sup>1</sup> hanno studiato 35 pazienti affetti da PTSD in seguito ad esperienze di guerra e torture: dal loro studio è emersa una significativa differenza nella produzione di citochine (IL-6, IL-6 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) se confrontati con 25 persone sane. Le analisi di correlazione nei gruppi di pazienti con PTSD hanno rilevato che il livello di IL-6 e TNF- $\alpha$  erano significativamente correlati alla severità dei sintomi di PTSD.

### Ruolo dei glucocorticoidi

La risposta immediata del sistema nervoso centrale ad uno stimolo stressogeno è l'attivazione dell'asse HPA, che esita nella secrezione di glucocorticoidi. La stimolazione dei recettori per i glucocorticoidi innesca una cascata di segnali che induce una rapida modulazione dell'attività neurale e una regolazione più a lungo termine della trascrizione.<sup>33</sup> Quando lo stress è severo e prolungato, l'attivazione del sistema dello stress può fallire: ciò può portare a una carica allostatica tale per cui i mediatori dello stress non sono a lungo protettivi.<sup>30</sup> Le evidenze suggeriscono che il basso livello di cortisolo riscontrato nei pazienti con i PTSD riflette la fisiopatologia del disordine. Molti dei

stress response is also inhibited by cortisol, through the activation of a negative feedback system involving the HPA axis and the hippocampus through glucocorticoid receptors (GCR).<sup>25,26</sup> These mechanisms are extremely protective in acute stress; however, when the stressor exposure is prolonged, the efforts to maintain an adaptive response increases the risk of excessive inflammation.<sup>27,28</sup>

The HPA axis releases cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA), and the balance between these two molecules modulates the immune response. Cortisol, binding to GCR in lymphocytes, alters this balance and inhibits nuclear factor kappa B and other intracellular pro-inflammatory signalling pathways, causing a predominance of humoral immune activities.<sup>29</sup> In addition, the immune system interacts with the HPA axis to regulate its activity: the stimulation of the HPA axis by tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) results in an increased production of cortisol, protecting the individual from excessive inflammation.<sup>27</sup> These mechanisms are protective in the acute phase of stress; however, if stress persists, the mechanisms may be not sufficient. For example, in the presence of low levels of cortisol insufficient glucocorticoid signalling can occur, resulting in excessive levels of cell-mediated and pro-inflammatory cytokines, as well as an excessive stimulation of the HPA axis.<sup>29,30</sup>

Several changes have been detected in the HPA axis in PTSD patients, such as altered levels of cortisol and DHEA, hyper-responsivity to a stressor or pharmacologic interventions, alterations in circadian rhythms of cortisol<sup>19</sup>. The hyper-responsivity could partially explain the hyper-arousal symptoms, whereas altered levels of DHEA in the immune system and IL-6 could cause, for example, sleep problems.<sup>27</sup>

Cytokines are soluble polypeptide signalling proteins that are produced primarily by immune cells. They influence the immune response at primary immune sites, and TNF- $\alpha$  and IL-6 cross the blood-brain barrier and regulate the immune response through HPA axis stimulation.<sup>29,31</sup> TNF- $\alpha$  and IL-6, in particular, can determine a "sickness behaviour", characterized by malaise, fatigue and changes in sleep and appetite.<sup>27</sup> In addition, IL-6 increases dopamine activity in the hippocampus and amygdala, probably contributing to initiation of fear responses, fear conditioning and retrieval of traumatic memories, which are all symptoms of PTSD.<sup>32</sup> Further, insufficient regulation of IL-6 secretion following a trauma may increase the risk of developing PTSD.<sup>24</sup>

Gola et al.<sup>1</sup> studied 35 patients affected by PTSD after war and torture experiences: a significant difference in cytokines production (IL-6, IL-6 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) emerged in these patients when compared to 25 healthy people. In addition, correlation analyses within the PTSD group revealed that levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  were significantly related to the severity of PTSD symptoms.

### Role of glucocorticoids

The immediate central nervous system response to a stressor is the activation of the HPA axis, which results in glucocorticoid secretion. The stimulation of glucocorticoid receptors signal a cascade, inducing a rapid modulation of neural activity and a more long-term transcriptional regulation.<sup>33</sup> However, when the stress is severe and prolonged, the stress system activation may fail, which may lead to an allostatic load, where stress mediators are no longer protective and may lead to disease.<sup>30</sup> The evidence suggests that low cortisol levels reported in PTSD patients reflect the pathophysiology of the disorder. In particular, most of the genetic risk factor findings suggest

risultati riguardanti i fattori di rischio genetici suggeriscono che una ridotta produzione di glucocorticoidi e un insufficiente segnale da parte dei recettori per i glucocorticoidi, sono associati a una aumentata sensibilità per i glucocorticoidi nella fase acuta del trauma.<sup>34,35</sup>

Gli ormoni dello stress (per esempio glucocorticoidi e agenti adrenergici) influenzano il recupero della memoria, sia negli animali che negli esseri umani.<sup>36,37</sup> De Quervain et al.<sup>38</sup> hanno intrapreso uno studio in doppio cieco, placebo-controllato con lo scopo di testare il ruolo del cortisone nel recupero della memoria delle informazioni emozionali. Hanno riscontrato che 14 partecipanti trattati con cortisone durante il test riportarono problemi nel recupero delle informazioni scatenanti l'arousal; invece i 14 partecipanti esposti al placebo non riportarono la stessa disfunzione. Inoltre, i partecipanti esposti a cortisone e propranololo cloridrato non riportarono problemi nel recupero della memoria anche quando il cortisolo salivare era aumentato. Nonostante il recupero della memoria tramite i glucocorticoidi coinvolga l'ippocampo, la concorrente attivazione noradrenergica dell'amigdala, attraverso le informazioni eccitanti, è necessaria per implementare il processo.<sup>39,40</sup>

Roosendaal et al.<sup>40</sup> riportano che l'effetto dei glucocorticoidi sul blocco della memoria è dovuto ad una lesione del complesso basolaterale dell'amigdala (BLA). Per spiegare il coinvolgimento dell'amigdala e l'interdipendenza tra i glucocorticoidi e il sistema noradrenergico, è necessario considerare il meccanismo d'azione dei glucocorticoidi. Mentre il primo meccanismo coinvolge la trascrizione genetica, il secondo è basato sulle interazioni con la membrana dei recettori per gli steroidi.<sup>41,42,43</sup> Questo meccanismo spiega come gli antagonisti  $\beta$ -adrenergici (per esempio propranololo) blocchino selettivamente i glucocorticoidi, danneggiando così il recupero della memoria.

Un altro esempio dell'azione di blocco dei recettori  $\beta$ -adrenergici è riportato in due studi osservazionali.<sup>44,45</sup> Nel primo, uno studio prospettico coinvolgente 148 pazienti, l'impiego di un'alta dose di epinefrina in TI dopo chirurgia cardiaca è associata con un alto numero di memorie traumatiche. Nel secondo, uno studio prospettico condotto su 128 pazienti, l'uso di un antagonista  $\beta$ -adrenergico (metoprololo) in pazienti in TI dopo chirurgia cardiaca è associato ad un ridotto numero di memorie traumatiche. Questi risultati sono in accordo con i risultati di Roosendaal et al.<sup>46</sup>, basati anche sul fatto che la disfunzione del recupero della memoria dipende dal numero di informazioni o di fatti scatenanti l'arousal.

I glucocorticoidi aumentano il consolidamento della memoria emozionale; così, un'elevata concentrazione di glucocorticoidi al momento del trauma potrebbe contribuire alla formazione di memorie traumatiche ma, allo stesso tempo, provocare anche una disfunzione del recupero della memoria.<sup>47</sup> Infatti, il numero di memorie traumatiche è significativamente correlato con il dosaggio di cortisolo utilizzato durante la fase acuta in pazienti sottoposti a cardiocirurgia.<sup>44</sup> Ciononostante, ci sono studi che mostrano che aumentando il livello di glucocorticoidi, dopo un evento traumatico, è possibile prevenire i PTSD.<sup>48,49</sup> Diversi studi hanno documentato che l'uso prolungato di cortisolo in TI dopo chirurgia cardiaca o shock settico può ridurre il rischio di una successiva insorgenza di PTSD.<sup>50,51,52,53</sup>

Tuttavia, questi risultati sembrano del tutto discordanti con l'ipotesi per cui i glucocorticoidi rinforzino il consolidamento della memoria emozionale. De Quervain et al.<sup>47</sup> spiegano questa apparente discrepanza affermando che, quando l'iniziale consolidamento della memoria emozionale da parte dei glucocorticoidi è cominciato, il livello di cortisolo gioca un ruolo cruciale nel controllo del recupero

a low glucocorticoid production and insufficient glucocorticoid receptor signalling, which is associated with increased glucocorticoid sensitivity in the acute aftermath of the trauma.<sup>34,35</sup>

Stress hormones (e.g., glucocorticoids and adrenergic agents) influence memory retrieval, both in animals<sup>36</sup> and in humans.<sup>36,37</sup> De Quervain et al.<sup>38</sup> adopted a double-blind, placebo-controlled, within-subjects design aimed at testing the cortisone role in memory retrieval of emotionally arousing informations. They found that 14 participants treated with cortisone during the test reported problems in retrieval of high-arousal informations, whereas the 14 participants exposed to a placebo did not report the same impairment. Moreover, participants exposed to cortisone and propranolol hydrochloride did not report problems in memory retrieval, even when salivary cortisol was increased. In fact, although glucocorticoid memory retrieval involves the hippocampus, the concurrent amygdala noradrenergic activation, through emotional arousal information, is necessary to implement the process.<sup>39,40</sup>

Roosendaal et al.<sup>40</sup> reported that the block memory effect of glucocorticoids is due to the lesion of the basolateral complex of the amygdala (BLA). Aiming to explain amygdala involvement and the interdependence between glucocorticoids and the noradrenergic system, there is a need to consider the mechanisms of action of glucocorticoids. While the first action mechanism involves genetic transcriptions the second is based upon interactions with membrane steroid receptors.<sup>41,42,43</sup> This mechanism explains how  $\beta$ -adrenoceptor antagonists (e.g., propranolol) selectively block glucocorticoids, thus impairing memory retrieval.

Another example of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists blocking action was reported in two observational studies.<sup>44,45</sup> In the first, a prospective cohort study involving 148 patients, a high dose of epinephrine administered in the ICU after cardiac surgery was associated with a higher number of traumatic memories. In the second, a prospective design conducted on 128 patients, the use of a  $\beta$ -adrenergic antagonist (metoprolol) in ICU patients after cardiac surgery was associated with a small number of traumatic memories. This finding is in line with those reported by Roosendaal et al.<sup>46</sup>, also based on the fact that memory retrieval impairments depend on the level of information or fact arousal.

Glucocorticoids enhance the consolidation of emotional memories; thus, an elevated concentration of glucocorticoids at the moment of the trauma may contribute to the formation of traumatic memories, but, at the same time, may impair memory retrieval.<sup>47</sup> In fact, the number of traumatic memories is significantly correlated with the dosage of cortisol acutely administered to patients undergoing cardiac surgery.<sup>44</sup> However, there are studies showing that the increasing levels of glucocorticoids, after a traumatic event, can prevent PTSD.<sup>48,49</sup> Several studies have documented that the prolonged administration of cortisol in ICU after cardiac surgery or septic shock can reduce the risk for a later occurrence of PTSD.<sup>50,51,52,53</sup>

Nevertheless, these findings seem completely discordant with the hypothesis that glucocorticoids enhance emotional memory consolidation. De Quervain et al.<sup>47</sup> explained this apparent discrepancy affirming that, after the initial memory consolidation was enhanced by glucocorticoids, cortisol levels played a crucial role in controlling traumatic memory retrieval. However, high levels of these hormones may partly interrupt the vicious circle of retrieving, re-experiencing and reconsolidating aversive memories, and may prevent their consolidation. In fact, for example, lower plasma cortisol levels in males and females immediately after a car accident predicted subsequent

della memoria traumatica. Alti livelli di questi ormoni possono in parte interrompere il circolo vizioso recupero, ri-esperienza e riconsolidamento delle memorie spiacevoli e potrebbero prevenirne il consolidamento. Ad esempio, ridotti livelli plasmatici di cortisolo in maschi e femmine immediatamente dopo un incidente automobilistico predicono lo sviluppo di PTSD.<sup>48</sup>

Zohar et al.<sup>54</sup> riportano che una profilassi per i PTSD può essere eseguita con una mono-somministrazione di un'alta dose di idrocortisone. In uno studio in doppio cieco, placebo-controllato, randomizzato, i pazienti scelti dalla randomizzazione ricevevano a sei ore dall'evento traumatico una dose di idrocortisone (100-140 mg) per via endovenosa. Il follow-up poi avveniva a tre mesi. I risultati mostrano che nessun paziente appartenente al gruppo dell'idrocortisone ha ricevuto una diagnosi di PTSD. Gli autori concludono che un'alta dose di idrocortisone può riequilibrare la risposta dei glucocorticoidi e il segnale dei recettori per i glucocorticoidi. Una singola dose di idrocortisone può ridurre i recettori per i glucocorticoidi attraverso una *down-regulation* omologa e, allo stesso tempo, superare la bassa tonicità del segnale dei glucocorticoidi con un'attivazione temporanea dei recettori per i glucocorticoidi disponibili.<sup>34</sup> In più, un'alta dose di idrocortisone può aumentare la risposta allo stress, cambiando l'espressione dei geni. Questo può condurre a una riduzione della sensibilità dei glucocorticoidi, che, a sua volta, riporta a livelli basali il cortisolo e induce cambiamenti adattivi cortisolo-indotti.<sup>34</sup>

### Ruolo degli endocannabinoidi

Gli endocannabinoidi sono messaggeri retrogradi quasi ubiquitari nelle sinapsi del sistema nervoso, molecole lipidiche di segnale ad alta velocità, sintetizzate al bisogno e poi rapidamente disattivate.<sup>55,56</sup> I recettori per gli endocannabinoidi nel sistema limbico modulano la trasmissione monoaminergica tramite noradrenalina, serotonina, dopamina, acido gamma-amminobutirrico (GABA) e glutamato, inibendo l'attivazione della catena dello stress e promuovendo la neuroplasticità del cervello.<sup>57</sup> Nello specifico, gli endocannabinoidi giocano un ruolo importante nel consolidamento, recupero ed estinzione delle memorie traumatiche attraverso la loro interazione con i glucocorticoidi.<sup>58</sup>

Hill e McEwen<sup>59</sup> suggeriscono che i glucocorticoidi reclutano il segnale degli endocannabinoidi nella BLA per modulare le memorie spiacevoli. In particolare, gli endocannabinoidi interagiscono con i glucocorticoidi attraverso l'effetto non-genomico di quest'ultimi sul consolidamento e sul recupero della memoria.<sup>60,61</sup> Ciò potrebbe fornire una spiegazione per il consolidamento delle memorie traumatiche nei pazienti affetti da PTSD e i loro sintomi di ri-esperienza.

L'effetto dipende da una critica reazione a valle con il sistema degli endocannabinoidi. Esiste l'evidenza per cui il corticosterone secreto durante lo stress si leghi alla membrana dei recettori per i glucocorticoidi, il quale induce la sintesi degli endocannabinoidi (nonostante il tipo di legame non sia chiaro).<sup>62</sup>

Gli endocannabinoidi rilasciati nello spazio sinaptico inibiscono il legame del GABA con i recettori per gli endocannabinoidi sui terminali GABAergici.<sup>62</sup> In seguito, l'inibizione del GABA attiva il rilascio di norepinefrina, aumentando il segnale noradrenergico attraverso i recettori  $\beta$ -adrenergici post-sinaptici; il che esita poi nel consolidamento delle memorie avverse.<sup>59</sup> Ai pazienti in TI vengono somministrati agenti farmacologici che interagiscono con il sistema degli endocannabinoidi come per esempio il Propofol. Hauer et al.<sup>62</sup> ipotizzano che le sostanze che interagiscono con il sistema degli endocannabinoidi potrebbero, a loro volta, influenzare le memorie traumatiche

PTSD development.<sup>48</sup>

Zohar et al.<sup>54</sup> documented that a PTSD prophylaxis is possible with a single high dose of hydrocortisone. In a double-blind, placebo-controlled, random assignment study, patients were randomised to receive, within one and six hours of a traumatic event, one intravenous dose of hydrocortisone (100-140 mg). Follow-up occurred at three months. The results showed that no patient in the hydrocortisone group was diagnosed with PTSD. The authors concluded that a high dose of hydrocortisone can re-equilibrate glucocorticoid responsiveness and glucocorticoid receptor signalling. A single dose of hydrocortisone can reduce glucocorticoid receptors through homologous down-regulation and, at the same time, overcome the lower tonic glucocorticoid signals with a temporary activation of available glucocorticoid receptors<sup>34</sup>. Moreover, a high dose of hydrocortisone can enhance the stress response, changing the expression of genes. This can lead to a reduction of glucocorticoid sensitivity, which, in turn, leads to a restoration of basal cortisol levels and allows for cortisol-induced adaptive changes.<sup>34</sup>

### Role of endocannabinoids

Endocannabinoids are retrograde messengers that are nearly ubiquitous in synapses of the nervous system; they are fast acting lipid signalling molecules, synthesised on demand and rapidly deactivated.<sup>55,56</sup> Endocannabinoid receptors in the limbic system modulate monoaminergic transmission through noradrenaline, serotonin, dopamine, GABA and glutamate, inhibiting the activation of the stress axis and promoting neuroplasticity in the brain.<sup>57</sup> Specifically, endocannabinoids play an important role in consolidation, retrieval and extinction of traumatic memories through their interaction with glucocorticoids.<sup>58</sup>

Hill & McEwen<sup>59</sup> have suggested that glucocorticoids recruit endocannabinoid signals in the BLA to modulate unpleasant memories. Specifically, endocannabinoids interact with glucocorticoids through the non-genomic effects of glucocorticoids on memory consolidation and retrieval.<sup>60,61</sup> This is a likely explanation for memory consolidation of traumatic memories in PTSD patients and their re-experience of symptoms. The effect depends on critical downstream interaction with the endocannabinoid system.<sup>62</sup> There is evidence that corticosterone secreted during stress binds to membrane-bound glucocorticoid receptors, which induce endocannabinoid synthesis (although the type of bond is not clear).<sup>62</sup>

Endocannabinoids released into the synapse inhibit the binding of GABA to endocannabinoid receptors on GABAergic terminals.<sup>62</sup> Then, GABA inhibition activates norepinephrine release, increasing noradrenergic signalling through postsynaptic  $\beta$ -adrenoceptors, resulting in aversive memory consolidation.<sup>59</sup> ICU patients receive pharmacologic agents that interact with the endocannabinoid system such as propofol. Hauer et al.<sup>62</sup> hypothesised that substances that interact with the endocannabinoid system may, in turn, influence traumatic memories and PTSD development in ICU patients. This hypothesis is corroborated by a retrospective study, which reported that patients treated with propofol in ICUs after a car accident had an increased risk of PTSD development.<sup>63</sup>



e lo sviluppo dei PTSD nei pazienti in TI. Questa ipotesi è sostenuta da uno studio retrospettivo il quale riporta che i pazienti trattati con Propofol in TI dopo un incidente automobilistico hanno un rischio aumentato di sviluppo di PTSD.<sup>63</sup>

Gli endocannabinoidi sembrano controllare il processo adattativo alle situazioni avverse e allo stesso modo regolare e limitare la risposta allo stress attraverso i loro segnali sia al sistema nervoso periferico che centrale.<sup>64,65</sup> Focalizzandosi su questo apparente ruolo protettivo, Moreira e Wotjak<sup>66</sup> riportano che il segnale degli endocannabinoidi durante le situazioni di stress sembra attenuare lo sviluppo di ansia.

Nonostante gli studi precedentemente menzionati, la direzione del segnale degli endocannabinoidi nelle situazioni traumatiche non è chiara, nonostante queste molecole siano certamente implicate nella patofisiologia dei PTSD.<sup>62</sup> Numesteir et al.<sup>67</sup> hanno studiato 25 pazienti con storia di trauma non correlata a guerra, osservando una correlazione tra PTSD e recettori per gli endocannabinoidi disponibili nel cervello. Hauer et al.<sup>68</sup>, d'altro canto, osservarono che la concentrazione plasmatica di endocannabinoidi era più alta in 19 pazienti con PTSD rispetto ai controlli. Si potrebbe ipotizzare che la concentrazione plasmatica di endocannabinoidi non rifletta necessariamente la loro attività nel cervello.<sup>62</sup>

#### Disfunzioni dei neurotrasmettitori: serotonina

Il sistema della serotonina è coinvolto nel controllo dello stress e dell'ansia.<sup>69</sup> La serotonina (5-HT) è prodotta dal rafe ceruleo dorsale e modula dolore, funzioni motorie, cognizione, aggressività, ciclo sonno-veglia, appetito, libido, stress e memoria.<sup>70</sup> L'attività di 5-HT coinvolge regioni del cervello che sono implicate nello sviluppo dei PTSD come per esempio l'amigdala<sup>71</sup>, il ventrale striato<sup>72</sup> e la corteccia pre-frontale (PFC)<sup>73</sup>. Quando l'amigdala è stimolata da 5-HT, l'umore si stabilizza e l'impulsività è ridotta.<sup>74</sup>

Nei PTSD il livello di 5-HT è diminuito, causando ansia, elucubrazioni, irritabilità, aggressività e impulsività; ciononostante, la serotonina contribuisce alla stabilizzazione della produzione dei glucocorticoidi dall'asse HPA.<sup>74</sup> Alcuni studi<sup>69</sup> propongono che un aumento della disponibilità sinaptica di 5-HT nell'amigdala<sup>71</sup> e nelle regioni corticali<sup>73</sup>, e un'alterazione del rilascio di dopamina nel ventrale striato causata dalla 5-HT<sup>72</sup> in risposta al trauma, giocano un ruolo cruciale nello sviluppo dei sintomi di evitamento dei PTSD. Inoltre, la diminuzione dei recettori di 5-HT (in particolare i recettori 5-HT<sub>1B</sub>) nei circuiti limbici corticali striati potrebbe predire una risposta adattativa allo stress o resilienza.<sup>69</sup> Per Krystal e Numesteir<sup>69</sup> questa ipotesi è sostenuta da un diretto legame tra una disfunzione dei 5-HT<sub>1B</sub> e lo sviluppo di sintomi di PTSD come ansia, irritabilità e impulsività<sup>75</sup>; perciò, gli autori affermano che un corretto funzionamento dei 5-HT<sub>1B</sub> possa prevenire lo sviluppo di PTSD. Questo è in linea con lo studio di Cotchs et al.<sup>76</sup> i quali documentano che una deplezione di 5-HT peggiora la risposta fisiologica che allevia le memorie traumatiche in pazienti trattati con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs).

#### Disfunzioni dei neurotrasmettitori: norepinefrina

La norepinefrina (NE) gioca un ruolo importante nella patogenesi dei PTSD e questo è provato dai diversi sintomi iper-adrenergici propri dei PTSD come iper-arousal, ri-esperienza, ansia, tachicardia, aumentata pressione diastolica e diaforesi.<sup>69</sup>

L'attività della NE nel nucleo ceruleo e le sue proiezioni nell'amigdala, nell'ippocampo e nella corteccia pre-frontale sembrano essere importanti nella risposta allo stress.<sup>77</sup> Per esempio, *flashbacks* e incubi sono causati da una iper-attivazione del sistema della NE nella

Endocannabinoids seem to control adaptive processes to aversive situations, as well as regulate and limit stress responses through their signalling in both the peripheral and central nervous systems.<sup>64,65</sup> With regard to this apparent protective role, Moreira & Wotjak<sup>66</sup> reported that endocannabinoid signalling during stress situations seems to dampen anxiety development.

Despite the abovementioned studies, the direction of endocannabinoid signalling in traumatic situations is not clear, although these drugs are certainly implicated in the pathophysiology of PTSD.<sup>62</sup> For example, Neumeister et al.<sup>67</sup> considered 25 patients with a history of non-combat related trauma, and observed a correlation between PTSD and endocannabinoid receptor availability in the brain. Hauer et al.<sup>68</sup>, on the other hand, observed that endocannabinoid plasma concentration was higher in 19 PTSD patients with respect to controls. It may be hypothesized that endocannabinoid concentration in plasma does not necessarily reflect endocannabinoid activity in the brain.<sup>62</sup>

#### Neurotransmitter dysregulation: serotonin

The serotonin system is involved in stress and anxiety control.<sup>69</sup> Serotonin (5-HT) is produced by the dorsal raphe nucleus, and it modulates pain, motor functions, cognition, aggression, the sleep-wake cycle, appetite, libido, stress and memory.<sup>70</sup> 5-HT activity involves brain regions that are implicated in PTSD development such as the amygdala, the ventral striatum, and the pre-frontal cortex (PFC).<sup>71,72,73</sup> Specifically, when the amygdala is stimulated by 5-HT, the mood is stabilised and impulsivity decreases.<sup>74</sup>

In PTSD, 5-HT levels are decreased, causing anxiety, ruminations, irritability, aggression and impulsivity; however, serotonin contributes to the stabilisation of glucocorticoid production by the HPA axis.<sup>74</sup> Some studies<sup>69</sup> proposed that an increased 5-HT synaptic availability in the amygdala<sup>71</sup> and cortical regions<sup>73</sup>, and an alteration in dopamine released in the ventral striatum caused by 5-HT<sup>72</sup> in response to trauma, play a critical role in avoiding PTSD symptoms. In addition, the decrease of 5-HT receptors (particularly 5-HT<sub>1B</sub> receptors) in cortical-striatal limbic circuits could predict an adaptive stress response or resilience.<sup>69</sup> For Krystal & Neumeister<sup>69</sup>, this hypothesis is corroborated by a direct link between 5-HT<sub>1B</sub> disturbances and the development of PTSD symptoms such as anxiety, irritability and impulsivity<sup>75</sup>; therefore, Krystal & Neumeister<sup>69</sup> state proper 5-HT<sub>1B</sub> functioning could prevent PTSD development. This is in line with the study by Corchs et al.<sup>76</sup> who documented that 5-HT depletion worsens the physiological response of relieving traumatic memories in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

#### Neurotransmitter dysregulation: Norepinephrine

Norepinephrine (NE) plays an important role in PTSD pathogenesis, as documented by the several PTSD hyper-adrenergic symptoms such as hyper-arousal, re-experiencing, anxiety, tachycardia, increased diastolic blood pressure and diaphoresis. Patients with PTSD present NE system dysfunction.<sup>69</sup>

In addition, NE activity in the locus ceruleus and its projections to the amygdala, hippocampus and prefrontal cortex seem to be important in the stress response.<sup>77</sup> For example, flashbacks and night-



corteccia pre-frontale.<sup>78</sup> Per questa ragione, la memoria traumatica non è processata correttamente e non viene associata al normale schema della memoria; allo stesso tempo, altre funzioni della NE diminuiscono (per esempio la normale reazione ai rumori ambientali), causando un cambiamento della natura dei *flashbacks*. In uno studio riguardante veterani con PTSD cronici, Geraciotti et al.<sup>79</sup> riscontrarono un aumentato livello cerebrospinale di NE durante una situazione stressante indotta da un test. Un aumentato livello di NE durante la consolidazione della memoria (per esempio quando si è testimoni di un evento traumatico) rinforza questo processo.<sup>80</sup>

### Disfunzioni dei neurotrasmettitori: dopamina

La dopamina è un precursore della NE e sia un livello aumentato che ridotto può influenzare i sintomi di PTSD.<sup>70</sup> La dopamina controlla la cognizione, le emozioni, i comportamenti e le funzioni motorie; il suo ruolo nella risposta allo stress si focalizza nella percezione della "minaccia". La letteratura suggerisce che l'azione del sistema dopaminergico nell'amigdala, nella corteccia pre-frontale e nel nucleo accumbens gioca un ruolo importante nel condizionamento alla paura durante uno stimolo nocivo.<sup>81</sup> Bassi livelli di dopamina possono determinare sintomi di anedonia, apatia, disturbi dell'attenzione e delle funzioni motorie, mentre alti livelli possono causare psicosi, agitazione e irrequietezza.<sup>82</sup> Aumentati livelli di dopamina urinaria sono stati significativamente associati alla presenza di sintomi di PTSD in donne traumatizzate e in veterani di guerra.<sup>83,84</sup> Inoltre, la concentrazione di dopamina nel plasma è risultata essere elevata nei pazienti con PTSD.<sup>85</sup>

Un recente studio condotto da Hoexter et al.<sup>86</sup> fornisce la prima prova in vivo di un aumentato trasporto attivo di dopamina (DAT) nei pazienti con PTSD. Gli autori hanno confrontato 21 pazienti traumatizzati con PTSD e 21 pazienti traumatizzati senza PTSD sottoposti a tomografia computerizzata a singola emissione di fotoni (SPECT). Livelli aumentati di DAT in pazienti con PTSD potrebbero riflettere l'alto turnover di dopamina in questi individui, spiegando così il perpetuarsi dell'esagerata risposta di paura a stimoli quotidiani che potrebbero essere potenzialmente collegati all'evento traumatico.<sup>86</sup>

### Disfunzioni dei neurotrasmettitori: acido gamma-aminobutirrico (GABA)

La funzione più importante del GABA è diminuire l'eccitabilità neuronale. Il GABA è uno dei più importanti neurotrasmettitori inibitori e influenza l'umore e le emozioni.<sup>74</sup> Bassi livelli sono associati a depressione e disturbi del sonno, condizioni riscontrate anche nelle persone con PTSD.<sup>87</sup>

Vaiva et al.<sup>88</sup>, con lo scopo di investigare l'associazione tra livelli di GABA e PTSD cronici, hanno studiato 157 pazienti dopo incidente automobilistico che sono stati ammessi ad un trauma centre. I livelli plasmatici di GABA erano bassi nei pazienti che rientravano completamente o parzialmente nei criteri diagnostici di PTSD ed i più bassi livelli sono stati riscontrati in coloro che rispettavano tutti i criteri diagnostici per PTSD. In particolare, i pazienti con livelli di GABA < 0.20 mmol/ml avevano PTSD cronici o con insorgenza ritardata al *follow-up* di un anno dopo il loro incidente. I livelli di GABA sono geneticamente controllati e stabili nel tempo; così, in individui con riserve geneticamente scarse di GABA, la risposta di regolazione iper-adrenergica può essere rapidamente sovraccaricata.<sup>88</sup> Comunque, Vaiva et al.<sup>88</sup> e Hill e McEwan<sup>89</sup> affermano che non è ancora chiaro se il livello plasmatico di GABA rifletta anche la propria attività nel cervello (consolidazione delle memorie traumatiche).

mares are caused by an over-activation of the NE system in the pre-frontal cortex.<sup>78</sup> For this reason, traumatic memory is not processed correctly, and it is not associated with the normal memory scheme; moreover, other NE functions concurrently decrease (for example, the normal reaction to environmental cues), causing a change in the nature of flashbacks.<sup>78</sup> In a study involving combat veterans with chronic PTSD, Geraciotti et al.<sup>79</sup> reported an increased cerebrospinal level of NE during a stress-induced test. An increased blood level of NE during memory consolidation (for example, during the witness of a traumatic event) enhanced this process.<sup>80</sup>

### Neurotransmitter dysregulation: Dopamine

Dopamine is a precursor of NE, and either high or low levels of dopamine can affect PTSD symptoms.<sup>70</sup> Dopamine controls cognition, emotions, behaviours and motor functions; its role in the stress response is to focus attention on threat perception. Moreover, a growing body of evidence suggests that the action of the dopaminergic system in the amygdala, medial pre-frontal cortex and nucleus accumbens plays an important role in fear conditioning of aversive stimuli.<sup>81</sup> Particularly, low dopamine levels can determine symptoms of anhedonia, apathy, impaired attention and motor deficits, whereas high levels can determine psychosis, agitation and restlessness.<sup>82</sup> Higher levels of urinary dopamine have been significantly associated with the presence of PTSD symptoms in traumatised women and in combat veterans.<sup>83,84</sup> In addition, the plasma dopamine concentration has been found to be high in PTSD patients.<sup>85</sup>

A recent study by Hoexter et al.<sup>86</sup> provided the first in vivo evidence for an increased dopamine active transporter (DAT) in PTSD patients. The authors compared 21 traumatised patients with PTSD and 21 traumatised patients without PTSD who underwent a single-photon emission computed tomography (SPECT). The enhanced DAT levels in PTSD patients may reflect high dopamine turnover in these individuals, explaining the perpetuations of exaggerated fear responses to everyday stimuli potentially linked to the traumatic event.<sup>86</sup>

### Neurotransmitter dysregulation: Gamma-aminobutyric acid (GABA)

The most important function of GABA is to decrease neuronal excitability. In fact, GABA is one of the most important inhibitory neurotransmitters, and it affects mood and emotions.<sup>74</sup> Low levels of GABA are associated with depression and sleep problems, both of which are also seen in individuals with PTSD.<sup>87</sup>

Vaiva et al.<sup>88</sup>, with the aim to investigate the association between GABA levels and chronic PTSD, studied 157 patients after car accidents who were admitted to a trauma centre. Plasma GABA levels were lower in patients who met all or partially met the criteria for PTSD, and the lowest plasma GABA levels were found in those reporting all PTSD diagnostic criteria. Particularly, patients with GABA levels < 0.20 mmol/ml were found to have chronic, delayed onset, or partial PTSD at a one-year follow-up after their car accident. GABA levels are genetically controlled and stable over time; thus, in individuals with a genetically low GABA reserve, the hyper-adrenergic response regulation can be rapidly overloaded.<sup>88</sup> However, Vaiva et al.<sup>88</sup> and Hill & McEwan<sup>89</sup> reported that it is not clear if plasma GABA levels reflect GABA activity in the brain (the consolidation of traumatic memories).

**DISCUSSIONE E IMPLICAZIONI PER LA PRATICA INFERMIERISTICA**

Una comprensione profonda dei meccanismi biologici sottostanti i PTSD sarebbe utile al fine di mettere a punto strategie preventive innovative per la diagnosi precoce del disturbo. La letteratura infermieristica si è molto soffermata sino ad ora sulle strategie preventive basate sulle teorie psicologiche della PTSD. Per esempio, i diari scritti dal personale infermieristico di TI e dai parenti sono largamente valutati: il loro razionale è quello di "riempire" i vuoti di memoria, fornendo al paziente una volta dimesso una coerenza retrospettiva sull'evento traumatico accaduto.<sup>89</sup> Attraverso descrizioni, i pazienti hanno la possibilità di riporre gli eventi che ricordano nel corretto contesto autobiografico.<sup>90</sup> Per la stessa ragione, rivisitare la TI sembra essere loro di aiuto e può aiutarli a dare senso agli eventi ricordati.<sup>91</sup> Programmi di *follow-up* strutturati, che offrono la possibilità di incontrare i componenti dello staff in grado di rassicurare e di dare spiegazioni oltre che di identificare segni precoci di distress, sembrano essere altrettanto utili.<sup>92</sup> Anche i Servizi psicologici sono segnalati come efficaci per la gestione dello stress.<sup>93</sup> Tuttavia è altrettanto importante conoscere i meccanismi biologici sottostanti.

Da quanto emerso nella revisione, esistono numerosi filoni di studio per i quali controllare lo stress e i suoi mediatori, appare fondamentale nella PTSD.<sup>94</sup> Il rilassamento è un meccanismo che ha inizio nell'ipotalamo e nel sistema limbico ed è in grado di ridurre la risposta simpatica.<sup>95</sup> Due studi infermieristici hanno dimostrato che il management dello stress è utile per ridurre la risposta allo stress, specialmente nei pazienti di TI, ed alcuni interventi elementari comprendono l'uso terapeutico del tocco, dare informazioni e rassicurazioni, parlare lentamente e passare più tempo col paziente.<sup>96</sup> Essere esposti ad un evento traumatico potrebbe minacciare l'integrità individuale, il benessere e la salute. Pertanto, gli infermieri dovrebbero proteggere i pazienti da stress ulteriori come, ad esempio, i rumori generati dai monitor e dai devices altamente tecnologici usati in TI. Il rumore può influenzare profondamente la risposta psicologica e lo stress: può stimolare l'asse HPA e gli ormoni dello stress che influiscono sulla sintesi dei tessuti e il metabolismo, causando tachicardia, ipertensione, dispnea, anoressia, insonnia, aumento dei livelli di tiroxina e adrenalina, ritardata guarigione delle ferite, aumento delle complicanze e dell'ospedalizzazione.<sup>97</sup> Alti livelli di rumore sono associati ad un aumento della pressione sanguigna e del cortisolo salivare; tuttavia, la conseguenza più rilevante è stata identificata nell'interruzione del sonno.<sup>98</sup> Il rumore è associato a delirio e sviluppo di esperienze surreali che determinano sentimenti di paura, insicurezza e impotenza.<sup>99</sup> La continua presenza di luci e rumori provenienti dai monitor disturbano il sonno dei pazienti e il loro relax, causando stress.

Controllare le luci nelle TI può essere altrettanto importante al fine di evitare la continua attivazione della risposta allo stress e soprattutto per migliorare il sonno dei pazienti. Un alterato sistema della norepinefrina nei pazienti con PTSD causa una condizione di iperarousal che esita in incubi, i quali generano un disordine che si auto-alimenta. La regolazione dell'arousal ha luogo durante la fase REM del sonno, che dovrebbe essere ininterrotta. Mellman et al.<sup>100</sup> sostengono che una fase REM frammentata è associata ad un aumentato rischio di sviluppo di PTSD. Per questa ragione, lo staff di TI dovrebbero assicurare il sonno, diminuendo l'illuminazione dei monitor, settando gli allarmi correttamente e allarmando solo quelli strettamente necessari. Limitare le conversazioni e abbassare il volume della voce potrebbero essere strategie efficaci, dal momento che la maggior fonte di disturbo per i pazienti sono proprio le conversazioni dello staff e gli allarmi.<sup>98</sup>

**DISCUSSION AND IMPLICATIONS FOR NURSING PRACTICE**

A deep comprehension of biologic mechanisms underlying PTSD could be useful in the design of innovative preventive strategies for early detection of the disorder. In nursing literature, more attention has been given to preventive strategies based on psychological theories of PTSD. For example, diaries written by ICU staff and caregivers are largely used: the rationale is to fill the memory gap, giving retrospective coherence to a traumatic event.<sup>89</sup> Through description and explanation, patients may place the event in the correct autobiographical context.<sup>90</sup> For the same reason, re-visiting the ICU seems to be useful and may allow patients to develop a sense of the events that occurred while unconscious.<sup>91</sup> Structured follow-up programmes may also offer the opportunity to meet staff members who can reassure and explain the event, as well as to identify early distress signs.<sup>92</sup> Psychological service can be also useful for stress management.<sup>93</sup>

Controlling stress and its mediators, such as the pathogenetic factors of neuroendocrine, inflammatory and hormonal responses, is fundamental in PTSD.<sup>94</sup> Relaxation is a mechanism beginning in the hypothalamus and limbic system, and is capable of reducing the sympathetic response.<sup>95</sup> Two nursing studies have demonstrated that stress management is useful in reducing the stress response, especially in ICU patients, and some elementary interventions include the therapeutic use of touch, giving information and reassurance, speaking slowly and spending more time with patients.<sup>96</sup>

Being exposed to a traumatic event may threaten the individual's integrity, well-being and health. Therefore, nurses should protect patients from additional stress such as noises generated by monitors and high technology devices used in ICUs and clinical units. Noise can deeply affect psychological responses and stress: it can stimulate the HPA axis and trigger stress hormones that affect tissue synthesis and metabolism, causing tachycardia, hypertension, dyspnea, anorexia, insomnia, thyroxin and adrenaline increases, delayed wound healing, increased complications and prolonged hospitalisation.<sup>97</sup> High noise levels are associated with an increase in blood pressure and salivary cortisol, but the most relevant consequence has been identified in sleep interruption.<sup>98</sup> In addition, noise is associated with delirium and development of unreal experiences, thus determining feelings of fear, insecurity and helplessness.<sup>99</sup> Constant monitor and artificial lights may also disturb the sleep of patients and their relaxation, and cause stress.

Controlling noise and lights in ICU settings can be important to avoid a continuous stress response activation, and more importantly, can ameliorate the patient's sleep. In fact, the altered norepinephrine system in PTSD patients causes a condition of hyper-arousal, which results in nightmares, thus generating a self-sustaining disorder. Arousal regulation takes place during the rapid eye movement (REM) sleep phase, which should be uninterrupted.<sup>100</sup> Mellman et al.<sup>100</sup> reported that a fragmented REM phase is associated with a higher risk of PTSD development. For this reason, ICU and other medical staff members should work to preserve sleep; for example, decreasing monitor illumination, setting the alarms correctly and only setting those strictly needed, limiting staff conversations and reducing conversation volume may be effective strategies, since most of the disturbances for the patients are represented by alarms and staff conversations.<sup>98</sup>

## CONCLUSIONI

Per gli infermieri è importante comprendere i meccanismi biologici sottostanti i sintomi dei pazienti: oltre ad una profonda conoscenza dei meccanismi psicologici che spiegano un certo sintomo, è fondamentale sia per i ricercatori che per gli infermieri clinici, comprendere i fattori biologici coinvolti. Considerando i meccanismi coinvolti, possono individuare indicatori nella valutazione dell'efficacia degli interventi che disegnano per prevenire i PTSD ed evitare agenti stressogeni che attivano meccanismi simili o che rinforzino quelli già stimolati dall'evento traumatico. Ad esempio, ridurre le fonti di stress addizionale della TI, come il rumore, le luci, la mancanza di tranquillità, potrebbe aiutare a ridurre lo stress e i suoi mediatori che possono condurre allo sviluppo di PTSD. Contenere ed evitare ogni fonte di paura e terrore che alcuni pazienti vivono in TI, potrebbe ridurre il rischio di delirio e insorgenza di *delusional memories* che possono provocare un'attivazione prolungata dell'asse HPA e reazioni di cattivo adattamento causate dallo stress prolungato.

### Ringraziamenti

Si ringrazia il Prof. Bruno Grassi, Professore Ordinario di Fisiologia, Università di Udine.

## CONCLUSIONS

For nurses, it is important to understand in depth the biological mechanisms underlying the patient's problems. Besides a deep knowledge of the psychological effects of certain traumatic events, it is important for both researchers and clinical nurses to understand the biological factors involved. In addition to considering these mechanisms and their indicators in the evaluation of the effectiveness of interventions designed and tested to prevent PTSD, nurses can avoid stressors that activate similar mechanisms, that reinforce those already stimulated by the traumatic event. Trying to reduce noise in the ICU setting may be useful to reduce stress and its mediators, which can lead to PTSD development. Reducing noise in the ICU may also reduce fear, helplessness and the risk for delirium and delusional memories, which can cause prolonged activation of the HPA axis and maladaptive reactions caused by prolonged stress.

### Acknowledgements

We thank Bruno Grassi, Full Professor of Physiology, University of Udine.

## BIBLIOGRAFIA

- GOLA H, ENGLER H, SOMMERSHOF A, ADENAUER H, KOLASSA S, SCHEDLOWSKI M, GROETTRUP M, ELBERT T, KOLASSA IT. *Posttraumatic stress disorder is associated with an enhanced spontaneous production of pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells*. BMC Psychiatry. 2013 Jan 29;13:40.
- PERROUD N, RUTEMBESA E, PAOLONI-GIACOBINO A, MUTABARUKA J, MUTESA L, STENZ L, MALAFOSSE A, KAREGE F. *The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis*. World J Biol Psychiatry. 2014 May;15(4):334-45.
- YEHUDA R, DASKALAKIS NP, LEHRNER A, DESARNAUD F, BADER HN, MAKOTKINE I, FLORY JD, BIERER LM, MEANEY MJ. *Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring*. Am J Psychiatry. 2014 Aug;171(8):872-80.
- CERDÁ M, PACZKOWSKI M, GALEA S, NEMETHY K, PÉAN C, DESVARIEUX M. *Psychopathology in the aftermath of the Haiti earthquake: a population-based study of posttraumatic stress disorder and major depression*. Depress Anxiety. 2013 May;30(5):413-24.
- SHIN KM, CHO SM, LEE SH, CHUNG YK. *A pilot prospective study of the relationship among cognitive factors, shame, and guilt proneness on post-traumatic stress disorder symptoms in female victims of sexual violence*. J Korean Med Sci. 2014 Jun;29(6):831-6.
- WADE D, HARDY R, HOWELL D, MYTHEN M. *Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review*. Minerva Anestesiol. 2013 Aug;79(8):944-63.
- RATTRAY JE. *Life after critical illness: an overview*. J Clin Nurs. 2014 Mar;23(5-6):623-33.
- DITHOLE K, THUPAYAGALE-TSHWENEGAE G, MGTUSHINI T. *Posttraumatic stress disorder among spouses of patients discharged from the intensive care unit after six months*. Issues Ment Health Nurs. 2013 Jan;34(1):30-5.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (5th ed.)*. Washington, DC: Author, 2013.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: Author, 1994.
- TAGLIAVINI G. *Modulazione dell'arousal, memoria procedurale ed elaborazione del trauma: il contributo clinico del modello polivagale e della psicoterapia sensomotoria*. Cognitivism Clinico. 2011 (8):60-72.
- KESSLER RC, SONNEGA A, BROMET E, HUGHES M, NELSON CB. *Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry. 1995 Dec;52(12):1048-60.
- BRAVO-MEHMEDBAŠIĆ A, KUČUKALIĆ A, KULENOVIĆ AD, SULJIĆ E. *Impact of chronic posttraumatic stress disorder on the quality of life of war survivor*. Psychiatr Danub. 2010 Sep;22(3):430-5.
- PAPARRIGOPOULOS T, MELISSAKI A, TZAVELLAS E, KARAIKOS D, ILIAS I, KOKRAS N. *Increased co-morbidity of depression and post-traumatic stress disorder symptoms and common risk factors in intensive care unit survivors: a two-year follow-up study*. Int J Psychiatry Clin Pract. 2014 Jan;18(1):25-31.

15. DAVYDOW DS, ZATZICK DF, RIVARA FP, JURKOVICH GJ, WANG J, ROY-BYRNE PP, KATON WJ, HOUGH CL, KROSS EK, FAN MY, JOESCH J, MACKENZIE EJ. *Predictors of posttraumatic stress disorder and return to usual major activity in traumatically injured intensive care unit survivors.* Gen Hosp Psychiatry. 2009 Sep-Oct;31(5):428-35.
16. WALKER EA, KATON W, RUSSO J, CIECHANOWSKI P, NEWMAN E, WAGNER AW. *Health care costs associated with posttraumatic stress disorder symptoms in women.* Arch Gen Psychiatry. 2003 Apr;60(4):369-74.
17. CLUM GA, CALHOUN KS, KIMERLING R. *Associations among symptoms of depression and posttraumatic stress disorder and self-reported health in sexually assaulted women.* J Nerv Ment Dis. 2000 Oct;188(10):671-8.
18. IRONSON G, WYNINIGS C, SCHNEIDERMAN N, BAUM A, RODRIGUEZ M, GREENWOOD D, BENIGHT C, ANTONI M, LAPERRIERE A, HUANG HS, KLIMAS N, FLETCHER MA. *Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after Hurricane Andrew.* Psychosom Med. 1997 Mar-Apr;59(2):128-41.
19. GILL JM, VYTHILINGAM M, PAGE G. *Low cortisol, high DHEA, and high levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in women with PTSD.* J Trauma Stress. 2008 Dec;21(6):530-9.
20. RUDY JW, HUFF NC, MATUS-AMAT P. *Understanding contextual fear conditioning: insights from a two-process model.* Neurosci Biobehav Rev. 2004 Nov;28(7):675-85.
21. BREWIN CR, DALGLEISH T, JOSEPH S. *A dual representation theory of posttraumatic stress disorder.* Psychol Rev. 1996 Oct;103(4):670-86.
22. EHLERS A, CLARK DM. *A cognitive model of posttraumatic stress disorder.* Behav Res Ther. 2000 Apr;38(4):319-45.
23. COOPER HM. *Scientific guidelines for conducting integrative reviews.* Rev Educ Res. 1982 (52):291-302.
24. GILL JM, SALIGAN L, WOODS S, PAGE G. *PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities.* Perspect Psychiatr Care. 2009 Oct;45(4):262-77.
25. FRIES E, HESSE J, HELLHAMMER J, HELLHAMMER DH. *A new view on hypocortisolism.* Psychoneuroendocrinology. 2005 Nov;30(10):1010-6.
26. STERNBERG EM. *Neural regulation of innate immunity: A coordinated nonspecific host response to pathogens.* Nat Rev Immunol. 2006 Apr;6(4):318-28.
26. WEISS S. *Neurobiological alterations associated with traumatic stress.* Perspect Psychiatr Care. 2007 Jul;43(3):114-22.
28. PERVANIDOU P, KOLAITIS G, CHARITAKI S, LAZAROPOULOU C, PAPASSOTIRIOU I, HINDMARSH P, BAKOULA C, TSIANTIS J, CHIROUSOS GP. *The natural history of neuroendocrine changes in pediatric posttraumatic stress disorder (PTSD) after motor vehicle accidents: Progressive divergence of noradrenaline and cortisol concentrations over time.* Biol Psychiatry. 2007 Nov 15;62(10):1095-102.
29. RAISON CL, MILLER AH. *When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders.* Am J Psychiatry. 2003 Sep;160(9):1554-65.
30. MCEWEN BS. *Protective and damaging effects of stress mediators.* N Engl J Med. 1998 Jan 15;338(3):171-9.
31. DUNN GP, KOEBEL CM, SCHREIBER RD. *Interferons, immunity and cancer immunoediting.* Nat Rev Immunol. 2006 Nov;6(11):836-48.
32. ZALCMAN S, GREEN-JOHNSON JM, MURRAY L, NANCE DM, DYCK D, ANISMAN H, GREENBERG AH. *Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6.* Brain Res. 1994 Apr 18;643(1-2):40-9.
33. DE KLOET ER, JOELS M, HOLSBOER F. *Stress and the brain: from adaptation to disease.* Nat Rev Neurosci. 2005 Jun;6(6):463-75.
34. DASKALAKIS NP, LEHRNER A, YEHUDA R. *Endocrine Aspects of Posttraumatic Stress Disorder and Implications for Diagnosis and Treatment.* Endocrinol Metab Clin North Am. 2013 Sep;42(3):503-13.
35. VAN ZUIDEN M, KAVELAARS A, GEUZE E, OLFF M, HEIJENEN CJ. *Predicting PTSD: Pre-existing vulnerabilities in glucocorticoid-signaling and implications for preventive interventions.* Brain Behav Immun. 2013 May;30:12-21.
36. ROOZENDAAL B, BARSEGYAN A, LEE S. *Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences.* Prog Brain Res. 2008;167:79-97.
37. SEGAL SK, COTMAN CW, CAHILL LF. *Exercise-induced noradrenergic activation enhances memory consolidation in both normal aging and patients with amnesic mild cognitive impairment.* J Alzheimers Dis. 2012;32(4):1011-8.
38. DE QUERVAIN DJ, AERNI A, ROOZENDAAL B. *Preventive effect of betaadrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits.* Am J Psychiatry. 2007 Jun;164(6):967-9.
39. DE QUERVAIN DJ, HENKE K, AERNI A, TREYER V, MCGAUGH JL, BERTHOLD T, NITSCH RM, BUCK A, ROOZENDAAL B, HOCK C. *Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe.* Eur J Neurosci. 2003 Mar;17(6):1296-302.
40. ROOZENDAAL B, GRIFFITH QK, BURANDAY J, DE QUERVAIN DJ, MCGAUGH JL. *The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Feb 4;100(3):1328-33.
41. DATSON NA, VAN DER PERK J, DE KLOET ER, VREUGDENHIL E. *Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression.* Eur J Neurosci. 2001 Aug;14(4):675-89.
42. DALLMAN MF. *Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future.* Front Neuroendocrinol. 2005 Oct-Dec;26(3-4):103-8.
43. TASKER JG, DI S, MALCHER-LOPES R. *Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors.* Endocrinology. 2006 Dec;147(12):5549-56.
44. SCHELLING G, RICHTER M, ROOZENDAAL B, ROTHENHAUSLER HB, KRAUSENECK T, STOLL C, NOLLERT G, SCHMIDT M, KAPFFHAMMER HP. *Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery.* Crit Care Med. 2003 Jul;31(7):1971-80.
45. KRAUSENECK T, PADBERG F, ROOZENDAAL B, GRATHWOHL M, WEIS F, HAUER D, KAUFMANN I, SCHMOECKEL M, SCHELLING G. *A beta-adrenergic antagonist reduces*



- traumatic memories and PTSD symptoms in female but not in male patients after cardiac surgery.* Psychol Med. 2010 May;40(5):861-9.
46. ROOZENDAAL B, HUI GK, HUI IR, BERLAU DJ, MCGAUGH JL, WEINBERGER NM. *Basolateral amygdala noradrenergic activity mediates corticosterone-induced enhancement of auditory fear conditioning.* Neurobiol Learn Mem. 2006 Nov;86(3):249-55.
  47. DE QUERVAIN DJ, AERNI A, SCHELLING G, ROOZENDAAL B. *Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease.* Front Neuroendocrinol. 2009 Aug;30(3):358-70.
  48. DELAHANTY DL, RAIMONDE AJ, SPOONSTER E. *Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims.* Biol Psychiatry. 2000 Nov 1;48(9):940-7.
  49. YEHUDA R, BIERER LM. *Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk.* Prog Brain Res. 2008;167:121-35.
  50. SCHELLING G, BRIEGEL J, ROOZENDAAL B, STOLL C, ROTHENHAUSLER HB, KAPFHAMMER HP. *The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors.* Biol Psychiatry. 2001 Dec 15;50(12):978-85.
  51. SCHELLING G, KILGER E, ROOZENDAAL B, DE QUERVAIN DJ, BRIEGEL J, DAGGE A., ROTHENHAUSLER HB, KRAUSENECK T, NOLLERT G, KAPFHAMMER HP. *Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study.* Biol Psychiatry. 2004 Mar 15;55(6):627-33.
  52. SCHELLING G, ROOZENDAAL B, KRAUSENECK T, SCHMOELZ M, DE QD, BRIEGEL J. *Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery.* Ann N Y Acad Sci. 2006 Jul;1071:46-53.
  53. WEIS F, KILGER E, ROOZENDAAL B, DE QUERVAIN DJ, LAMM P, SCHMIDT M, SCHMÖLZ M, BRIEGEL J, SCHELLING G. *Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: A randomized study.* J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Feb;131(2):277-82.
  54. ZOHAR J, YAHALOM H, KOZLOVSKY N, CWIKEL-HAMZANY S, MATAR MA, KAPLAN Z, YEHUDA R, COHEN H. *High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies.* Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Nov;21(11):796-809.
  55. REGEHR WG, CAREY MR, BEST AR. *Activity-Dependent Regulation of Synapses by Retrograde Messengers.* Neuron. 2009 Jul 30;63(2):154-70.
  56. DE PETROCELLIS L, CASCIO MG, DI MARZO V. *The endocannabinoid system: A general view and latest additions.* Br J Pharmacol. 2004 Mar;141(5):765-74.
  57. MICALE V, DI MARZO V, SULCOVA A, WOTJAK CT, DRAGO F. *Endocannabinoid system and mood disorders: priming a target for new therapies.* Pharmacol Ther. 2013 Apr;138(1):18-37.
  58. ATSAK P, ROOZENDAAL B, CAMPOLONGO P. *Role of the endocannabinoid system in regulating glucocorticoid effects on memory for emotional experiences.* Neuroscience. 2012 Mar 1;204:104-16.
  59. HILL MN, MCEWEN BS. *Endocannabinoids: The silent partner of glucocorticoids in the synapse.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 24;106(12):4579-80.
  60. CAMPOLONGO P, ROOZENDAAL B, TREZZA V, HAUER D, SCHELLING G, MCGAUGH JL, CUOMO V. *Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 24;106(12):4888-93.
  61. KUNOS G, TAM J. *The case for peripheral CB receptor blockade in the treatment of visceral obesity and its cardiometabolic complications.* Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1423-31.
  62. HAUER D, KAUFMANN I, STREWE C, BRIEGEL I, CAMPOLONGO P, SCHELLING G. *The role of glucocorticoids, catecholamines and endocannabinoids in the development of traumatic memories and posttraumatic stress symptoms in survivors of critical illness.* Neurobiol Learn Mem. 2014 Jul;112:68-74.
  63. USUKI M, MATSUOKA Y, NISHI D, YONEMOTO N, MATSUMURA K, OTOMO Y, KIM Y, KANBA S. *Potential impact of propofol immediately after motor vehicle accident on later symptoms of posttraumatic stress disorder at 6-month follow up: A retrospective cohort study.* Crit Care. 2012 Oct 28;16(5):R196.
  64. HILL MN, MCLAUGHLIN RJ, BINGHAM B, SHRESTHA L, LEE TT, GRAY JM, VIAU V. *Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 May 18;107(20):9406-11.
  65. CHOUKER A, KAUFMANN I, KRETH S, HAUER D, FEUERRECKER M, THIEME D, VOGESER M, THIEL M, SCHELLING G. *Motion sickness, stress and the endocannabinoid system.* PLoS One. 2010 May 21;5(5):e10752.
  66. MOREIRA FA, WOTJAK CT. *Cannabinoids and anxiety.* Curr Top Behav Neurosci. 2010;2:429-50.
  67. NEUMEISTER A, NORMANDIN MD, PIETRZAK RH, PIOMELLI D, ZHENG MQ, GUJARRO-ANTON A, POTENZA MN, BAILEY CR, LIN SF, NAJAFZADEH S, ROPCHAN J, HENRY S, CORSI-TRAVALI S, CARSON RE, HUANG Y. *Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study.* Mol Psychiatry. 2013 Sep;18(9):1034-40.
  68. HAUER D, SCHELLING G, GOLA H, CAMPOLONGO P, MORATH J, ROOZENDAAL B, HAMUNI G, KARABATSIKIS A, ATSAK P, VOGESER M, KOLASSA IT. *Plasma concentrations of endocannabinoids and related primary fatty acid amides in patients with post-traumatic stress disorder.* PLoS One. 2013 May 7;8(5):e62741.
  69. KRISTAL JH, NEUMEISTER A. *Noradrenergic and Serotonergic Mechanisms in the Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder and Resilience.* Brain Res. 2009 Oct 13;1293:13-23.
  70. OLZEWSKI TM, VARRASSE JF. *The Neurobiology of PTSD: Implications for Nursing.* J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2005 Jun;43(6):40-7.
  71. MITSUSHIMA D, YAMADA K, TAKASE K, FUNABASHI T, KIMURA F. *Sex differences in the basolateral amygdala: the extracellular levels of serotonin and dopamine, and their responses to restraint stress in rats.* Eur J Neurosci. 2006 Dec;24(11):3245-54.
  72. AMATO JL, BANKSON MG, YAMAMOTO BK. *Prior Exposure to Chronic Stress and MDMA Potentiates Mesoaccumbens Dopamine Release Mediated by the 5-HT(1B) Receptor.* Neuropsychopharmacology. 2007 Apr;32(4):946-54.

73. BRUENING S, OH E, HEITZNAUER A, ESCOBAR-ALVAREZ S, WESTPHALEN RI, HEMMINGS HC JR, SINGEWALD N, SHIPPENBERG T, TOTH M. *The anxiety-like phenotype of 5-HT receptor null mice is associated with genetic background-specific perturbations in the prefrontal cortex GABA-glutamate system.* J Neurochem. 2006 Nov;99(3):892-9.
74. ANTAI-OTONG D. *The Neurobiology of Anxiety Disorders: Implications for Psychiatric Nursing Practice.* Issues Ment Health Nurs. 2000 Jan-Feb;21(1):71-89.
75. CLARK MS, NEUMAIER JF. *The 5-HT<sub>1B</sub> receptor: behavioural implications.* Psychopharmacol Bull. 2001 Autumn;35(4):170-85.
76. CORCHS F, NUTT DJ, HOOD S, BERNIK M. *Serotonin and sensitivity to trauma-related exposure in selective serotonin reuptake inhibitors-recovered posttraumatic stress disorder.* Biol Psychiatry. 2009 Jul 1;66(1):17-24.
77. SHIN LM, RAUCH SL, PITMAN RK. *Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD.* Ann N Y Acad Sci. 2006 Jul;1071:67-79.
78. MCFARLANE AC, YEHUDA R, CLARK CR. *Biologic models of traumatic memories and post-traumatic stress disorder: The role of neural networks.* Psychiatr Clin North Am. 2002 Jun;25(2):253-70, v.
79. GERACIOTI TD JR, BAKER DG, KASCKOW JW, STRAWN JR, MULCHAHEY JJ, DASHEVSKY BA, HORN PS, EKHATOR NN. *Effects of trauma-related audiovisual stimulation on cerebrospinal fluid norepinephrine and corticotropin-releasing hormone concentrations in post-traumatic stress disorder.* Psychoneuroendocrinology. 2008 May;33(4):416-24.
80. SOUTHWICK SM, DAVIS M, HORNER B, CAHILL L, MORGAN III CA, GOLD PE, BREMNER JD, CHARNEY DC. *Relationship of Enhanced Norepinephrine Activity During Memory Consolidation to Enhanced Long-Term Memory in Humans.* Am J Psychiatry. 2002 Aug;159(8):1420-2.
81. PEZZE MA, FELDON J. *Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning.* Prog Neurobiol. 2004 Dec;74(5):301-20.
82. PRESTON J. *The neurobiology of anxiety, depression, and traumatic stress.* 2003 Handout presented at J&K Seminars, Lancaster, PA.
83. GLOVER DA, POWERS MB, BERGMAN L, JASER AJ, SMITS JAJ, TELCH MJ, STUBER M. *Urinary dopamine and turn bias in traumatized women with and without PTSD symptoms.* Behav Brain Res. 2003 Sep 15;144(1-2):137-41.
84. YEHUDA R, SOUTHWICK S, GILLER EL, MA X, MASON JW. *Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans.* J Nerv Ment Dis. 1992 May;180(5):321-5.
85. HAMNER MB, DIAMOND BI. *Elevated plasma dopamine in posttraumatic stress disorder: a preliminary report.* Biol Psychiatry. 1993 Feb 15;33(4):304-6.
86. HOEXTER MQ, FADEL G, FELÍCIO AC, CALZAVARA MB, BATISTA IR, REIS MA, SHIH MC, PITMAN RK, ANDREOLI SB, MELLO MF, MARI JJ, BRESSAN RA. *Higher striatal dopamine transporter density in PTSD: an in vivo SPECT study with ((99m)Tc)TRODAT-1.* Psychopharmacology (Berl). 2012 Nov;224(2):337-45.
87. PETTY F, FULTON M, KRAMER GL, KRAM M, DAVIS LL, RUSH AJ. *Evidence for the segregation of a major gene for human plasma GABA levels.* Mol Psychiatry. 1999 Nov;4(6):587-9.
88. VAIVA G, BOSS V, DUCROCQ F, FONTAINE M, DEVOS P, BRUNET A, LAFFARGUE P, GOUEMAND M, THOMAS P. *Relationship Between Posttrauma GABA Plasma Levels and PTSD at 1-Year Follow-Up.* Am J Psychiatry. 2006 Aug;163(8):1446-8.
89. SMITH CP. *Content analysis and narrative analysis.* In: Reis HT, Judd CM, editors. *Handbook of research methods in social and personality psychology.* Cambridge: Cambridge University Press p.313-335, 2000.
90. EGEROD I, CHRISTENSEN D. *Analysis of patient diaries in Danish ICUs: a narrative approach.* Intensive Crit Care Nurs. 2009 Oct;25(5):268-77.
91. WALD J, TAYLOR S. *Interoceptive Exposure Therapy combined with trauma-related Exposure Therapy for post-traumatic stress disorder: a case report.* Cogn Behav Ther. 2005;34(1):34-40.
92. RATRAY JE, JOHNSTON M, WILDSMITH JAW. *Predictors of emotional outcomes of intensive care.* Anaesthesia. 2005 Nov;60(11):1085-92.
93. PERIS A, BONIZZOLI M, IOZZELLI D, MIGLIACCIO ML, ZAGLI G, BACCHERETI A, DEBOLINI M, VANNINI E, SOLARO M, BALZI I, BENDONI E, BACCHI I, TREVISAN M, GIOVANNINI V, BELLONI L. *Early intra-intensive care unit psychological intervention promotes recovery from post traumatic stress disorders, anxiety and depression symptoms in critically ill patients.* Crit Care. 2011;15(1):R41.
94. JACOBS GD. *The physiology of mind-body interactions: the stress response and the relaxation response.* J Altern Complement Med. 2001;7 Suppl 1:S83-92.
95. FRIESNER SA, CURRY DM, MODDEMAN GR. *Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation exercise with opioids and opioids alone.* Heart Lung. 2006 Jul-Aug;35(4):269-76.
96. FRAZIER SK, MOSER DK, DALEY LK, MCKINLEY S, RIEGEL B, GARVIN BJ, AN K. *Critical care nurses' beliefs about and reported management of anxiety.* Am J Crit Care. 2003 Jan;12(1):19-27.
97. GOINES L, HAGLER L. *Noise pollution: a modern plague.* South Med J. 2007 Mar;100(3):287-94.
98. XIE H, KANG J, MILLS GH. *Clinical Review: The impact of noise on patients sleep and the effectiveness of noise reduction strategies in intensive care units.* Crit Care. 2009;13(2):208.
99. JOHANSSON L, BERGBOM I, WAYE KP, RYHERD, E, LINDAHL B. *The sound environment in an ICU patient room. A content analysis of sound levels and patient experiences.* Intensive Crit Care Nurs. 2012 Oct;28(5):269-79.
100. MELLMAN TA, BUSTAMANTE V, FINS AI, PIGEON WR, NOLAN B. *REM sleep and the early development of posttraumatic stress disorder.* Am J Psychiatry. 2002 Oct;159(10):1696-701.