

Biomarkers, a Diagnostic Tool for Post-Traumatic Stress Disorder; Promising Horizons in Neuroscience Research

Eftekhari A. ¹ MSc, Bakhtiari M. ^{*1} PhD

¹ Department of Clinical Psychology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a heterogeneous disorder that affects people at risk for trauma. Although its diagnostic features have been reclassified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5 (DSM-5), the disorder is characterized by excessive and unwanted trauma reminders as well as the avoidance of trauma reminders. Cognitive patterns and negative moods of this heterogeneity indicate multiple neurological mechanisms in the context of PTSD. Research over the past few decades has shown several potential ways to identify diagnostic biomarkers for PTSD. These include monoadrenergic transmission systems, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), metabolic, hormonal pathways, inflammatory mechanisms, psychophysiological reactions, and cerebral neural circuits. The present study presents the research literature concerning the most promising biomarkers in diagnosing PTSD with special emphasis on the interaction between neurological effects on disease risk and progression of symptoms. Such biomarkers are likely to be identified by multidimensional models derived from comprehensive descriptions of molecular, neurological, behavioral, and clinical phenotypes.

Conclusion: Post-traumatic stress disorder biomarkers can provide promising horizons for early diagnosis and treatment of the disorder and provide clinicians with tools to make more accurate diagnoses of the disorder. Also, the existing research literature in this field can serve the biological contexts related to PTSD symptoms and future studies' goals.

Keywords

Neuroscience [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009488>]

Biomarkers [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015415>]

Diagnosis [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68003933>]

Post-Traumatic Stress Disorder [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68013313>]

*Corresponding Author

Tel: +98 (21) 23031548

Fax: +98 (21) 23031548

Postal Address: Department of Clinical Psychology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

Postal code: 1985717443

Maryam_bakhtiyari@sbmu.ac.ir

Received: November 21, 2020

Accepted: March 1, 2021

ePublished: March 7, 2021

نشانه‌های زیستی، ابزار تشخیصی اختلال استرس پس از سانحه؛ افق‌های امیدوارکننده تحقیقات علوم اعصاب

آسیه افتخاری MSc

گروه روان‌شناسی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

مریم بختیاری* PhD

گروه روان‌شناسی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) نوعی اختلال ناهمگون است که افراد در معرض تروما را تحت تاثیر قرار می‌دهد. اگرچه ویژگی‌های تشخیصی آن در کتابچه راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی، نسخه پنجم مجدداً طبقه‌بندی شده است، اما این اختلال با یادآوری‌های بیش از حد و ناخواسته از تروما، همچنین اجتناب از یادآوری‌های تروما مشخص می‌شود. الگوهای شناختی و خلق‌و‌خوی منفی این اختلال و ناهمگونی علایم آن در افراد مختلف حاکی از وجود مکانیزم‌های متعدد مغز و اعصاب در زمینه PTSD است. تحقیقات طی چند دهه گذشته، چندین راه بالقوه برای شناسایی نشانه‌های زیستی تشخیصی برای PTSD نشان داده است. این موارد شامل سیستم‌های انتقال‌دهنده منوآدرنژیک، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، مسیرهای هورمونی متابولیک، مکانیزم‌های التهابی، واکنش‌های سایکوفیزیولوژی و مدارهای عصبی-مغزی است. بررسی حاضر، ادبیات پژوهشی را با توجه به امیدوارکننده‌ترین نشانه‌های زیستی در تشخیص PTSD با تاکید ویژه بر تعامل بین تاثیرات عصبی بر خطر بیماری و پیشرفت علایم ارائه می‌دهد. چنین نشانه‌های زیستی به احتمال زیاد توسط مدل‌های چندبعدی حاصل از توضیحات جامع فنوتیپ‌های مولکولی، عصبی، رفتاری و بالینی شناسایی می‌شوند.

نتیجه‌گیری: بیومارکرهای تشخیص اختلال استرس پس از سانحه می‌تواند افق‌های امیدوارکننده‌ای برای تشخیص و درمان به موقع این اختلال فراهم کند و ابزارهایی برای بالینگران فراهم کند تا تشخیص‌های دقیق‌تری روی این اختلال هزارچهره بگذارند. همچنین ادبیات پژوهشی موجود در این زمینه می‌تواند در کنار علایم PTSD به بسترهای بیولوژیکی مرتبط و اهداف مطالعات آینده خدمت کند.

کلیدواژه‌ها: نوروساینس، نشانه‌های زیستی، تشخیص، اختلال استرس پس از سانحه

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۹/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۱۱

*نویسنده مسئول: Maryam_bakhtiyari@sbmu.ac.ir

مقدمه

اختلال استرس پس از سانحه (Posttraumatic stress disorder; PTSD) نوعی اختلال روانی است که پس از یک رویداد روانی آسیب‌زا در زندگی بروز می‌کند و آسیب‌پذیری فرد را در برابر پیامدهای روانی منفی افزایش می‌دهد^[1]. PTSD نوعی اختلال ناهمگن است، یعنی علایم اغلب در حوزه‌های مختلفی وجود دارند و این حوزه‌ها شامل تجربه مجدد، اجتناب/بی‌حسی و علایم برانگیختگی بیش از حد می‌شود^[2]. امروزه با وجودی که پژوهش‌های گسترده‌ای با موفقیت در مورد ریسک‌فاکتورهای

روانی، ژنتیکی و بیولوژیکی مرتبط با PTSD در بازماندگان تروما انجام شده است، ولی شناسایی بیومارکرهای تشخیصی مستقل برای PTSD همچنان ناشناخته باقی مانده است^[3-5]. عدم وجود نشانه‌های زیستی تشخیصی برای PTSD به دلیل عدم مطالعات دقیق در مورد آنها نیست؛ بلکه بیشتر به دلیل پیچیدگی PTSD و مجموعه قوانین پیچیده‌ای است که در طبقه‌بندی پنجم کتابچه راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی نسخه پنجم (DSM-5) در مورد این بیماری وجود دارد^[6]. علاوه بر این، PTSD با اختلالات روانی مهم (افسردگی عمده^[7-9]، سوء مصرف مواد و الک^[10, 11]، اختلالات اضطرابی^[12-14] و خودکشی^[15, 16]) و اختلالات طبی (دیابت^[17, 18] و بیماری قلبی-عروقی^[19]) همراه است که می‌تواند جست‌وجو برای نشانه‌های زیستی تشخیصی را مبهم کند. با توجه به اینکه معیارهای DSM مبتنی بر شاخص‌های بیولوژیک این اختلال نیست، تحقیقات در مورد PTSD می‌تواند از رویکرد جدید تشخیص سلامت روان با استفاده از معیارهای دامنه تحقیق (Research Domain Criteria; RDoC) بهره‌مند شود که یکی از این اصول، رویکرد ابعادی است^[20]. رویکرد ابعادی، تجزیه و تحلیل معیارها و علایم عصب‌شناسی، به جای طبقه‌بندی تشخیصی است. نشانه‌های زیستی قلمدادشده در پژوهش حاضر، نشان‌دهنده ادبیات پژوهشی موجود در این زمینه هستند، اما همچنین می‌تواند در کنار علایم PTSD به بسترهای بیولوژیکی مرتبط و اهداف مطالعات آینده خدمت کند.

ناهمگونی گسترده ذاتی در ظهور علایم PTSD باعث می‌شود که یک نشانه‌گر تجاری معتبر برای PTSD وجود نداشته باشد^[21, 22]. با این حال، فنوتیپ جامع بیولوژیک عوامل مرتبط با PTSD می‌تواند یک مدل تشخیصی نسبی باشد که با آن بتوان در آینده PTSD را تشخیص داد. در این پژوهش، چندین نشانه‌گر زیستی مرتبط با علایم و آسیب‌پذیری PTSD برجسته خواهد شد، علاوه بر اینکه، تاکید می‌شود که چگونه باید عوامل فردی از جمله بیماری‌های همراه و جنسیت فرد، مورد بررسی قرار گیرد؛ زیرا می‌تواند به‌طور عمیق، بر بیولوژی فرد تاثیر بگذارند و از این طریق بر جست‌وجو برای نشانه‌های واقعی تاثیر بگذارند. همچنین روی مونوآمین‌ها، نورواندوکرین، سیستم التهابی، ژنتیک و اپی‌ژنتیک، سیستم روانی فیزیولوژیکی، نوروانتومیک، فنوتیپ‌های مرتبط با PTSD برای نشان‌دادن اثربخشی بالقوه استفاده از داده‌های فنوتیپی چندبعدی برای توصیف پروفایل‌های این اختلال تاکید شد.

سیستم‌های مونوآمین موثر در PTSD

اختلال استرس پس از سانحه با افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک مشخص می‌شود که همراه با ترشح مقادیر زیاد کاتکول‌آمین است^[23-25]. سطح اداری و مرکزی نوراپی‌نفرین (NE) در افراد مبتلا به PTSD^[26] و در قربانیان کودک‌آزاری

افزایش یافته است [27]. بررسی بازماندگان تصادفات وسایل نقلیه موتوری، نشان می‌دهد که سطح ادرار NE با افزایش ابتلا به PTSD یک ماه پس از تروما همراه بود [28]. سطح پلاسمایی [29] و نخاعی قشری NE [30] نیز در پاسخ به محرک‌های تهدیدآمیز در PTSD بالا می‌رود [31]. شواهد اخیر نشان می‌دهد که این افزایش NE در PTSD به دلیل کمبود سطح انتقال‌دهنده NE در لوکوس سرلئوس مغز است. همچنین نتایج مطالعات، افزایش اندازه و بیش‌فعالی لوکوس سرلئوس را نشان داده‌اند تا بتواند این کمبود NE را با افزایش فعالیت جبران کند [32]. در مجموع در پژوهش‌های گوناگون این سؤال مطرح است که فرد پیش از ابتلا به PTSD دارای مقادیر بیشتری از NE به دلیل ترشح زیاد آن و بیش‌فعالی مراکز مغز داراست یا پس از ابتلا به این اختلال، دچار این افزایش سطح NE محیطی و مرکزی می‌شود. همچنین این سؤال مطرح است که اثرات فیزیولوژیکی طولانی پس از ضربه باعث حساسیت بیش از حد گیرنده‌ها نسبت به NE می‌شود یا این حساسیت می‌شود [33]. از سوی دیگر PTSD با کاهش بیان گیرنده‌های $\alpha 2$ آدرنرژیک محیطی همراه است [34]. علاوه بر این، تسهیل ترشح NE از طریق مهار گیرنده‌های $\alpha 2$ آدرنرژیک پیش‌سیناپسی با آنتاگونیستی مانند یوهیمبین، می‌تواند حملات پنیک ایجاد کند و علائم مربوط به اضطراب و تروما را در افراد مبتلا به PTSD افزایش دهد [35, 36]. با این حال، افزایش کاتکول‌آمین‌ها، همزمان با حملات هراس و دیگر سایکوپاتولوژی‌های مرتبط با ترس نشان می‌دهد که افزایش فعال‌سازی سمپاتیک یک بیومارکر ویژه در PTSD نیست، بلکه یک ویژگی عصبی رایج مشترک در اختلالات ترس و اضطراب است [37].

تغییرات در سیستم سروتونرژیک نیز در پاتوفیزیولوژی PTSD نقش دارد. افرادی که مبتلا به PTSD هستند، کاهش سطح اتصال پاروکستین را نشان می‌دهند و سطوح انتقال‌دهنده سروتونین (5-HTT) ضعیف شده و در بروز علائم برانگیختگی و اجتناب دخیل هستند [38]. از سوی دیگر این کاهش پاروکستین باعث اختلالات خواب در این بیماران می‌شود؛ از این‌رو، یکی از داروهایی که در این بیماران استفاده می‌شود، پاروکستین است [39]. شواهد تجربی نشان داده‌اند که بیان انتقال‌دهنده سروتونین در آمیگدال بیماران PTSD ضعیف است و تضعیف این انتقال‌دهنده به‌طور قابل توجهی با علائم اضطراب و افسردگی بیشتر همراه است [40]. سطح گیرنده 5-HT1A در ساقه مغز و پیش‌مغز افراد مبتلا به PTSD بالاتر است [41]، مشابه آنچه در افسردگی شرح داده شده است [42]. به همین ترتیب، کاهش در گیرنده‌های مرکزی 5-HT1B در افراد در معرض تروما با افزایش PTSD و علائم افسردگی همراه است [43]. روی هم رفته، این داده‌ها نشان می‌دهد که تغییرات در سیستم سروتونرژیک می‌تواند مارکر تشخیصی برای علائم افسردگی در PTSD باشد [41]. اثر مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (Selective

نشانگرهای زیستی نورآندوکراین PTSD

اختلال در تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) در PTSD وجود دارد و به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است [48, 49]. شواهد نشان می‌دهند که افراد مبتلا به PTSD سطح کورتیزول پایه کمتری دارند [50] و پایین‌بودن سطح کورتیزول در بازماندگان تروما با افزایش خطر ابتلا به PTSD پس از قرارگرفتن در معرض تروما همراه است [51, 52]. با این حال، یافته‌ها در مورد سطح پایه کورتیزول پیچیده شده است و متاآنالیزها نشان داده‌اند که تفاوت معناداری میان کورتیزول افراد PTSD و گروه کنترل وجود ندارد. همچنین نتایج دیگری پیرامون پاسخ کورتیزول به عوامل استرس‌زای حاد شناختی وجود دارد، این گزارش‌ها افزایش یا عدم تفاوت در پاسخ کورتیزول به یک عامل استرس‌زا را نشان می‌دهد [53, 54]. این تفاوت در گزارشات پژوهش‌ها به دلیل تفاوت‌های روش‌های نمونه‌گیری، ریتم روزانه ترشح کورتیزول و تحلیل‌های متفاوتی است که از تاثیر جنسیت بر فعالیت HPA صرف نظر کرده‌اند [55].

یک روش امیدوارکننده‌تر به‌جای تمرکز بر کورتیزول پایه، اندازه‌گیری واکنش کورتیزول به یک تروما است. واکنش‌پذیری زیاد کورتیزول در معرض استرس حاد با افزایش خطر احتمالی ابتلا به PTSD همراه است [56]. سطح پایین کورتیزول در PTSD با افزایش مهار بازخورد منفی گلوکوکورتیکوئید (GR) محور HPA همراه است که باعث افزایش سرکوب سطح کورتیزول در آزمایش سرکوب دگزامتازون می‌شود [57]. این بازخورد منفی افزایش‌یافته HPA در PTSD همزمان است با: (۱) افزایش سطح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین محیطی و مرکزی (CRH) [58, 59]؛ (۲) سطح بالای گیرنده GR [60]؛ (۳) افزایش حساسیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی [61] و (۴) کاهش سطح FKBP5 [62] که یکی از انواع GR است که مانع اتصال لیگاند و انتقال‌دهنده هسته‌ای از GRها می‌شود. یک مطالعه نشان می‌دهد که سطح GR افزایش‌یافته و سطح mRNA کاهش‌یافته FKBP5 با افزایش خطر ابتلا به PTSD به‌دنبال تروما همراه است [63].

در حالی که پژوهش‌های گسترده به نشانگرهای زیستی مبتنی بر HPA در PTSD اشاره کرده است، واضح است که عوامل عصب‌شناختی دیگری بر آسیب‌پذیری و علائم PTSD تاثیر می‌گذارند. به‌عنوان مثال، چرخه قاعدگی [64, 65] و بارداری [66] بر تظاهر علائم PTSD و سایکوپاتولوژی در زنان تاثیر می‌گذارند، زیرا هورمون‌های استروئیدی تخمدان تعدیل‌کننده‌های مهم حساسیت

استرادیول، NPY روی کورتیزول) در تنظیم محور HPA احتمالاً توانایی ما را در توصیف بیشتر PTSD گسترش می‌دهد و ممکن است که در توصیف پروفایل‌های بیولوژیکی PTSD مفید باشد (شکل ۱). به‌عنوان مثال، علایم اجتناب در سربازان مرد دارای علایم PTSD ممکن است که مربوط به سطح آرتزین وازوپرسین (AVP) باشد^[84] و به همین ترتیب، ممکن است به‌عنوان یک نشانگر برای افزایش پرخاشگری در مردان PTSD باشد^[85]

نشانگرهای زیستی-التهابی در PTSD

همبودی زیاد بین PTSD، بیماری‌های جسمی-التهابی^[86]، بیماری‌های قلبی-عروقی^[87] و بیماری متابولیک^[88] منجر به بررسی رابطه بین نشانگرهای التهابی و علایم PTSD شده است. سیتوکین‌های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین IL-6^[89] IL-1 β ^[90] و IL-2^[91] سطح محیطی نشانگرهای التهابی در افراد مبتلا به PTSD بالا می‌رود و با علایم PTSD ارتباط مثبت دارد^[92, 93]. سطح پروتئین واکنشی C (C-reactive protein; CRP) نیز در افراد مبتلا به PTSD افزایش یافته است^[94, 95]. افزایش سطح CRP باعث تشدید علایم PTSD شده و مهارگوش به زنگی (Fear-potentiated startle; FPS) در حضور یک سیگنال ایمن را مختل می‌کند^[96]. این فاکتور یک نشانگر زیستی روان‌شناختی برای PTSD است^[96].

علاوه بر این، افراد مبتلا به PTSD، افزایش حساسیت سلول ایمنی را نسبت به GRها نشان می‌دهند که منجر به افزایش التهاب می‌شود^[97]. فعالیت آنزیم لیزوزیم نسبت به دگزامتازون در افراد PTSD بیشتر است^[50] و این موضوع نشان می‌دهد که راندمان ایمنی ذاتی در افراد مبتلا به PTSD بیشتر است. افزایش حساسیت مونوسیت‌ها به GRها در افراد مبتلا به PTSD نیز همزمان با هیپوکورتیزولمی است و می‌تواند منجر به افزایش تولید سایتوکین‌ها شود^[98]. فاکتور هسته‌ای (NF- κ B)، وظیفه فعال‌سازی سیتوکین‌ها را برعهده دارد^[99] و با قرارگرفتن در معرض استرس روانی-اجتماعی و همچنین فعالیت نورآدرنژیک فعال می‌شود^[100] و بنابراین ممکن است که نسبت به تغییرات سیستم ایمنی پس از قرارگرفتن در معرض تروما، حساس باشد. افراد مبتلا به PTSD افزایش بیان NF- κ B^[101] و فعالیت NF- κ B را نشان می‌دهند^[96].

به‌طور کلی، داده‌های مقطعی که PTSD را به یک حالت التهابی متصل می‌کنند، بیشتر، از این عقیده ناشی می‌شود که PTSD با التهاب مزمن در ارتباط است و نشان می‌دهند که کاهش التهاب، ممکن است به‌عنوان یک هدف درمانی در دسترس برای کاهش علایم PTSD باشد. با این حال، افزایش التهاب یک ویژگی بارز افسردگی^[102] و سایر پیامدهای بهداشتی منفی است که با PTSD همراه است^[86, 103]، استفاده از عوامل ایمنی به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی برای PTSD به شکل اختصاصی را پیچیده می‌کنند. از سوی دیگر عواملی مانند جنسیت نیز باید در بررسی‌ها

نسبت به PTSD و بروز علایم هستند^[64]. در واقع، سطح پایین استرادیول با PTSD و سطح بالایی از پلی‌پپتید فعال‌کننده سیکلاز آدنیلات هیپوفیز (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide; PACAP) که یک پپتید دخیل در رفتار و فیزیولوژی ناشی از استرس است، مرتبط است. علاوه بر این، در زنان مبتلا به PTSD، سطح مرکزی آنزیولیتیک نورواکتیو آلوپراژانولون استروئیدی که یک تعدیل‌کننده قوی مهار گابارژیک است، کاهش یافته است^[67]. همچنین سطح پایین تستوسترون در مردان با افزایش خطر ابتلا به PTSD همراه است^[68-71]. این داده‌ها، همراه با مطالعات اپیدمیولوژیک، نشان می‌دهند که داشتن جنسیت مؤنث، یک عامل خطر برای ابتلا به این اختلال و لذا افزایش‌دهنده نیاز به درک بهتر تاثیر هورمون‌های استروئیدی غدد جنسی در مردان و زنان مبتلا به PTSD است.

راهی دیگر برای تبیین فیزیولوژیک این اختلال و نشانگرهای زیستی آن، نحوه بیان ژن و تنظیم هورمون‌های متابولیک در افراد مبتلا به PTSD است. نوروپپتید Y (NPY) یک انتقال‌دهنده عصبی پپتید اورکسیژنیک است که از طریق آنتاگونیسم CRH و سیستم‌های نورآدرنژیک خواص ضداضرابی نشان می‌دهد. قرارگرفتن در معرض تروما^[72] و ایجاد علایم PTSD^[73] با کاهش سطح محیطی NPY همراه است و برعکس، تاب‌آوری در برابر تروما با افزایش سطح NPY همراه است^[74, 75]. گرلین (Ghrelin)، پپتید اورکسیژنیک دیگر ترشح‌شده از معده است که اثرات تقویت‌کننده ترس را در جوندگان نشان می‌دهد^[76] و می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر قرارگرفتن در معرض تروما و PTSD عمل کند. در مطالعات دیگری افرادی که مبتلا به PTSD هستند، یک واکنش هیپرانسولینمیک به آزمایش گلوکز خوراکی نشان داده‌اند^[77]. در نهایت در PTSD سطح اندوکابینوئید محیطی^[78] کاهش می‌یابد و گیرنده‌های CB1 کانابینوئید مرکزی^[79] افزایش می‌یابند. به‌طور خلاصه می‌توان گفت که پیشرفت قابل توجهی در شناسایی و توصیف آشفته‌گی‌های عصبی و غدد درون‌ریز وابسته به PTSD حاصل شده است. اکثر این عوامل عصبی و غدد درون‌ریز در ایجادکردن انزوا در جمعیت آسیب‌دیده دارای علایم PTSD مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. همچنین پروفایل‌های عصبی چندسطحی PTSD برای تغییرات موازی عصبی و دندروژنیولوژیکی مرتبط با تروما و تعامل آنها با یکدیگر در رابطه با قرارگرفتن در معرض استرس یا تاب‌آوری دارای اهمیت زیادی است. به‌عنوان مثال، افزایش در دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) و دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEAS) با تظاهر علایم PTSD مرتبط بوده است، اما همچنین با کاهش سطح علایم عاطفی و شدت PTSD همراه است^[80, 81]. بنابراین، پیشنهاد شده است که نسبت به هورمون‌های آدرنال به کورتیزول ممکن است برای تاب‌آوری در برابر استرس و بهبودی از PTSD مهم باشد^[82, 83]. علاوه بر این، روشن‌شدن تعامل پیچیده‌ای از عوامل عصبی و غدد درون‌ریز (به‌عنوان مثال اثرات آلوپراژانولون،

که اندازه‌گیری قوی‌تر و کنترل‌شده‌تر از داده‌های زیستی روان‌شناختی ممکن است که لازم باشد^[112]. در واقع، تغییرات HR و SC در پاسخ به یک چالش بارها با تشخیص PTSD همراه شده است^[111-114].

پاسخ‌های اغراق‌آمیز به محرک (صدای بلند) یا همان بیش‌برانگیختگی که یکی از علامت‌های تشخیص PTSD در DSM است که به‌راحتی توسط ابزارهای سایکوفیزیولوژی ارزیابی می‌شود، افزایش واکنش‌پذیری HR، SC و EMG نسبت به صدای بلند، بیماران دارای PTSD را از سایرین با دقت کافی متمایز می‌کند^[115]. به‌نظر نمی‌رسد که واکنش HR افزایش‌یافته به صدای بلند از قبل وجود داشته باشد، بلکه با پیشرفت PTSD و ابتلا به آن ایجاد می‌شود^[116, 117]. در حالی که به‌نظر می‌رسد که افزایش واکنش HR در برابر صدای بلند یک نشانگر اکتسابی است، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش واکنش SC نسبت به صدای بلند، یک ریسک‌فاکتور پیش از تروما برای PTSD است^[118, 119]. برانگیختگی اغراق‌آمیز می‌تواند به شکل اختلال خواب که اغلب در PTSD وجود دارد، مشاهده شود. با این حال مارکربودن تشخیصی این اختلالات هنوز تایید نشده است^[120, 121].

به‌منظور بررسی بیشتر بیش‌برانگیختگی پس از تروما، پیتمن و همکاران^[122] یک روش تصویری را که در ابتدا برای مطالعه فویا ایجاد شده بود، برای PTSD استفاده کردند^[123]. در این روش، داده‌های سایکوفیزیولوژی در هنگام گوش‌دادن به اسکرپیتی از واقعه آسیب‌زای واقعی ضبط می‌شود. این روش با جمعیت زیادی از افراد PTSD از جمله چندین جمعیت جنگ‌زده^[124-126] و جمعیت غیرنظامی به‌شدت آسیب‌دیده در اثر جنگ استفاده شده است^[127]. در تمام بازماندگان تروما، بیماران مبتلا به PTSD نسبت به بازماندگان ترومای غیر PTSD، پاسخ HR و SC قوی‌تری نسبت به اسکرپیت‌ها نشان می‌دهند. در مطالعات با استفاده از تصاویر مبتنی بر اسکرپیت، SC به‌عنوان حساس‌ترین ابزار اندازه‌گیری بیش‌برانگیختگی در PTSD شناخته شد. در سال ۱۹۹۸، کین و همکاران^[128] نتایج بزرگ‌ترین مطالعه (مطالعه چندجانبه سربازان جنگ ویتنام) را منتشر کردند، تا به بررسی ابزارهای سایکوفیزیولوژی در تشخیص PTSD بپردازند. در این مطالعه از تصاویر مبتنی بر فیلمنامه به همراه ابزارهای سایکوفیزیولوژی استفاده شده است. در حالی که در این مطالعه ارتباط کاملی بین تشخیص PTSD مبتنی بر مصاحبه و واکنش سایکوفیزیولوژی پیدا نشد، ولی آنها نتیجه گرفتند که داده‌های سایکوفیزیولوژی، ارزیابی مفید و عینی برای این اختلال را ارائه می‌دهند. تجزیه‌وتحلیل مجدد اخیر داده‌های تصاویر مبتنی بر اسکرپیت جمع‌آوری‌شده در دهه ۱۹۹۰، اختصاصی‌بودن را برای PTSD نشان داده است (یعنی ۹۰٪ افراد بدون PTSD به‌طور صحیح طبقه‌بندی شده‌اند)^[129] و همبستگی بالایی با پریشانی ذهنی^[130] وجود داشت، اما حساسیت به تشخیص PTSD تقریباً

از نشانگرهای ایمونولوژیک در نظر گرفته شود، زیرا تفاوت‌های جنسی واضحی در عملکرد سیستم ایمنی و خطر عفونت وجود دارد^[104]. سرانجام، هنوز مشخص نیست که آیا التهاب افزایش‌یافته در نتیجه قرارگرفتن در معرض تروما و PTSD است، یا اینکه یک حالت التهابی پایه‌ای وجود دارد که آسیب‌پذیری فرد را به PTSD پس از قرارگرفتن در معرض تروما افزایش می‌دهد. به همین ترتیب، التهاب پایه ممکن است به‌عنوان نشانگر آسیب‌پذیری به PTSD عمل کند، به‌عنوان مثال شواهد اخیر در یک مطالعه نشان می‌دهد که سطح پایه CRP به‌طور قابل توجهی ابتلا به PTSD را پیش‌بینی می‌کند^[105].

نشانگرهای زیستی-ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی PTSD

مکان‌های ژنتیکی میان ژن‌ها که برای تنظیم نورآندوکراین محور HPA و رفتارهای عاطفی مهم هستند و با افزایش خطر ابتلا به PTSD مرتبط هستند^[5]. با این وجود، این مکان‌های ژنتیکی با سایر شرایط روان‌پزشکی نیز مرتبط بوده‌اند و این موضوع نشان می‌دهد که این ژن‌های چندشکلی مختص PTSD نیستند، بلکه ممکن است به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای آسیب شناختی-روانی ناشی از استرس به‌طور کلی یا علایم زمینه‌ای آن، مناسب باشند. مطالعات نشان داده‌اند که ناحیه پلی‌مورفیسم مرتبط با ژن ناقل سروتونین (5-HTTLPR) با قرارگرفتن در معرض ضربه فعال می‌شود و خطر ابتلا به PTSD را افزایش می‌دهد^[106]. با این حال، دانش کمی در مورد اثرات متقابل ژن‌ها در خوشه‌های تشخیصی علایم PTSD وجود دارد. چندین بررسی ژنتیکی اخیر در مورد PTSD^[107, 108] و اختلالات همراه با آن انجام شده است و جایگاه‌های ژنی متفاوتی برای استعداد ابتلا به این اختلال معرفی شده است^[49, 109]. داده‌ها در این زمینه رو به افزایش و تکمیل شدن است.

نشانگرهای زیستی-روانی فیزیولوژیکی PTSD

علامت بیش‌برانگیختگی که جزو علایم طولانی و مشخصه PTSD است، می‌تواند به‌شدت تحت تاثیر پاسخ خودمختار فرد به‌دنبال آسیب قرار بگیرد. خروجی سیستم عصبی اتونوم را می‌توان به‌طور غیرتهاجمی از طریق ارزیابی‌های ضربان قلب (HR)، فشار خون (BP)، هدایت پوست (SC)، میزان تنفس (RR)، انقباضات عضلات با استفاده از الکترومیوگرافی (EMG) و دمای بدن مورد بررسی قرار داد. با این حال، استفاده از این اقدامات زیستی-روانی به‌عنوان نشانگرهای زیستی PTSD ممکن است به زمان بیشتر و بستر جمع‌آوری آنها نیاز داشته باشد. از سوی دیگر در مورد این نشانگرها مطالعات ضد و نقیضی وجود دارد. در حالی که برخی گزارش‌ها حاکی از آن است که میزان افزایش سرعت ضربان قلب بلافاصله پس از قرارگرفتن در معرض تروما، پیش‌بینی‌کننده پیشرفت PTSD بعدی است، اما برخی دیگر از مطالعات نشان می‌دهند که این‌گونه نیست^[110, 111]. این یافته‌ها نشان می‌دهند

اختصاصی نشان داده که قشر سینگولای قدامی (ACC) در بیماران PTSD نسبت به گروه کنترل فعالیت کمتری دارد. تأثیری که در سایر اختلالات اضطرابی یافت نشده است [114].

مطالعات عصبی با استفاده از پارادایم‌های شرطی‌شدن ترس نشان می‌دهد که ایجاد ترس و ازبین‌رفتن ترس قشر پیش‌پیشانی (PFC)، به‌ویژه ناحیه شکمی میانی (vmPFC) را فعال می‌کند. همچنین vmPFC از نظر شکل و اندازه در بیماران مبتلا به PTSD متفاوت است [140]. تا به امروز، یکی از یافته‌های تکرارشونده عصبی در PTSD، کاهش حجم هیپوکامپ است [141]. مطالعات اولیه در مورد دوقلوهایی که یکی از آنها فقط در معرض تروما قرار گرفته بودند، نشان داد که حجم هیپوکامپ کوچک‌تر احتمال آسیب‌پذیری فردی به PTSD را افزایش می‌دهد [142]، با این حال، مطالعه دیگری نشان داده که کاهش حجم هیپوکامپ با قرارگرفتن در معرض تروما [143] ایجاد شده است. سرانجام، روش‌هایی که از تکنیک‌های تصویربرداری با وضوح بالاتر استفاده می‌کنند، نشان می‌دهد که کاهش حجم در قسمت‌های خاص هیپوکامپ، مانند منطقه کورنومانیس ۳ (CA3) و ژایروس دندانی، با علائم PTSD همراه است [144]. شکل ۱ خلاصه‌ای نشانگرهای زیستی موثر در PTSD را نشان داد.

تا به امروز، مجموعه‌ای از نشانگرهای زیستی در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به PTSD و پیشرفت علائم در حوزه‌های مختلف بیولوژیکی، تغییرات و تفاوت‌های موجود در سیستم‌های اعصاب، نورواندوکرینولوژی، التهاب، ژنومیک، سایکوفیزیولوژی و نورواناتومی مشخص شده است. با این حال، ناهمگونی ذاتی در تظاهر علائم PTSD و همراهی مشترک با سایر شرایط روان‌پزشکی و عمومی پزشکی، هنگامی که به‌عنوان یک طبقه‌بندی تشخیصی در نظر گرفته می‌شوند، موانع بزرگی را در شناسایی نشانگرهای زیستی معتبر مخصوص PTSD نشان می‌دهند [21, 22]. در واقع، احتمال معرفی یک نشانگر بیولوژیکی خاص به‌عنوان علائم متنوع در فرد دارای PTSD بسیار ناچیز است [56]. درعوض، محتاطانه‌تر این است که مطالعات آینده یک پروفایل فنوتیپی بیولوژیکی و روانی با ابعاد مختلف در افراد مبتلا به PTSD ایجاد کند: (۱) نشانگرهای زیستی را برای خوشه‌های خاص علائم در نظر گرفته شود. (۲) با تکنیک‌های آماری پیچیده‌تر از پروفایل‌های بیولوژیکی گسترده از PTSD پرده‌برداری شود [145]. از سوی دیگر علائم بیولوژیکی پاسخ ترس علاوه بر PTSD، به سایر اختلالات مرتبط با ترس مانند فوبیا نیز مرتبط است. به‌طور مشابه، کمبود فعالیت پیشانی می‌تواند با علائم PTSD و همچنین اعتیاد همراه باشد و می‌تواند مبنای مشترک برای اختلالات همراه باشد.

برای شروع جمع‌آوری فنوتیپ‌های جامع لازم برای چنین تحلیل‌هایی، باید اهمیت مطالعه تعامل بین عوامل بیولوژیکی (به‌عنوان مثال، سلولی، مولکولی، ژنتیکی، انتقال‌دهنده عصبی، غدد درون‌ریز شکل ۱) مورد تأکید قرار گیرد. برجسته‌ترین آنها به فیزیولوژی و رفتارهای اساسی فنوتیپ‌های بیولوژیکی پیچیده در

۶۰٪ باقی مانده است [129]. به‌نظر می‌رسد که صرفاً در مورد ترومای اتوبیوگرافیک، تأثیرات مشابه تصاویر اسکرپیت‌محور در افزایش برانگیختگی فیزیولوژیکی نقش دارد [130]. اخیراً پیشرفت‌های فناوری، فرصتی را برای استفاده از شاخص‌های فیزیولوژیکی فراهم کرده است که به‌راحتی در اکثر مکان‌های بالینی قابل دستیابی هستند و در تشخیص و ارزیابی درمان PTSD می‌توانند سودمند باشند. این روش‌ها با استفاده از تکنیک‌های واقعیت مجازی برای تهیه تصاویر مربوط به تروما و ضبط پاسخ‌های زیستی-روان‌شناختی در ردیابی نتایج درمانی کاربرد دارد [131].

یافته‌های پژوهشی از این مفهوم پشتیبانی می‌کند که علت‌شناسی و نگهداری علائم مربوط به ترس در اختلال PTSD را می‌توان طبق اصول شرطی‌شدن ترس توصیف کرد [132, 133]. با توجه به غنای ادبیات پژوهشی در این زمینه، زیربناهای عصبی شرطی‌شدن به‌خوبی درک شده است و تحقیقات در مورد PTSD می‌تواند از این یافته‌ها استفاده کند [134]. شرطی‌شدن ترس بر اساس یک مدل ساده شرطی‌شدن پاولفی است که در آن یک محرک شرطی خنثی (CS) به‌عنوان مثال یک نور با یک محرک غیرقابل پیش‌بینی غیرمترقبه (به‌عنوان مثال، شوک الکتریکی) همایند می‌شود. پس از چندین بار همایندی، یک مجموعه به‌گونه‌ای تشکیل می‌شود که CS به‌تنهایی پاسخ شرطی (CR) مانند ترس را ایجاد می‌کند. پس از اینکه شرطی‌شدن نسبت به محرک ایجاد شد، باید به‌مرور توانایی مقابله با آن برای ازبین‌رفتن آن وجود داشته باشد که به‌نظر می‌آید که این فرآیند در PTSD مختل شود [135]. پاسخ‌های شرطی ناشی از ترس را می‌توان با سنجش‌های سایکوفیزیولوژی مانند هدایت پوست [135] یا پاسخ‌های الکترومیوگرافی [136] سنجید. این اقدامات سایکوفیزیولوژی می‌تواند برای نشان‌دادن افزایش ترس در هنگام شرطی‌شدن و همچنین کاهش ترس هنگام ازبین‌رفتن آن در اثر قرارگرفتن مکرر در معرض محرک CS مورد استفاده قرار گیرد.

نشانگرهای زیستی-نورواناتومیکی PTSD

داده‌های تصویربرداری عصبی جمع‌آوری‌شده در دهه گذشته نشان می‌دهد که افراد دارای PTSD فعال‌سازی بیشتر آمیگدال در مقایسه با گروه کنترل دارند [137]. مطالعات تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی (Functional Magnetic Resonance Imaging; fMRI) نشان داده‌اند که کلمات مرتبط با تروما باعث افزایش فعال‌شدن آمیگدال در افراد PTSD بیشتر از گروه کنترل می‌شود [138, 139]. پاسخ ترس اغراق‌آمیز مشاهده‌شده در PTSD ممکن است به‌دلیل تضعیف کنترل مهاری آمیگدال توسط قشر پیش‌پیشانی میانی (Medial Prefrontal Cortex; MPFC) باشد. نتایج مطالعات تصویربرداری نشان داده‌اند که تعداد زیادی از این سلول‌های مهارکننده پاسخ ترس در بیماران مبتلا به PTSD دچار اختلال هستند [137-139]. متاتالیز اخیر مطالعات تصویربرداری حین پردازش احساسات در PTSD، اضطراب اجتماعی و فوبیای

8- Nichter B, Norman S, Haller M, Pietrzak RH. Psychological burden of PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. veteran population: Suicidality, functioning, and service utilization. *J Affect Disord.* 2019;256:633-40.

9- Nichter B, Norman S, Haller M, Pietrzak RH. Physical health burden of PTSD, depression, and their comorbidity in the US veteran population: Morbidity, functioning, and disability. *J Psychosom Res.* 2019;124:109744.

10- Sheerin CM, Bountress KE, Meyers JL, Saenz De Viteri SS, Shen H, Maihofer AX, et al. Shared molecular genetic risk of alcohol dependence and posttraumatic stress disorder (PTSD). *Psychol Addict Behav.* 2020;34(5):613-9.

11- Gidzgiez P, Grundmann J, Lotzin A, Hiller P, Schneider B, Driessen M, et al. The dissociative subtype of PTSD in women with substance use disorders: Exploring symptom and exposure profiles. *J Subst Abuse Treat.* 2019;99:73-9.

12- Richards A, Kanady JC, Neylan TC. Sleep disturbance in PTSD and other anxiety-related disorders: An updated review of clinical features, physiological characteristics, and psychological and neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):240-1.

13- Combs E, Guston K, Kopak A, Raggio A, Hoffmann NG. Posttraumatic stress, panic disorder, violence, and recidivism among local jail detainees. *Int J Prison Health.* 2019;15(4):366-75.

14- Berenz EC, York TP, Bing-Canar H, Amstadter AB, Mezuk B, Gardner CO, et al. Time course of panic disorder and posttraumatic stress disorder onsets. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(5):639-47.

15- Stanley IH, Rogers ML, Hanson JE, Gutierrez PM, Joiner TE. PTSD symptom clusters and suicide attempts among high-risk military service members: A three-month prospective investigation. *J Consult Clin Psychol.* 2019;87(1):67-78.

16- Stanley IH, Hom MA, Boffa JW, Stage DRL, Joiner TE. PTSD from a suicide attempt: An empirical investigation among suicide attempt survivors. *J Clin Psychol.* 2019;75(10):1879-95.

17- Hoerster KD, Campbell S, Dolan M, Stappenbeck CA, Yard S, Simpson T, et al. PTSD is associated with poor health behavior and greater body mass index through depression, increasing cardiovascular disease and diabetes risk among U.S. veterans. *Prev Med Rep.* 2019;15:100930.

18- Scherrer JF, Salas J, Norman SB, Schnurr PP, Chard KM, Tuerk P, et al. Association between clinically meaningful posttraumatic stress disorder improvement and risk of type 2 diabetes. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(11):1159-66.

19- Dyball D, Evans S, Boos CJ, Stevelink SAM, Fear NT. The association between PTSD and cardiovascular disease and its risk factors in male veterans of the Iraq/Afghanistan conflicts: A systematic review. *Int Rev Psychiatry.* 2019;31(1):34-48.

20- Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 2013;11:126.

21- Zoladz PR, Diamond DM. Current status on behavioral and biological markers of PTSD: A search for clarity in a conflicting literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(5):860-95.

22- Schmidt U, Kaltwasser SF, Wotjak CT. Biomarkers in posttraumatic stress disorder: Overview and

PTSD مربوط می‌شوند. توجه به این نکته مهم است که زیست‌شناسی علمی پویا است. بنابراین، درک این زمینه برای این مساله حیاتی بسیار مهم است که نشانگرهای زیستی ممکن است در یک نقطه زمانی مرتبط باشند (مثل ضربان قلب بلافاصله پس از قرارگرفتن در معرض تروما)^[22]. سرانجام، پیامدهای توصیف نشانگرهای زیستی تشخیصی برای PTSD باید با دقت در نظر گرفته شود تا سودهای تشخیصی آن بیش از زیان‌هایش باشد^[146].

نتیجه‌گیری

داده‌های بیولوژیکی موجود حاکی از افق‌های نوین و امیدوار کننده‌ای جدید نشانگرهای زیستی تشخیصی علائم PTSD است. به احتمال زیاد چنین نشانگرهای زیستی‌ای متشکل از چندین اقدام هستند که داده‌های مولکولی را با اطلاعات رفتاری و بالینی ترکیب می‌کند تا ویژگی و حساسیت این ابزارها را افزایش دهد.

تشکر و قدردانی: با تشکر از اعضای گروه روان‌شناسی بالینی دانشکده پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که امکان انجام این مطالعه را فراهم نمودند.

تاییدیه اخلاقی: موردی وجود ندارد.

تعارض منافع: موردی وجود ندارد.

سهم نویسندگان: آسیه افتخاری (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۵۰٪); مریم بختیاری (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر کمکی/نگارنده بحث (۵۰٪).

منابع مالی: منابع مالی این پژوهش به‌صورت شخصی تامین شده است.

منابع

1- Dedert EA, Calhoun PS, Watkins LL, Sherwood A, Beckham JC. Posttraumatic stress disorder, cardiovascular, and metabolic disease: A review of the evidence. *Ann Behav Med.* 2010;39(1):61-78.

2- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(12):1048-60.

3- Breslau N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: What is the extent of the problem. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 17:16-22.

4- Roberts AL, Galea S, Austin SB, Cerda M, Wright RJ, Rich-Edwards JW, et al. Posttraumatic stress disorder across two generations: Concordance and mechanisms in a population-based sample. *Biol Psychiatry.* 2012;72(6):505-11.

5- Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of posttraumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(11):769-87.

6- Galatzer-Levy IR, Bryant RA. 636,120 ways to have posttraumatic stress disorder. *Perspect Psychol Sci.* 2013;8(6):651-62.

7- Powers A, Dixon HD, Conneely K, Gluck R, Munoz A, Rochat C, et al. The differential effects of PTSD, MDD, and dissociation on CRP in trauma-exposed women. *Compr Psychiatry.* 2019;93:33-40.

- 40- Frick A, Ahs F, Palmquist AM, Pissioti A, Wallenquist U, Fernandez M, et al. Overlapping expression of serotonin transporters and neurokinin-1 receptors in posttraumatic stress disorder: A multi-tracer PET study. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1400-7.
- 41- Sullivan GM, Ogden RT, Huang YY, Oquendo MA, Mann JJ, Parsey RV. Higher in vivo serotonin-1a binding in posttraumatic stress disorder: A PET study with [11C]WAY-100635. *Depress Anxiety*. 2013;30(3):197-206.
- 42- Parsey RV, Oquendo MA, Ogden RT, Olivet DM, Simpson N, Huang YY, et al. Altered serotonin 1A binding in major depression: A [Carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2006;59(2):106-13.
- 43- Murrrough JW, Huang Y, Hu J, Henry S, Williams W, Gallezot JD, et al. Reduced amygdala serotonin transporter binding in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70(11):1033-8.
- 44- Kang B, Xu H, McConnell ES. Neurocognitive and psychiatric comorbidities of posttraumatic stress disorder among older veterans: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(4):522-38.
- 45- Sagarwala R, Nasrallah HA. Changes in inflammatory biomarkers before and after SSRI therapy in PTSD: A review. *Ann Clin Psychiatry*. 2019;31(4):292-7.
- 46- Zoellner LA, Roy-Byrne PP, Mavissakalian M, Feeny NC. Doubly randomized preference trial of prolonged exposure versus sertraline for treatment of PTSD. *Am J Psychiatry*. 2019;176(4):287-96.
- 47- Hamner MB, Hernandez-Tejada MA, Zuschlag ZD, Agbor-Tabi D, Huber M, Wang Z. Ziprasidone augmentation of SSRI antidepressants in posttraumatic stress disorder: A randomized, placebo-controlled pilot study of augmentation therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(2):153-7.
- 48- Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;89:361-79.
- 49- Sheerin CM, Lind MJ, Bountress KE, Marraccini ME, Amstadter AB, Bacanu SA, et al. Meta-analysis of associations between hypothalamic-pituitary-adrenal axis genes and risk of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2020;33(5):688-98.
- 50- Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(169):371-403.
- 51- Walsh K, Nugent NR, Kotte A, Amstadter AB, Wang S, Guille C, et al. Cortisol at the emergency room rape visit as a predictor of PTSD and depression symptoms over time. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(11):2520-8.
- 52- Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JSK, Goslings JC, Gersons BPR, Olff M. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:179-86.
- 53- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Adil J, Khan S, Nazeer A, et al. Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(6):733-50.
- 54- Kolassa IT, Eckart C, Ruf M, Neuner F, De Quervain DJ, Elbert T. Lack of cortisol response in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD) undergoing a diagnostic interview. *BMC Psychiatry*. 2007;7:54.
- 55- Freidenberg BM, Gusmano R, Hickling EJ, Blanchard EB, Bremner JD, Frye C. Women with PTSD have lower basal salivary cortisol levels later in the day than do men with PTSD: A preliminary study. *Physiol Behav*. implications for future research. *Dis Markers*. 2013;35(1):43-54.
- 23- Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1192-204.
- 24- Fonkoue IT, Marvar PJ, Norrholm S, Li Y, Kankam ML, Jones TN, et al. Symptom severity impacts sympathetic dysregulation and inflammation in post-traumatic stress disorder (PTSD). *Brain Behav Immun*. 2020;83:260-9.
- 25- Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Liu A. Catecholamines in post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:450.
- 26- Geraciotti Jr TD, Baker DG, Ekhatior NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1227-30.
- 27- Delahanty DL, Nugent NR, Christopher NC, Walsh M. Initial urinary epinephrine and cortisol levels predict acute PTSD symptoms in child trauma victims. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(2):121-8.
- 28- Hawk LW, Dougall AL, Ursano RJ, Baum A. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Psychosom Med*. 2000;62(3):423-34.
- 29- Blanchard EB, Kolb LC, Prins A, Gates S, Mccoy GC. Changes in plasma norepinephrine to combat-related stimuli among Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(6):371-3.
- 30- Krystal JH, Abdallah CG, Pietrzak RH, Averill LA, Harpaz-Rotem I, Levy I, et al. Locus coeruleus hyperactivity in posttraumatic stress disorder: Answers and questions. *Biol Psychiatry*. 2018;83(3):197-9.
- 31- McDougale CJ, Southwick SM, Charney DS, James RL. An open trial of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(5):325-7.
- 32- Naegeli C, Zeffiro T, Piccirelli M, Jaillard A, Weilenmann A, Hassanpour K, et al. Locus coeruleus activity mediates hyperresponsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2018;83(3):254-62.
- 33- Hendrickson RC, Raskind MA, Millard SP, Sikkema C, Terry GE, Pagulayan KF, et al. Evidence for altered brain reactivity to norepinephrine in veterans with a history of traumatic stress. *Neurobiol Stress*. 2018;8:103-11.
- 34- Yang JJ, Jiang W. Immune biomarkers alterations in post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;268:39-46.
- 35- Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, et al. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(4):266-74.
- 36- Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA, Nicolaou AL, Nagy LM, et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(8):749-58.
- 37- Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: Brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(3):549-75.
- 38- Qiu ZK, Liu X, Chen Y, Wu RJ, Guan SF, Pan YY, et al. Translocator protein 18 kDa: A potential therapeutic biomarker for post-traumatic stress disorder. *Metab Brain Dis*. 2020;35(5):695-707.
- 39- Aslan EA. Up-to-date psychopharmacological treatments in post-traumatic stress disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2018;28:332.

- stress symptoms: A longitudinal prospective Dutch military cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:525-33.
- 70- Karatzias T, Hyland P, Bradley A, Cloitre M, Roberts NP, Bisson JI, et al. Risk factors and comorbidity of ICD-11 PTSD and complex PTSD: Findings from a trauma-exposed population based sample of adults in the United Kingdom. *Depress Anxiety*. 2019;36(9):887-94.
- 71- Li L, Reinhardt JD, Van Dyke C, Wang H, Liu M, Yamamoto A, et al. Prevalence and risk factors of post-traumatic stress disorder among elderly survivors six months after the 2008 Wenchuan earthquake in China. *BMC Psychiatry*. 2020;20:78.
- 72- Morgan CA, Rasmusson AM, Winters B, Hauger RL, Morgan J, Hazlett G, et al. Trauma exposure rather than posttraumatic stress disorder is associated with reduced baseline plasma neuropeptide-Y levels. *Biol Psychiatry*. 2003;54(10):1087-91.
- 73- Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry*. 2000;47(6):526-39.
- 74- Serova LI, Nwokafor C, Van Bockstaele EJ, Reyes BAS, Lin X, Sabban EL. Single prolonged stress PTSD model triggers progressive severity of anxiety, altered gene expression in locus coeruleus and hypothalamus and effected sensitivity to NPY. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(4):482-92.
- 75- Nwokafor C, Serova LI, Nahvi RJ, McCloskey J, Sabban EL. Activation of NPY receptor subtype 1 by [D-His26] NPY is sufficient to prevent development of anxiety and depressive like effects in the single prolonged stress rodent model of PTSD. *Neuropeptides*. 2020;80:102001.
- 76- Meyer RM, Burgos-Robles A, Liu E, Correia SS, Goosens KA. A ghrelin-growth hormone axis drives stress-induced vulnerability to enhanced fear. *Mol Psychiatry*. 2014;19(12):1284-94.
- 77- Rao MN, Chau A, Madden E, Inslicht S, Talbot L, Richards A, et al. Hyperinsulinemic response to oral glucose challenge in individuals with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49:171-81.
- 78- Hill MN, Bierer LM, Makotkine I, Golier JA, Galea S, McEwen BS, et al. Reductions in circulating endocannabinoid levels in individuals with post-traumatic stress disorder following exposure to the world trade center attacks. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(12):2952-61.
- 79- Neumeister A, Normandin MD, Pietrzak RH, Piomelli D, Zheng MQ, Gujarrar-Anton A, et al. Elevated brain cannabinoid CB 1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: A positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):1034-40.
- 80- Sondergaard HP, Hansson LO, Theorell T. Elevated blood levels of dehydroepiandrosterone sulfate vary with symptom load in posttraumatic stress disorder: Findings from a longitudinal study of refugees in Sweden. *Psychother Psychosom*. 2002;71(5):298-303.
- 81- Spivak B, Maayan R, Kotler M, Mester R, Gil-Ad I, Shtaf B, et al. Elevated circulatory level of GABA A-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*. 2000;30(5):1227-31.
- 82- Yehuda R, Brand SR, Golier JA, Yang RK. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(3):187-93.
- 2010;99(2):234-6.
- 56- Galatzer-Levy IR, Steenkamp MM, Brown AD, Qian M, Inslicht S, Henn-Haase C, et al. Cortisol response to an experimental stress paradigm prospectively predicts long-term distress and resilience trajectories in response to active police service. *J Psychiatr Res*. 2014;56:36-42.
- 57- Yehuda R, Boisoineau D, Lowy MT, Giller EL. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(7):583-93.
- 58- De Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Lentjes EGWM, Heijnen CJ, Stalla GK, et al. Elevated plasma corticotrophin-releasing hormone levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res*. 2008;167:287-91.
- 59- Baker DG, Ekhtator NN, Kasckow JW, Dashevsky B, Horn PS, Bednarik L, et al. Higher levels of basal serial CSF cortisol in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):992-4.
- 60- Matic G, Milutinovic DV, Nestorov J, Elakovic I, Jovanovic SM, Perisic T, et al. Lymphocyte glucocorticoid receptor expression level and hormone-binding properties differ between war trauma-exposed men with and without PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:238-45.
- 61- Yehuda R, Golier JA, Yang RK, Tischler L. Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55(11):1110-6.
- 62- Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, et al. Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the world trade center attacks. *Biol Psychiatry*. 2009;66(7):708-11.
- 63- Van Zuiden M, Geuze E, Willemsen HLDM, Vermetten E, Maas M, Amarouchi K, et al. Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: A prospective study. *Biol Psychiatry*. 2012;71(4):309-16.
- 64- Bryant RA, Felmingham KL, Silove D, Creamer M, O'Donnell M, McFarlane AC. The association between menstrual cycle and traumatic memories. *J Affect Disord*. 2011;131(1-3):398-401.
- 65- Glover EM, Mercer KB, Norrholm SD, Davis M, Duncan E, Bradley B, et al. Inhibition of fear is differentially associated with cycling estrogen levels in women. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(5):341-8.
- 66- Michopoulos V, Rothbaum AO, Corwin E, Bradley B, Ressler KJ, Jovanovic T. Psychophysiology and posttraumatic stress disorder symptom profile in pregnant African-American women with trauma exposure. *Arch Women Ment Health*. 2015;18(4):639-48.
- 67- Rasmusson AM, Pinna G, Paliwal P, Weisman D, Gottschalk C, Charney D, et al. Decreased cerebrospinal fluid allopregnanolone levels in women with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(7):704-13.
- 68- Mulchahey JJ, Ekhtator NN, Zhang H, Kasckow JW, Baker DG, Geraciotti Jr TD. Cerebrospinal fluid and plasma testosterone levels in post-traumatic stress disorder and tobacco dependence. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(3):273-85.
- 69- Reijnen A, Geuze E, Vermetten E. The effect of deployment to a combat zone on testosterone levels and the association with the development of posttraumatic

- 98- Liang Y, Zhou Y, Shen P. NF-kappaB and its regulation on the immune system. *Cell Mol Immunol*. 2004;1(5):343-50.
- 99- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(4):1920-5.
- 100- O'Donovan A, Sun B, Cole S, Rempel H, Lenoci M, Pulliam L, et al. Transcriptional control of monocyte gene expression in post-traumatic stress disorder. *Dis Markers*. 2011;30(2-3):123-32.
- 101- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24-31.
- 102- Boscarino JA. Diseases among men 20 years after exposure to severe stress: Implications for clinical research and medical care. *Psychosom Med*. 1997;59(6):605-14.
- 103- Klein SL. Hormones and mating system affect sex and species differences in immune function among vertebrates. *Behav Process*. 2000;51(1-3):149-66.
- 104- Eraly SA, Nievergelt CM, Maihofer AX, Barkauskas DA, Biswas N, Agorastos A, et al. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):423-31.
- 105- Liu L, Wang L, Cao C, Cao X, Zhu Y, Liu P, et al. Serotonin transporter 5-HTTLPR genotype is associated with intrusion and avoidance symptoms of DSM-5 posttraumatic stress disorder (PTSD) in Chinese earthquake survivors. *Anxiety Stress Coping*. 2018;31(3):318-27.
- 106- Skelton K, Ressler KJ, Norrholm SD, Jovanovic T, Bradley-Davino B. PTSD and gene variants: New pathways and new thinking. *Neuropharmacology*. 2012;62(2):628-37.
- 107- Hossack MR, Reid MW, Aden JK, Gibbons T, Noe JC, Willis AM. Adverse Childhood Experience, Genes, and PTSD Risk in Soldiers: A Methylation Study. *Mil Med*. 2020;185(3-4):377-84.
- 108- Uka AG, Agani F, Blyta A, Hoxha B, Haxhibeqiri S, Haxhibeqiri V, et al. Role of the allelic variation in the 5-hydroxytryptamine receptor 1A (HTR1A) and the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) genes in the development of PTSD. *Psychiatr Danub*. 2019;31(2):256-62.
- 109- Buckley B, Nugent N, Sledjeski E, Raimonde AJ, Spoonster E, Bogart LM, et al. Evaluation of initial posttrauma cardiovascular levels in association with acute PTSD symptoms following a serious motor vehicle accident. *J Trauma Stress*. 2004 Aug;17(4):317-24.
- 110- Blanchard EB, Hickling EJ, Galovski T, Veazey C. Emergency room vital signs and PTSD in a treatment seeking sample of motor vehicle accident survivors. *J Trauma Stress*. 2002;15(3):199-204.
- 111- Shalev AY, Sahar T, Freedman S, Peri T, Glick N, Brandes D, et al. A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(6):553-9.
- 112- Orr SP, Metzger LJ, Lasko NB, Macklin ML, Hu FB, Shalev AY, et al. Physiologic responses to sudden, loud tones in monozygotic twins discordant for combat exposure: Association with posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):283-8.
- 113- Shalev AY, Peri T, Brandes D, Freedman S, Orr SP, 83- Morgan CA, Southwick S, Hazlett G, Rasmusson A, Hoyt G, Zimolo Z, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed acute stress. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):819-25.
- 84- De Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Wiegant VM, Westenberg HGM. Elevated plasma arginine vasopressin levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2008;42(3):192-8.
- 85- Stappenbeck CA, Hellmuth JC, Simpson T, Jakupcak M. The effects of alcohol problems, PTSD, and combat exposure on nonphysical and physical aggression among Iraq and Afghanistan war veterans. *Psychol Trauma*. 2014;6(1):65-72.
- 86- Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: Results from clinical and epidemiologic studies. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1032:141-53.
- 87- Boscarino JA, Chang J. Electrocardiogram abnormalities among men with stress-related psychiatric disorders: Implications for coronary heart disease and clinical research. *Ann Behav Med*. 1999;21(3):227-34.
- 88- Weiss T, Skelton K, Phifer J, Jovanovic T, Gillespie CF, Smith A, et al. Posttraumatic stress disorder is a risk factor for metabolic syndrome in an impoverished urban population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(2):135-42.
- 89- Maes M, Lin Ah, Delmeire L, Van Gastel A, Kenis G, De Jongh R, et al. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol Psychiatry*. 1999;45(7):833-9.
- 90- Spivak B, Shohat B, Mester R, Avraham S, Gil-Ad I, Bleich A, et al. Elevated levels of serum interleukin-1 β in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1997;42(5):345-8.
- 91- Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, Mercer KB, Weiss TE, Bradley B, et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156(6):700-8.
- 92- Wang W, Wang L, Xu H, Cao C, Liu P, Luo S, et al. Characteristics of pro-and anti-inflammatory cytokines alteration in PTSD patients exposed to a deadly earthquake. *J Affect Disord*. 2019;248:52-8.
- 93- Hori H, Yoshida F, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, et al. Proinflammatory status-stratified blood transcriptome profiling of civilian women with PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;111:104491.
- 94- Miller RJ, Sutherland AG, Hutchison JD, Alexander DA. C-reactive protein and interleukin 6 receptor in post-traumatic stress disorder: A pilot study. *Cytokine*. 2001;13(4):253-5.
- 95- Plantinga L, Bremner JD, Miller AH, Jones DP, Veledar E, Goldberg J, et al. Association between posttraumatic stress disorder and inflammation: A twin study. *Brain Behav Immun*. 2013;30:125-32.
- 96- Rohleder N, Wolf JM, Wolf OT. Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):104-14.
- 97- Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55(7):745-51.

- Vietnam combat veterans undergoing challenge testing for PTSD. *J Trauma Stress*. 2012;25(4):416-25.
- 130- Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, Norrholm SD, Gerardi M, Dunlop B, et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan war veterans. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6):640-8.
- 131- Amstadter AB, Nugent NR, Koenen KC. Genetics of PTSD: Fear conditioning as a model for future research. *Psychiatr Ann*. 2009;39(6):358-67.
- 132- Foa EB, Steketee G, Rothbaum BO. Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behav Ther*. 1989;20(2):155-76.
- 133- Jovanovic T, Ressler KJ. How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):648-62.
- 134- Orr SP, Metzger LJ, Lasko NB, Macklin ML, Peri T, Pitman RK. De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*. 2000;109(2):290-8.
- 135- Jovanovic T, Ely T, Fani N, Glover EM, Gutman D, Tone EB, et al. Reduced neural activation during an inhibition task is associated with impaired fear inhibition in a traumatized civilian sample. *Cortex*. 2013;49(7):1884-91.
- 136- Hughes KC, Shin LM. Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(2):275-85.
- 137- Protopopescu X, Pan H, Tuescher O, Cloitre M, Goldstein M, Engelien W, et al. Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):464-73.
- 138- Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McNerney SC, Macklin ML, Lasko NB, et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: A functional MRI study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(9):769-76.
- 139- Corbo V, Clement MH, Armony JL, Pruessner JC, Brunet A. Size versus shape differences: Contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58(2):119-24.
- 140- Johnson J, Raab M, Heekeren HR, Johnson J. Mind and motion: the bidirectional link between thought and action. Amsterdam: Elsevier; 2009.
- 141- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*. 2002;5(11):1242-7.
- 142- Admon R, Milad MR, Hendler T. A causal model of post-traumatic stress disorder: Disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends Cogn Sci*. 2013;17(7):337-47.
- 143- Neylan TC, Mueller SG, Wang Z, Metzler TJ, Lenoci M, Truran D, et al. Insomnia severity is associated with a decreased volume of the CA3/dentate gyrus hippocampal subfield. *Biol Psychiatry*. 2010;68(5):494-6.
- 144- Neylan TC, Schadt EE, Yehuda R. Biomarkers for combat-related PTSD: Focus on molecular networks from high-dimensional data. *Eur J Psychotraumatol*. 2014;5:23938.
- 145- Lehrner A, Yehuda R. Biomarkers of PTSD: Military applications and considerations. *Eur J Psychotraumatol*. 2014;5.
- Pitman RK. Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: A prospective study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):255-61.
- 114- Keane TM, Wilson JP. Assessing psychological trauma and PTSD. New York: Guilford Publications; 2004.
- 115- Griffin MG. A prospective assessment of auditory startle alterations in rape and physical assault survivors. *J Trauma Stress*. 2008;21(1):91-9.
- 116- Orr SP, Roth WT. Psychophysiological assessment: Clinical applications for PTSD. *J Affect Disord*. 2000;61(3):225-40.
- 117- Pole N, Neylan TC, Best SR, Orr SP, Marmar CR. Fear-potentiated startle and posttraumatic stress symptoms in urban police officers. *J Trauma Stress*. 2003;16(5):471-9.
- 118- Orr SP, Lasko NB, Macklin ML, Pineles SL, Chang Y, Pitman RK. Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiological reactivity, personality traits and measures of psychopathology. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2012;2:8.
- 119- Neylan TC, Otte C, Yehuda R, Marmar CR. Neuroendocrine regulation of sleep disturbances in PTSD. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1071:203-15.
- 120- Kobayashi I, Boarts JM, Delahanty DL. Polysomnographically measured sleep abnormalities in PTSD: A meta-analytic review. *Psychophysiology*. 2007;44(4):660-9.
- 121- Pitman RK, Orr SP, Foa EB, De Jong JB, Claiborn JM. Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(11):970-5.
- 122- Lang PJ, Levin DN, Miller GA, Kozak MJ. Fear behavior, fear imagery, and the psychophysiology of emotion: The problem of affective response integration. *J Abnorm Psychol*. 1983;92(3):276-306.
- 123- Pitman RK, Orr SP, Foa EB, Altman B, De Jong JB, Herz LR. Psychophysiological responses to combat imagery of Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder versus other anxiety disorders. *J Abnorm Psychol*. 1990;99(1):49-54.
- 124- Orr SP, Pitman RK, Lasko NB, Herz LR. Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in world war II and Korean combat veterans. *J Abnorm Psychol*. 1993;102(1):152-9.
- 125- Shalev AY, Orr SP, Pitman RK. Psychophysiological response during script-driven imagery as an outcome measure in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(9):324-6.
- 126- McTeague LM, Lang PJ, Laplante MC, Cuthbert BN, Shumen JR, Bradley MM. Aversive imagery in posttraumatic stress disorder: trauma recurrence, comorbidity, and physiological reactivity. *Biol Psychiatry*. 2010;67(4):346-56.
- 127- Keane TM, Kolb LC, Kaloupek DG, Orr SP, Blanchard EB, Thomas RG, et al. Utility of psychophysiology measurement in the diagnosis of posttraumatic stress disorder: Results from a department of Veteran's Affairs cooperative study. *J Consult Clin Psychol*. 1998;66(6):914-23.
- 128- American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- 129- Marx BP, Bovin MJ, Suvak MK, Monson CM, Sloan DM, Fredman SJ, et al. Concordance between physiological arousal and subjective distress among