**‘What doesn’t kill you makes you stronger’**

**PTSS: Een chronische aandoening of is er een effectieve behandeling?**

**Marije Veenstra**

**2888599**

**Research:**

**Neurowetenschappen**

**Begeleider:**

**Bauke Buwalda**

Inhoudsopgave

[PTSS – een chronische aandoening of is er een effectievebehandeling? 2](#_Toc6209864)

[Post-traumatisch stress-syndroom 2](#_Toc6209865)

[Fysiologische kenmerken PTSS 3](#_Toc6209866)

[Maladaptief leerproces in PTSS 3](#_Toc6209867)

[Associatieve angstconditionering 4](#_Toc6209868)

[Non-associatieve angst-conditionering 4](#_Toc6209869)

[Extinctie 4](#_Toc6209870)

[Angstgeneralisatie 5](#_Toc6209871)

[Betrokken hersengebieden 5](#_Toc6209872)

[Amygdala 5](#_Toc6209873)

[De mediale prefrontale cortex 6](#_Toc6209874)

[Anterior cingulate cortex (ACC) 6](#_Toc6209875)

[Insula 7](#_Toc6209876)

[Hippocampus 7](#_Toc6209877)

[Neurologische mechanismen 7](#_Toc6209878)

[De hypothalamus-hypofyse-bijnier as (HPA-as) 8](#_Toc6209879)

[Consolidatie geheugen 9](#_Toc6209880)

[Blootstellingstherapie 10](#_Toc6209881)

[Werking blootstellingstherapie 10](#_Toc6209882)

[Medicatie bij blootstellingstherapie 10](#_Toc6209883)

[De 5-HT2A receptor 11](#_Toc6209884)

[Psilocybine (4-phosphoryloxy- N,N-dimethyltryptamine) 11](#_Toc6209885)

[MDMA (3,4,-methylenedioxymethamphetamine) 12](#_Toc6209886)

[Conclusie 12](#_Toc6209887)

[Referentielijst: 13](#_Toc6209888)

# PTSS – een chronische aandoening of is er een effectievebehandeling?

PTSS, post-traumatische stress stoornis, is een mentale stoornis die zich ontwikkelt na een traumatische gebeurtenis. Zowel in Nederland als in de verenigde staten lijdt 7,4% van de bevolking aan PTSS (Kessler et al. 2005; de Vries & Olff, 2009). PTSS gaat vaak samen met verschillende comorbiditeiten zoals depressie, andere angststoornissen of verslavingen en heeft grote invloed op de kwaliteit van leven. Aan de hand van een literatuurstudie zal uiteen worden gezet wat PTSS precies inhoudt, wat bijbehorende symptomen zijn en welke hersengebieden betrokken zijn. Vervolgens zal worden toegelicht welke verschillende behandelmethodes effectief zijn en op welk mechanisme deze berusten om mogelijkheden te schetsen voor het genezen van tot nu toe chronische PTSS.

# Post-traumatisch stress-syndroom

Volgens de DSM-V wordt er gesproken van een post-traumatische stress stoornis (PTSS) wanneer bijbehorende symptomen langer dan een maand aanhouden. Specifiek voor PTSS is dat een persoon hierbij blootgesteld is aan een traumatische ervaring (American psycyiatric Association, 2013). Voorbeelden van zo’n traumatische ervaring zijn huiselijk geweld, natuurrampen, of oorlogstrauma’s (Kessler et. al., 1995). Een bijbehorend symptoom van PTSS is dat een persoon deze ervaring steeds opnieuw herbeleefd in de vorm van onder andere nachtmerries, flashbaks of gedachten die zich maar blijven opdringen. Ten gevolge hiervan probeert een persoon een herbeleving te voorkomen door personen, plekken of andere zaken die aan het trauma herinneren te vermijden. Tot slot is een persoon overgevoelig waaraan een aanhoudende sympathische activering ten grondslag ligt. Deze aanhoudende sympathische activiteit wordt ofwel veroorzaakt door overgevoeligheid voor signalen die aan het trauma herinneren ofwel door algemene autonome tekenen van opwinding (American psycyiatric Association, 2013). In vergelijking met personen zonder PTSS hebben mensen met PTSS een hogere hartslag in rust (Orr. et. al, 2000), lijden aan slapeloosheid, zijn prikkelbaar en hebben een verslechterde concentratie en een overdreven schrikreactie (Yehuda, 2009).

PTSS-symptomen moeten zowel een beperkende functie hebben op het sociale-, persoonlijke- en/of beroepsleven van een persoon als minimaal een maand aanhouden voor er gesproken wordt van PTSS (American psycyiatric Association, 2013). Het belangrijkste kenmerk van een posttraumatische stress stoornis is een overdreven angstige reactie op een stimulus die doet denken aan een eerder beleefd trauma ondanks dat de persoon zich in een veilige omgeving bevindt. Dit is een herbeleving en is één van de belangrijkste kenmerken van PTSS (Jovanovic et. al 2010). Angst kan hierbij niet worden onderdrukt in een veilige omgeving. Een voorbeeld hiervan is een oorlogsveteraan die tijdens het nieuwe jaar in paniek raakt van het vuurwerk omdat de knallen een stimulus zijn gerelateerd aan het trauma. Onderliggende mechanismes zullen worden uitgewerkt waarna aan de hand van beschikbare literatuur zal worden onderzocht wat de meest effectieve behandeling is bij PTSS.

# Fysiologische kenmerken PTSS

Aanvankelijk werd PTSS gezien als een psychologische stoornis, echter is de kennis over PTSS vanuit biologisch oogpunt de afgelopen dertig jaar sterk toegenomen (Pitman et al. 2012). Bij biologisch onderzoek naar PTSS wordt gebruik gemaakt van hartslagmetingen, van huid geleiding (SCR, hiermee wordt zweetactiviteit gemeten), van knipperen (hiermee wordt schrikreactie gemeten, van gezichts-elektromyogrammen (EMG, wordt gebruikt om de neurologische signalering tussen spieren te meten) en van corticale elektro-encefalografisch gebeurtenis afhankelijke potentialen (ERPs, hiermee wordt hersenactiviteit gemeten) om symptomen systematisch te kunnen vaststellen (Shaliv et al. 1998; Wilson & Keane, 2004; Vasterling & Brewin, 2005). Bij PTSS is de hartslag hoger, de huidgeleiding respons is verhoogd en er is een versterkte schrikreactie wat wijst op een blijvende activatie van het sympathische zenuwstelsel ten gevolge van een traumatische gebeurtenis (Dunsmoor & Paz, 2015).

# Maladaptief leerproces in PTSS

**﻿**Angst is een emotie die zonder eerdere ervaring van dreiging kan verschijnen en die veranderd kan worden door middel van leerprocessen om nieuwe patronen van verdedigend gedrag te produceren (Marks & Tobena, 1990). Normaliter heeft men geleerd een onderscheid te maken tussen gevaarlijke signalen en veilige signalen, zodat de angstrespons kan worden onderdrukt in aanwezigheid van veilige signalen (Jovanovic et al, 2011). Een belangrijk symptoom van PTSS is dat iemand met PTSS deze angstrespons niet kan onderdrukken in een veilige omgeving en dus geen onderscheid kan maken tussen veilige en onveilige signalen. Dit komt voort uit een maladaptief leerproces tijdens en na een traumatische ervaring (Lissek & van Meurs, 2015). De volgende elementaire vormen van leren spelen een belangrijke rol bij de acquisitie en reductie van een angstrespons (Marks & Tobena, 1990).

## Associatieve angstconditionering

Bij mensen vindt associatief leren plaats door persoonlijke ervaringen, sociale observaties of door verbale informatie via instructie (Olsson & Phelps, 2007). Deze vorm van leren is gebaseerd op het klassieke conditioneringsmodel van Pavlov. Hierbij wordt een neutrale geconditioneerde stimulus (zoals een bel) gekoppeld aan een aversieve ongeconditioneerde stimulus (schok) om een associatie tussen beide te vormen. Op deze manier is alleen de neutrale geconditioneerde stimulus genoeg om angst voor de ongeconditioneerde stimulus op te wekken. Dat wil zeggen, op een gegeven moment is alleen het bellen al genoeg om angst voor de schok te initiëren. De aanvankelijk neutrale stimulus is nu angstopwekkend (Pavlov, 1927). Dit is het onderliggende mechanisme waar herbelevingen uit voortkomen. Een neutrale geconditioneerde stimulus zoals bepaalde personen, plekken of dingen wekken een overdreven angstige reactie op omdat deze geassocieerd worden met het trauma. Het gevolg is vermijdend gedrag, en ook dit symptoom kan hiermee worden toegewezen aan associatieve angstconditionering (Lissek & van Meurs, 2015). Het probleem in PTSS is dat een geconditioneerde angstrespons niet uitdooft naarmate de angst vaker wordt opgewekt door de neutrale geconditioneerde stimulus (GS) zonder dat de aversieve ongeconditioneerde stimulus (OS) hierbij wordt gepresenteerd (Lissek & van Meurs, 2015), een proces wat later verder zal worden uitgelegd.

## Non-associatieve angst-conditionering

Non-associatieve angstconditionering omvat verschillen in reactiviteit op omgevingsstimuli die, in tegenstelling tot associatieve angst-conditionering, niet geassocieerd zijn met aversieve uitkomsten. Non-associatief leren is gebaseerd op habituatie en sensitisatie.

Habituatie is één van de meest voorkomende vormen van leren waarbij een progressieve afname plaatsvindt in reactie op een herhalende stimulus (Groves & Thompson, 1970). Na een traumatische ervaring zou habituatie moeten leiden tot een afname in autonome- neurale of gedrags- responsen op herhaaldelijk gepresenteerde (ongeconditioneerde) stimuli (Lissek & van Meurs, 2015). Het gebrek aan habituatie bij PTSS wordt gezien als de oorzaak voor de nervositeit en blijvende sympathische activatie die leidt tot onder andere slapeloosheid en concentratieproblemen (Lissek & van Meurs, 2015). De tegenhanger van habituatie is sensitisatie. In tegenstelling tot habituatie waar de respons vermindert bij herhaaldelijke stimulatie wordt de respons bij sensitisatie juist versterkt naarmate een stimulus vaker gepresenteerd wordt (Groves and Thompson, 1970). In de context van angst en nervositeit refereert sensitisatie naar de toegenomen angst-gerelateerde respons op nieuwe, intense of angst-relevante ongeconditioneerde stimuli (Marks & Tobena, 1990).

## Extinctie

Extinctie is het theoretische proces wat ten grondslag ligt aan het afzwakken of verdwijnen van de angstrespons door een nieuwe associatie met de GS (GS als veilig) (Bouton, 2004). Extinctie is signaal-specifiek, de koppeling tussen de neutrale geconditioneerde stimulus (GS) en de aversieve ongeconditioneerde stimulus (OS) wordt uitgedoofd door blootstelling aan GS in afwezigheid van OS (Myers & Davis, 2007). Extinctie is niet permanent, er zijn gevallen waarin een eerder verdwenen angstrespons terugkomt (Myers & Davis, 2007). Het vermogen een herinnering van angstextinctie te behouden, dus het vermogen de angstrespons te onderdrukken gedurende de tijd wordt extinctie retentie genoemd (Benz, 2017).

## Angstgeneralisatie

Situaties en ervaringen komen nooit voor in precies dezelfde vorm, op precies dezelfde plaats met precies dezelfde actoren. Het vermogen om stimuli en situaties te kunnen generaliseren is essentieel om gevaar te kunnen herkennen (Dunsmoor & Paz, 2015). Stimuli die aanvankelijk niet betrokken zijn bij de acquisitie van angst maar vergelijkbaar zijn met de geconditioneerde stimulus kunnen al een angstrespons oproepen, een proces wat angstgeneralisatie wordt genoemd (Dymond et al., 2014). Een voorbeeld is iemand met een fobie voor spinnen die angstig reageert op alle kruipende kleine dieren of een persoon die een paniekaanval heeft gekregen in een lift die nu angstig reageert op alle kleine ruimtes (Dunsmoor & Paz, 2015).

Veranderingen in angstconditionering, sensitisatie, extinctie en extinctie retentie zijn betrokken bij de ontwikkeling en het in standhouden van PTSS (Peri et al., 2000). Uit recente onderzoeken is gebleken dat vooral de extinctie retentie afneemt bij PTSS (Peri et al., 2000; Wessa & Flor, 2007; Blechert et al., 2007; Lissek & Grillon, 2012).

# Betrokken hersengebieden

PTSS wordt veroorzaakt door een disregulatie in complex geïntegreerd netwerken, voornamelijk tussen corticale en limbische gebieden (Gilboa et al., 2004; Lanius et al., 2005). Deze met elkaar verbonden gebieden vormen een verstoord functioneel netwerk wat verantwoordelijk is voor een verminderde regulatie van angstresponses, een verhoogde aandacht voor angst-gerelateerde stimuli en een vooringenomen geheugen voor nadelige gebeurtenissen (Shin, 2009). Hierbij zijn de mediale prefrontale cortex (mPFC), de insula, de anterior cingulate cortex (ACC) en de hippocampus betrokken. (Etkin & Wager, 2007; Shin 2009). Eerst zal uiteen worden gezet wat de normale functie is van de besproken gebieden, vervolgens zullen malfuncties en veranderde connecties in PTSS worden uitgewerkt.

## Amygdala

De amygdala, gelegen in het mediale deel van de temporaalkwab, is één van de voornaamste hersengebieden betrokken bij emotie (Phan et al., 2004). Ook bij angstinductie wordt de amygdala, die verantwoordelijk is voor het detecteren, genereren en behouden van angst-gerelateerde emoties, geactiveerd (Halgren et. al., 1978). Met andere woorden is de amygdala verantwoordelijk voor het detecteren van dreiging uit de omgeving en bij het coördineren van gepaste responsen op dreiging en gevaar (King, 1992). De respons van de amygdala hangt samen met de intensiteit van de emoties, zo is bijvoorbeeld bij angst de amygdala actiever naarmate de angst toeneemt (Morris et. al., 1996). Morris et. al. hebben gesteld dat stimuli onder het niveau van bewustzijn de rechter amygdala activeren, terwijl bewust verwerkte emotionele stimuli voornamelijk de linker amygdala activeren (Morris, Ohman & Dolan, 1998). De amygdala dient een functie om een organisme alert te maken op opvallende signalen en reageert op het emotionele belang van de stimulus, ongeacht of deze positieve of nadelige emoties oproept (Phan, 2002).

De amygdala bestaat uit verschillende subgebieden. De basale en laterale kern die samen het basolaterale complex (BLA) heten, liggen ventraal van de centrale nucleus en de verlengde amygdala (Etkin & Wager, 2007). Het basolaterale complex is de primaire plek waar sensorische informatie de amygdala binnenkomt, terwijl de centrale nucleus de efferente subnuclei bevat die autonome-, endocrine- en gedrags-responsen op angst mediëren (Davis & Whalen, 2001). De BLA is cruciaal voor de acquisitie en expressie van een geconditioneerde angstrespons en is betrokken bij het proces van extinctie (Myers & Davis, 2007).

## De mediale prefrontale cortex

De mediale prefrontale cortex (mPFC) speelt een algemene rol in de emotionele verwerking voor zowel positieve als negatieve emoties (Phan, 2002). De mPFC is betrokken in de cognitieve aspecten die nauw verbonden zijn met het verwerken van emotionele informatie zoals aandacht voor emotie, beoordelen en identificeren van emotie, en het bewust zijn van emotie (Drevets & Raichle, 1998). Verschillende studies hebben laten zien dat wanneer proefpersonen de aandacht op zichzelf richten tijdens algemene emotieverwerking, de mPFC activiteit verhoogd is (Gusnard et al. 2001; Johnson et al. 2002). Naast het feit dat de mPFC actief wordt tijdens zelfreflectie, zelfbewustzijn en introspectie zorgt schade in de mPFC voor beperkingen in deze functies wat wijst op de betrokkenheid van de mPFC (Damasio, 1994). Een ander gevolg van laesies in de mPFC is een abnormale reactie op emotionele ervaringen en geen emotie kunnen ervaren bij concepten die bij mensen zonder laesie emotie zouden oproepen (Damasio et al., 1990). Laesies in de humane mPFC leiden tot sociaal ongepaste expressie van emoties en beperkingen in het interpreteren van goedaardige signalen, wat een gebrek aan cognitieve verwerking van emotioneel geladen situaties suggereert (Damasio, 1994). Door het blokkeren van mechanismes betrokken bij synaptische plasticiteit in de mPFC is naar voren gekomen dat de mPFC tevens betrokken is bij de acquisitie en extinctie van geconditioneerde angstresponsen (Zhao et al., 2005).

Activatie van de mMPC is volgens Phan et al. betrokken bij de regulatie van gemoedstoestanden, wat vereist is om een respons te generen die passend is bij de context. Als een respons van de amygdala op emotionele opwekking gemoduleerd kan worden door cognitieve taken, zijn prefrontale gebieden modulatoren van limbische activiteit (Phan et al., 2004). Dit komt overeen met bevindingen van Drevets & Raichle, die vonden dat de mPFC, die uitgebreide verbindingen heeft met subcorticale limbische structuren waaronder met de amygdala, een interactieve zone vormt tussen affectieve en cognitieve verwerking (Drevets & Raichle, 1998). Dit is een belangrijk aspect van PTSS wat later verder zal worden toegelicht.

## Anterior cingulate cortex (ACC)

De anterior cingulate cortex (ACC) bevindt zich in de limbische kwab en heeft uitgebreide connecties met subcorticale gebieden, waaronder met de amygdala (Devinsky, Morrel & Vogt, 1995). Als een detector van opvallende informatie in het algemeen, speelt de ACC een rol in het toewijzen van hersengebieden, in het verhogen van gevoeligheid en het verhogen van de directe aandacht op signalen uit de omgeving die geproduceerd worden door de opwekkende stimulus (Lane et al., 1998). Laesies in de ACC zorgt voor verschillende emotionele gebreken waaronder apathie en emotionele instabiliteit (Devinsky, Morrel & Vogt, 1995). Activiteit in de ACC hangt samen met emotioneel bewustzijn bij zowel emoties op film als bij opgeroepen emoties, wat wijst op een rol voor de ACC in het detecteren van emotionele signalen van binnenuit (interoceptief) en van buitenaf (exoceptief) (Lane et al., 1998). De ACC is betrokken bij een vorm van aandacht die zowel cognitieve als emotionele verwerking reguleert (Devinsky, Morrel & Vogt, 1995). Verschillende onderzoeken hebben een functionele verdeling van de ACC gesuggereerd waarbij het rostrale deel meer een rol speelt bij emotionele functies en het dorsalere deel bij meer cognitieve taken *(*Bush, Luu &Posner, 2000).In aanvulling hierop heeft Milad et al. geconcludeerd dat het rostrale deel belangrijk is voor angstinhibitie en het dorsale deel voor angstacquisitie en angstverwerking (Milad et al. 2007)

## Insula

Insula activiteit verhoogt de respons op emotioneel nadelige stimuli die viscerale of somatische sensaties opwekken (Simmons et. al., 2004). Het is het alarmcentrum van de hersenen die interne somatische signalen integreert met een emotionele ervaring en werd specifiek gelinkt aan afkeer (Phillips, Young & Senior, 1997; Damasio, 1999). Echter is geobserveerd dat de insula meer algemeen reageert op nadelige of angst-gerelateerde verwerking, niet alleen op afkeer, maar ook op angst (Schienle et al., 2002).

In tegenstelling tot de ACC hangt activiteit van de insula alleen samen met emotioneel bewustzijn bij opgeroepen emoties, niet bij emoties op film (Lane et al., 1997) wat wijst op het detecteren en verwerken van interoceptieve signalen. Reimand et al. kwamen met eenzelfde conclusie, ook zij stellen dat de insula voornamelijk betrokken is bij de evaluatieve, ervaringsgerichte, of expressieve aspecten van intern gegenereerde emoties (Reiman et al., 1997). De insula deelt connecties met de amygdala. Door deze connecties geeft de insula interoceptieve informatie door aan de amygdala en kan informatie die wordt opgewekt door emotionele stimuli gebaseerd op interne somatische sensaties worden gecommuniceerd (Augustine, 1996).

## Hippocampus

De hippocampus is belangrijk voor leren en geheugen (Rauch, Shin & Phelps, 2006). Zo speelt de hippocampus een rol bij de consolidatie van herinneringen in zowel het korte- als het lange termijn geheugen en bij het ruimtelijk geheugen (Ito & Lee, 2016). De hippocampus vormt episodische representaties van de emotionele bijdrage en interpretaties van gebeurtenissen, en beïnvloed de activiteit van de amygdala wanneer emotionele stimuli zich voordoen (Phelps, 2004). De hippocampus, die een centrale component is van het limbisch systeem, staat in contact met andere hersengebieden waaronder de amygdala en prefrontale cortex. Een verhoogde connectiviteit tussen de amygdala en de hippocampus draagt bij aan het bijblijven van emotioneel opwindende herinneringen (Phelps, 2004; Murty et al., 2011). Ook speelt de hippocampus een belangrijke rol in angstconditionering en extinctie (Maren, Phan & Liberzon, 2013).

# Neurologische mechanismen

Binnen de evolutie is het vermogen angst en veiligheid te kunnen onderscheiden belangrijk om te overleven (Corches et al., 2019). Zoals al eerder vermeld lukt het maken van dit onderscheid niet bij PTSS (Jovanovic et al., 2010; Jovanovic et al., 2011) waardoor personen last hebben van herbelevingen. Tussen de amygdala en de mPFC, en de insula en anterior cingulate cortex (ACC)is een co-activatie en/of functioneel gecorreleerde activiteit (Phan et al., 2002). Robuuste bidirectionele projecties vinden plaats tussen de amygdala en de mPFC, rostrale ACC (rACC), en de insula en de hippocampus (Croxon et al., 2005). Bij PTSS is er een verhoogde activiteit van de insula (Etkin & Wager, 2007). De connectie tussen deze twee hersengebieden is, zonder presentatie van een angstopwekkende stimulus, sterker in personen met PTSS dan in personen zonder PTSS, maar alleen in de rechterhersenhelft (Rabinak et al., 2011)

Naast een verhoogde insula activiteit is er bij PTSS een onvermogen van de cortex om het limbische systeem te remmen (Lanius et al., 2010). Er is een verhoogde activiteit van de amygdala en een verminderde activiteit van de mPFC (Etkin & Wager, 2007). Verschillende studies laten een verband zien met de ernst van PTSS-symptomen en de mate van amygdala-hyperactiviteit (Pissiota et al., 2002; Dickie et al., 2008). De connecties tussen de mPFC en subcorticale limbische structuren wijzen op een remmende functie voor de mPFC als modulator van intense emotionele responsen met name gegenereerd door de amygdala (Phan et al., 2004; Drevets & Raichle, 1998). Zo is er een verminderde activiteit van de rostrale ACC (rACC) bij personen met PTSS vergeleken met personen zonder PTSS (Mannie et al., 2008; Lanius et al., 2004). Deze verminderde invloed van de mPFC ligt ten grondslag aan zowel de gebreken wat betreft het vermogen aandacht en respons te onderdrukken op trauma-gerelateerde stimuli als de gebreken wat betreft extinctie (Rauch, Shin & Phelps, 2006). Ventromediale prefrontale cortex (vmPFC)- gemedieerde remming van de amygdala is namelijk belangrijk voor extinctie van angst (Phelps, 2004) en er is bewijs dat het formaat en activiteit van dit gebied samenhangt met de mate van gebreken in extinctie (Rauch et al., 2003).

## De hypothalamus-hypofyse-bijnier as (HPA-as)

De hippocampus is kleiner bij personen met PTSS dan bij personen zonder PTSS (Morey et al., 2012; Sussman et al., 2016). Langdurige blootstelling aan stressvolle omstandigheden zorgt voor schade aan de hippocampus (Popoli et. al., 2011). De hypothalamus-hypofyse-bijnier as speelt hierbij een belangrijke rol. In het Engels is dit de hypothalamus-pituitary-adrenal axis, vandaar de veelgebruikte afkorting HPA-as die ook hier zal worden aangehouden.

In de HPA-as wordt vanaf de hypothalamus corticotropine-releasing hormone (CRH) en vasopressine (AVP) afgescheiden wat zorgt dat de synthese van pro-opiomelanocortine (POMC) wordt geactiveerd in de anterior hypofyse (de Kloet, Joëls, & Holsboer, 2005). POMC wordt vervolgens omgezet tot corticotropine (ACTH) wat de bloedbaan in gaat.

ACTH activeert de bijnieren tot het afgeven van verschillende corticosteroïden, waaronder cortisol. (Schindler, Wallace, Sloshower, & D’Souza, 2018). De verhoogde cortisollevels remmen vervolgens de hypofyse en hypothalamus (Yehuda, 2009). De productie en afgifte van CRH, AVP en daarmee ACTH wordt door het verhoogde cortisolniveau teruggebracht naar het homeostatische niveau (Baxter et. al., 1981). De glucocorticoïd receptoren, waar corticosteroïde hormonen zoals in dit geval cortisol aan bindt, zorgt ervoor dat dit feedbackmechanisme zijn werk doet (de Kloet et. al., 1986).

In de hypothalamische para-ventriculaire kern (PVN) in de posterior hypothalamus bevinden zich de CRH-neuronen die de HPA-as beïnvloeden (Szeszko, Lehrner, & Yehuda, 2018). Deze neuronen worden aangestuurd door een geactiveerd limbisch systeem waar de amygdala, hippocampus en/of prefrontale cortex psychosociale informatie verwerken. Tevens kunnen de CRH-neuronen geactiveerd worden door de hersenstam die viscerale en sensorische stimuli overbrengt (E. Ron De Kloet et al., 2005). Voorbeelden hiervan zijn bloedverlies, een te lage bloedsuikerspiegel of infectie (de Kloet & de Rijk, 2004). De PVN integreert deze signalen en geeft vervolgens een gepaste reactie binnen de HPA-as (Szeszko, Lehrner, & Yehuda, 2018). Naast de aanwezigheid van CRH-receptoren in de hypothalamus en de hypofyse, bevinden zich deze receptoren onder andere verspreid over de cortex, cerebellum, hippocampus en amygdala (Steckler & Holsboer, 1999). Activatie van CRH in de amygdala induceert een angstrespons (Kolber et al., 2008). Bij PTSS is de regulatie van de HPA-as verstoord en is het cortisol niveau verlaagd (Resnick et al., 1995; Delanthy, Raimonde & Spoonster, 2000).

## Consolidatie geheugen

De consolidatietheorie stelt dat herinneringen gradueel opnieuw worden ingedeeld op zo’n manier dat de hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor de opslag of het ophalen ervan veranderen (﻿Squire & Alvarez, 1995). Verschillende onderzoeken hebben communicatie aangetoond tussen de dorsale hippocampus en de mPFC die de transitie reguleren van een recente herinnering naar een lange-termijn herinnering ﻿(Sutherland & McNaughton, 2000; Siapas et al., 2005). Hierbij is de dorsale hippocampus betrokken bij recente herinneringen en de mPFC bij lange termijn herinneringen (Quinn et al., 2008). De mPFC is onder te verdelen in een infra-limbisch (IL) en prelimbisch (PL) subgebied met allebei een andere rol in het integreren van contextuele herkenning van context-angst associaties (Zelikowsky et al., 2014). Gevonden is dat prelimbische (PL) gebieden van de mPFC angst opwekken en dat infralimbische (IL) gebieden van de mPFC angst inhiberen (Sotres-Bayon et al., 2006; Sierra-Mercado et al., 2010).

De consolidatie van geheugen van emotionele herinneringen wordt verbeterd door adrenaline en glucocorticoïden, die vrijkomen bij de angst- of stress respons (McGaugh & Roozendaal, 2002). Dit effect is dosis afhankelijk, een gemiddelde dosis adrenaline of glucocorticoïden verbeteren consolidatie van geheugen, maar lage of hogere dosissen zorgen juist voor een beperkte consolidatie van geheugen (Roozendaal, Williams & McGaugh, 1999). Hoewel adrenaline en glucocorticoïden dezelfde invloed hebben op de consolidatie van geheugen, worden de effecten gemedieerd door verschillende mechanismen (Roozendaal, Carmi & McGaug, 1996).

Adrenaline kan de bloed-hersen-barrière niet passeren, dus effecten op geheugen consolidatie worden geïnitieerd door activatie van de perifere ß-adrenoreceptoren. Deze bevinden zich op vagale afferenten en projecteren naar de kern van de ‘solitary tract’ (NTS) in de hersenstam. Noradrenerge projecties die voortkomen uit de NTS innerveren hersengebieden betrokken bij leren en geheugen, waaronder de amygdala (Williams et al., 1998). Glucocorticoïden zijn erg lipofiel en kunnen wel de bloed-hersen-barrière passeren om vervolgens te binden aan mineralocorticoïde receptoren (MR) en aan glucocorticoïd receptoren (GR). Deze receptoren bevinden zich in de hippocampus (van Steensel et al., 1996). MR heeft een hoge affiniteit voor cortisol terwijl GR een relatief lage affiniteit heeft voor cortisol (Reul & de Kloet, 1985). In tegenstelling tot MRs worden GRs alleen bezet tijdens de stress respons en uit verschillende onderzoeken blijkt dat de effecten op geheugen selectief afhangen van de activatie van GRs (Oitzl & de Kloet, 1992; Roozendaal & McGaugh, 1997).

# Blootstellingstherapie

Op dit moment is psychotherapie de meest effectieve therapie voor PTSS. Hieronder valt bijvoorbeeld cognitieve-gedragstherapie waarbij iemand opnieuw wordt blootgesteld aan angstopwekkende stimuli verwant aan het trauma (Rothbaum & Schwartz, 2002). Blootstellingstherapie heeft meer empirisch bewijs voor zijn werkzaamheid dan andere behandelingen die zijn ontwikkeld voor de behandeling van trauma gerelateerde symptomen (Rothbaum et. al., 2000). Personen met PTSS zien het herinneren van het trauma als gevaarlijk waardoor ze het niet zullen verwerken omdat ze de herinnering vermijden wegens de sterke koppeling met de angstrespons (Schwartz, 2002), zodat de angstrespons niet kan worden uitgedoofd.

## Werking blootstellingstherapie

Blootstellingstherapie is gebaseerd op het onder ogen zien van trauma-gerelateerde informatie en daarmee het oproepen van de angstrespons (Schwartz, 2002). Mechanismes die betrokken zijn in veranderingen relevant voor de verbetering van PTSS zijn opgesteld door Edna B. Foa en Barbara Olasov Rothbaum. Herbeleven van het trauma in een therapeutische, aanmoedigende setting verbindt positieve en veilige informatie in het geheugen van het trauma, waardoor de persoon zich realiseert dat het herinneren van het trauma niet gevaarlijk is. Ook het focussen op de herinnering voor een langere periode helpt de patiënt om het verschil te zien tussen het trauma zelf en herinneringen die niet traumatisch zijn. Hierdoor kan de persoon het trauma zien als een specifieke gebeurtenis in plaats van als een representatie van gevaar (Foa & Rothbaum, 1998). Onderliggende mechanismes hebben vooral te maken met het corrigeren van foutieve inschattingen van gevaar en met de habituatie van angstige responsen op stimuli die doen denken aan het trauma (Schwartz, 2002). Samenvattend berust de werking van blootstellingstherapie op het proces van extinctie waarbij de koppeling tussen de neutrale geconditioneerde stimulus (GS) en de aversieve ongeconditioneerde stimulus (OS) wordt uitgedoofd door blootstelling aan GS in afwezigheid van OS (Myers & Davis, 2007).

## Medicatie bij blootstellingstherapie

Personen die leiden aan PTSS zijn vaak te overweldigd door negatieve herinneringen aan het trauma waardoor het niet mogelijk is om deel te nemen aan een therapie die hierop gebaseerd is, wat therapiebestendigheid wordt genoemd (Zepinic, 2015). Glucocorticoïden hebben een versterkend effect op de N-methyl-D-aspertaat (NMDA) glutamaat receptoren in de amygdala (Sakurai et al., 2007). Activatie van de NMDA glutamaat receptoren verbindt neuronen die tegelijk actief zijn, wat essentieel is voor zowel leren en geheugen als voor extinctie (Tsien, 2000). Uit de ontdekking dat glucocorticoïden extinctie faciliteren (Sakurai et al., 2007), komt het idee voort dat verhoogde hoeveelheid glucocorticoïden de effectiviteit van blootstellingstherapie zouden kunnen verbeteren en de therapiebestendigheid te kunnen verminderen (Yehuda et al., 2015).

Toediening van hydrocortison, dit is de naam voor cortisol als het als medicijn wordt toegediend (Becker & Kenneth, 2001), leidt tot een verbeterde respons op blootstellingstherapie voor angst-gerelateerde stoornissen (Zuj et al., 2017). In een studie waar personen met een fobie voor spinnen blootstellingstherapie ondergingen zorgde toediening van hydrocortison voor een angstrespons die significant minder was dan wanneer geen hydrocortison was toegediend (Soravia et al., 2014). Dit geldt ook voor een studie van Meuret et al. die liet zien dat een verhoogd niveau van cortisol tijdens blootstellingstherapie samenging met een verminderde angstrespons in personen met paniekstoornissen (Meuret et al., 2015). Dit wijst op een verbeterde extinctie van angst ten gevolge van een verhoogd corticosteroïd niveau. Toediening van hydrocortison voorafgaande aan blootstellingstherapie zorgt voor een vermindering van PTSS-symptomen (Yehuda et al. 2015) en ook Suris et al. vonden bij toediening van hydrocortison voorafgaande aan blootstellingstherapie een reductie van PTSS-symptomen na 1 en na 3 maanden, maar niet na zes maanden (Suris et al., 2017). Uit deze gegevens blijkt dat het verbeteren van extinctie en het verminderen van de angstrespons effectief is in de behandeling van PTSS (Rooij & Jovanovic,, 2019).

## De 5-HT2A receptor

Het 2A subtype van serotonine (5-HT) receptoren wekt sensorische en cognitieve veranderingen op. Deze receptor is op gereguleerd tijdens stress gerelateerd aan angst en speelt een rol bij het associatieve leerproces (Murnane, 2019). De 5-HT2a receptoren bevinden zich onder andere in de prefrontale cortex, hippocampus en amygdala om zo attentie, werkgeheugen en cognitie en perceptie te kunnen moduleren (Sherwood &Prisinzano, 2018). Verschillende vormen van stress worden geassocieerd met een verhoogde expressie van de 5-HT2a receptor (Goodwin et al., 1984). Activatie van de 5-HT2a receptor faciliteert synaptische plasticiteit en associatief leren, waaronder angstconditionering wat het vermijden faciliteert van stimuli die in de toekomst angst zullen oproepen (Rambousek et al., 2014). Stoffen waarbij dit mechanisme is betrokken zijn psilocybine en MDMA (Murnane, 2019).

## 

## Psilocybine (4-phosphoryloxy- N,N-dimethyltryptamine)

Psilobyine (PY) is een hallucinogeen en is het fundamentele psychoactieve-bestanddeel van hallucinogene paddenstoelen zoals o.a *Psilocybe cubensis* en *Psilocybe similanceata* (Hasler et. al., 2004). Het is een non-selectieve 5-HT2a receptor agonist (Carhart-Harris & Goodwin, 2017) en zorgt voor zowel sensorische als cognitieve veranderingen.

Ondanks het feit dat PY gecombineerd met therapie bij verschillende psychiatrische aandoeningen kan helpen verminderen wordt PY vooral gebruikt tegen depressie (Carhart-Harris et al, 2017). Depressie is een veelvoorkomende co-morbiditeit van PTSS (Breslau et al., 2000). Een overeenkomst tussen PTSS en depressie is een verminderde extinctie (Tani et al., 2018). Toediening van PY verhoogt cortisol niveaus, afkomstig van een geactiveerde HPA-as wat bijdraagt aan een verbeterde extinctie retentie (de Veen et al., 2017).

Naast een verminderde extinctie ten gevolge van een verlaagd cortisolniveau is een andere overeenkomst tussen PTSS en depressie een hyperactieve amygdala, met name voor negatieve emotionele stimuli (Drevets et al., 1992). PY heeft al na één dosis antidepressieve en angstverminderende effecten die 6 maanden kunnen aanhouden (Rucker, Jelen & Flynn, 2016; Santos et al., 2016), terwijl antidepressiva zoals selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRI) blijvend moeten worden toegediend (Ma, 2015). SSRIs hebben een generaliserende dempende functie op de amygdala, en verminderen daarmee zowel positieve als negatieve gevoelens (Price et al., 2009). PY wordt juist geassocieerd met een verbeterde positieve gemoedstoestand (Kraehenmann et al., 2015).

## MDMA (3,4,-methylenedioxymethamphetamine)

MDMA veroorzaakt een unieke combinatie fysiologische eigenschappen waaronder een verhoogde mate van extraversie, verbeterde attentie, verhoogde mate van ontspanning, euforie en een verhoogde mate van empathie voor zowel zichzelf als voor anderen (Sessa et. al., 2012). Deze pro-sociale factoren helpen in het bereiken en verwerken een emotioneel trauma waardoor MDMA een passend middel lijkt om te helpen bij post-trauma psychologische therapie (Sessa et. Al. 2012).

MDMA vermindert het gevoel van angst wat gepaard gaat met de blootstelling aan herinneringen van het trauma, versterkt banden tussen patiënt en therapeut en verminderd vermijdend gedrag ten opzichte van het trauma terwijl de persoon met PTSS nog wel helder kan nadenken en in een alerte staat van bewustzijn verkeert (Dumont & Verkes, 2006; Kolbrich et al., 2008; Mithoefer et al., 2011). Dit effect wordt verkregen door activatie van de de 5-HT2a receptororen die, zoals eerder vermeld, zorgen voor sensorische en cognitieve veranderingen (Murnane, 2019). Ook heeft MDMA effect op andere receptoren waardoor het de afgifte van o.a cortisol kan stimuleren (Murnane et al. 2010) zodat het voor een persoon met PTSS mogelijk is aan het betreffende trauma terug te denken en nieuwe inzichten te verkrijgen (Sessa, 2011) ten gevolge van een verbeterde extinctie door verhoogde cortisol niveaus.

Bij PTSS is er sprake van een verminderde remming vanuit de mPFC op de amygdala (Etkin & Wager, 2007). Onderzoek bij gezonde personen heeft aangetoond dat toediening van MDMA zorgt voor een meer actieve mPFC en een verminderd actieve amygdala (Bedi et al., 2009). Dit veroorzaakt een optimale gemoedstoestand voor blootstellingstherapie die therapiebestendigheid voorkomt (Foa et al., 2009). Ook helpt MDMA bij het faciliteren van extinctie (Gamma et al., 2000).

De eerste gecontroleerde klinische studie van Mithoefer et al. bevestigt de waardevolle rol voor MDMA in post-trauma psychologische therapie. Na behandeling van personen met onbehandelbare PTSS met MDMA bleek dat 85% van de gevallen niet langer voldeed aan de criteria van PTSS tegenover 25% in de placebogroep. Dit resultaat werd behaald na 2 sessies, gedurende acht uur met een initiële dosis van 125 mg die na twee uur werd opgevolgd door een dosis van 62,5 mg (Mithoefer et al., 2010). Er werden geen medicijn gerelateerde nadelige gebeurtenissen of neurocognitieve effecten gevonden en na vier jaar voldeed 83% van de behandelde groep nog steeds niet aan de criteria voor PTSS, zonder extra toediening van MDMA (Mithoefer, 2013). Verschillende fase twee MDMA-PTSD onderzoeken worden gedaan in onder andere Canada, Israel en Australië in een poging deze eerste gecontroleerde klinische studie van Mithoefer et al. te repliceren (Sessa, 2016). De geschatte datum voor het verkrijgen van toestemming van het U.S Food & Drug administration (FDA) om door te gaan met fase drie onderzoek is in het jaar 2021 (Sessa, 2016).

# Conclusie

Posttraumatisch stress-syndroom (PTSS) is een angst-gerelateerde stoornis ten gevolge van een traumatische ervaring zoals huiselijk geweld, natuurrampen of oorlogstrauma’s. Bijbehorende PTSS-symptomen zijn het herbeleven van dit trauma in de vorm van o.a. nachtmerries of flashbacks, het vervolgens vermijden van stimuli die herbelevingen opwekken en een blijvende sympathische activatie. Deze symptomen houden minimaal een maand aan en beperken het sociale-, persoonlijke- of beroepsleven.

Het onderliggende mechanisme is het onvermogen angstresponsen te onderdrukken in een veilige omgeving ten gevolge van een mal-adaptief leerproces. Dit wordt veroorzaakt door een beperkte remming van de mediale prefrontale cortex op de amygdala die hierdoor hyperactief is. Extinctie is beperkt ten gevolge van een laag cortisolniveau waardoor de koppeling tussen een neutrale geconditioneerde stimulus met een aversieve ongeconditioneerde stimulus niet wordt uitgedoofd na herhaaldelijke blootstelling van de neutrale geconditioneerde stimulus zonder de aversieve ongeconditioneerde stimulus. Tegelijk is er is een overmatige angstgeneralisatie die zijn oorzaak vindt in de hippocampus.

Blootstellingstherapie is de meest effectieve therapie voor PTSS waarbij iemand met PTSS wordt blootgesteld aan stimuli verwant aan het trauma in een veilige omgeving. Blootstelling aan stimuli verwant aan het trauma roept een angstrespons op die veelal de persoon in kwestie overweldigd waardoor er niet kan worden doorgegaan met de therapie. Dit wordt therapiebestendigheid genoemd en kan worden tegengegaan met behulp van medicatie die zorgen voor een verhoging van het cortisolniveau om zo extinctie retentie te verbeteren.

Waar psilocybine een medicijn is wat voornamelijk helpt tegen depressie, een veelvoorkomende co-morbiditeit van PTSS, is MDMA een echte uitkomst in de behandeling van PTSS. De therapiebestendigheid wordt tegengegaan om een persoon met PTSS zo ontvankelijk mogelijk te maken voor blootstellingstherapie zodat de ongeconditioneerde stimulus ‘kan worden losgekoppeld’ van de aversieve ongeconditioneerde stimulus om zo PTSS symptomen te verminderen dan wel volledig uit te doven.

# Referentielijst

Association, A.P, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,

DSM-5. American Psychiatric Association, Arlington, VA

Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including

humans. Brain Res Brain Res Rev. 1996;22:229-244.

Baxter JD, Tyrrell JB 1981 The adrenal cortex. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA

(eds) Endocrinology and Metabolism, Chapter 12. McGraw Hill, New York, p 385

Becker, Kenneth L. (2001). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.

Lippincott Williams & Wilkins. p. 762. ISBN 9780781717502. Archived from the original on 2016-09-14.

Bedi, G. Phan, KL. Angstadt, M. de Wit, H. Effects of MDMA on sociability and neural

response to social threat and social reward, Psychopharmacology 207 (1) (2009) 73–8

Benz, M. A., Hasler, F., Huber, T., Vollenweider, F. X., & Grimberg, U. (2004). Acute

psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind,

placebo-controlled dose?effect study. Psychopharmacology, 172(2), 145–156.

Blechert, J., Michael, T., Vriends, N., Margraf, J. & Wilhelm, F. H. Fear conditioning in

posttraumatic stress disorder: evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses. Behav. Res. Ther. 45, 2019–2033 (2007).

Breslau, N., Davis, G.C., Peterson, E.L., Schultz, L.R., 2000. A second look at comorbidity in

victims of trauma: the posttraumatic stress disorder–major depression connection. Biol Psychiatry 48, 902–909

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex.

Trends Cogn Sci. 2000;4:215-222.

Carhart-Harris, R. L. & Goodwin, G. M. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past,

Present and Future. Neuropsychopharmacology,

Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol 2009;5:374–81.

Damasio AR. Descartes’ Error. New York, NY: Avon Books, Inc.; 1994

Damasio, A.R., Tranel, D., & Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behavior caused

by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. Behavioral Brain Research, 41, 81± 94.

Davis M. 2000. The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety.

The amygdala. A functional analysis (ed. J.P. Aggleton), pp. 213–287. Oxford UP, New York.

De Kloet, E. R., & Derijk, R. (2004). Signaling pathways in brain involved in predisposition and

pathogenesis of stress-related disease: Genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1032*, 14–34.

de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to

disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(6), 463–475.

de Kloet, E.R., J.M. Reul, F.S. de Ronde, et al. 1986. Function and plasticity of brain

corticosteroid re- ceptor systems: action of neuropeptides. J. Steroid. Biochem. 25: 723–731.

de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG: Assessment of

HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. J Psychiatr Res 2006; 40:550–567

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour.

Brain. 1995;118(pt 1):279-306

Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JA, et al.Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects

of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. Ther Adv Psychopharmacol. 2016;6(3):193-213.

Drevets WC, Raichle ME. Reciprocal suppression of regional cerebral blood

flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between cognition and emotion. Cognition and Emotion. 1998;12:353-385.

Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T., Raichle, M.E., 1992. A

functional anatomical study of unipolar depression. J. Neurosci. 12, 3628e3641.

Dickie,E.W, Akerib V, Aromy JL.(2008)An fMRI investigation of memory encodinging PTSD:

influence of symptom severity. Neuropsychologia 46, 1522– 1531

Dumont, GJH. Verkes, RJ. A review of acute effects of 3, 4methylenedioxymethamphetamine

in healthy volunteers, J. Psychopharmacol. 20 (2006)176–187.

Dymond S, Dunsmoor JE, Vervliet B, Roche B, Hermans D (2014): Fear generalization in

humans: Systematic review and implications for anxiety disorder research. Behav Ther [published online ahead of print].

Etkin,A.and Wager,T.D.(2007) Functionalneuroimagingofanxiety: a meta-analysis of

emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. Am. J. Psychiatry 164, 1476–1488

Gilboa, A., Shalev, A. Y., Laor, L., Lester, H., Louzoun, Y., Chisin, R., and Bonne, O. (2004).

Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder. Biol. Psychiatry 55, 263–272.

Foa E.B. & Rothbaum B.A. (1998) Treating the trauma of rape: Cognitive behavioral therapy

for PTSD. New York: Guilford Press

Foa, EB. Keane, TM. Friedman, MJ. Cohen, JA. Effective Treatments for PTSD: Practie

Guidelines From the International Society for Traumatic Stress Studies, 2nd ed., Guilford Press, New York, 2009

Gamma, A. Buck, A. Berthold, T. Liechti, ME. Vollenweider, FX. ,4-

Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H(2)(15)O]-PET in healthy humans, Neuropsychopharmacology 23 (2000) 388–395.

Goodwin GM, Green AR, Johnson P (1984). 5-HT2 receptor characteristics in frontal cortex

and 5-HT2 receptor-mediated head-twitch behaviour following antidepressant treatment to mice. Br J Pharmacol 83:235–242

Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Thelen B, Lindenblatt H, Kovar KA, Sass H, Geyer MA

(1998) Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans. Behav Pharmacol 9:561–566

Groves, P.M., Thompson, R.F., 1970. Habituation: a dual process theory. Psychol. Rev. 77,

419–450.

Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-

referential mental activity: relation to a default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:4259-4264.

Halgren, E., Walter, R. D., Cherlow, D. G., and Crandall, P. H. 1978. Mental phenomena

evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. Brain 101: 83–117.

Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., and Vollenweider, F. X. (2004). Acute

psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. Psychopharmacology (Berl.) 172, 145–156.

Ito R, Lee AC. The role of the hippocampus in approach- avoidance conflict decision-making:

evidence from rodent and human studies. Behav Brain Res 2016;313:345–57.

Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, Prigatano GP. Neural correlates of

self-reflection. Brain. 2002;125:1808-1814.

Jovanovic, T. Norrholm, SD. Fenell, JE. Keyes, M. Fiallos, AM. Myers, HM., Davis, M. Duncan,

EJ. (2009) Posttraumatic stress disorder may be associated with impaired fear inhibition: relation to symptom severity. Psychiatry Res. 167, 151–160

Jovanovic, T. Norrholm, SD. Blanding, NQ. Davis, M. Duncan E., Bradley, B. Ressler, KJ. (2010)

Impaired fear inhibition is a biomarker of PTSD but not depression, Depress. Anxiety 27 (2010) 244–251.

Jovanovic, T., Ressler, K.J., 2010. How the Neurocircuitry and Genetics of fear Inhibition May

Inform our Understanding of PTSD. Am. J. Psychiatry 167 (6), 648–662.

Jovanovic, T., Norrholm, S.D., 2011. Neural Mechanisms of Impaired fear Inhibition in

Posttraumatic stress Disorder. Front. Behav. Neurosci. 5, 44.

Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and

comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62:617–27.

Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., and Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic

stress disorder in the national comorbidity survey. Arch. Gen. Psychiatry 52, 1048–1060

King, A. S., and Brothers, L. A. 1992. The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion,

Memory, and Mental Dysfunction (J. P. Aggle- ton, Ed.), pp. 355–377. Wiley-Liss, New York.

Kolber BJ, Roberts MS, Howell MP, Wozniak DF, Sands MS, Muglia LJ (2008): Central

amygdala glucocorticoid receptor action promotes fear-associated CRH activation and conditioning. Proc Natl Acad Sci USA

Kolbrich, EA. Goodwin, RS. Gorelick, DA. Hayes, RJ. Stein, EA. Huestis, MA Physiological and

subjective responses to controlled 3,4-methylenedioxymethamphetamine administration, J. Clin. Psychopharmacol. 28 (2008) 432–440.

Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of

happiness, sadness, and disgust. Am J Psychiatry. 1997;154:926-933.

Lane RD, Reiman EM, Axelrod B, Yun LS, Holmes A, Schwartz GE. Neural correlates of levels

of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. J Cogn Neurosci. 1998;10:525-535.

Lanius RA, Bluhm RL, Coupland NJ, et al. Default mode network connectivity as a predictor of

post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. Acta Psychiatr. Scand. 2010; 121(1):33–40.

Lanius, R. A., Williamson, P. C., Bluhm, R. L., Densmore, M., Boksman, K., Neufeld, R. W.,

Gati, J. S., and Menon, R. S. (2005). Functional connectivity of dissociative responses in

posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. Biol. Psychiatry 57, 873–884.

Lanius, R. A., Williamson, P. C., Densmore, M., Boksman, K., Neufeld, R. W., Gati, J. S., and

Menon, R. S. (2004). The nature of traumatic memories: a 4-T fMRI functional connectivity analysis Am J Psychiatry. 2004 Jan;161(1):36-44.

Lissek, S. & Grillon, C. in The Oxford Handbook of Traumatic Stress Disorders (eds Beck, J. G.

& Sloan, D. M.) 175–190 (Oxford Univ. Press, 2012).

Lissek, S., Powers, A. S., Mcclure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., and Pine,

D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxi- ety disorders: a meta-analysis. Behav. Res. Ther. 43, 1391–1424.

Lissek, S. & van Meurs, B. Learning models of PTSD: theoretical accounts and

psychobiological evidence. Int. J. Psychophysiol. 98(3, Part 2), 594–605 (2015).

Lissek S, Rabin SJ, Mcdowell DJ, Dvir S, Bradford DE, Geraci M, et al. Impaired discriminative

fear-conditioning resulting from elevated fear responding to learned safety cues among individuals with panic disorder. Behav Res Ther (2009) 47:111–8.

Ma, Y., 2015. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic

meta-analysis. Mol. Psychiatr. 20, 311e319

Mahan, A.L. and Ressler, K.J. (2012) Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala:

implications for posttraumatic stress disorder. Trends Neurosci. 35, 24–35

Mannie, Z. N., Norbury, R., Murphy, S. E., Inkster, B., Harmer, C. J., and Cowen, P. J. (2008).

Affective modulation of anterior cingulate cortex in young people at increased familial risk of depression. Br. J. Psychiatry 192, 356–361

Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning,

extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 2013;14:417–28.

Marks, I., Tobena, A., 1990. Learning and unlearning fear: a clinical and evolutionary

perspective. Neurosci. Biobehav. Rev. 14, 365–384.

McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally

arousing experiences. Annu. Rev. Neurosci. 2004;27:1

Meuret, A.E., Trueba, A.F., Abelson, J.L., Liberzon, I., Auchus, R., Bhaskara, L., Ritz, T.,

Rosenfield, D., 2015. High cortisol awakening response and cortisol levels moderate exposure-based psychotherapy success. Psychoneuroendocrinology 51, 331–340.

Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., and Rauch, S. L. (2007). A role for

the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. Biol. Psychiatry 62, 1191–1194.

Milad, MR. Quirk, GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear

extinction, Nature 420 (2002) 70–74.

Morey, R.A., Gold, A.L., Labar, K.S., Beall, S.K., Brown, V.M., Haswell, C.C., Nasser, J.D.,

Wagner, H.R., McCarthy, G., Mid-Atlantic MIRECC Workgroup, 2012. Amygdala volume changes with posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veteran group. Arch. Gen. Psychiatry 69 (11), 1169–1178.

Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., and Dolan, R. J.

1996. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. Nature 383: 812–815.

Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human

amygdala. Nature. 1998;393:467-470

Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. Molecular Psychiatry, 12(2),

120–150. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939

McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting

memories in the brain James L McGaugh and Benno Roozendaal. Current Opinion in Neurobiology, 12(2), 205–210.

Mithoefer MC, Wagner TM, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of

±3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. J Psychopharmacol. (2010) 25:439–52

Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar- Klosinski B, et al.

Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependence after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow- up study. *J Psychopharmacol.* (2013) 27:28–39

Murnane, K. S. (2019). Serotonin 2A receptors are a stress response system. *Behavioural*

*Pharmacology*,

Murnane KS, Fantegrossi WE, Godfrey JR, Banks ML, Howell LL (2010). Endocrine and

neurochemical effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its stereoisomers in rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 334:642–650

Oitzl MS, de Kloet ER. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of

spatial orientation learning. Behav. Neurosci. 1992;106:62.

Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Peri, T., & Pitman, R. K. (2000). De novo

conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(2), 290–298.

Pape, H.C. and Pare, D. (2010) Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition,

expression, and extinction of conditioned fear. Physiol. Rev. 90, 419–463

Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S. P. & Shalev, A. Y. Psychophysiologic assessment of aversive

conditioning in posttraumatic stress disorder. Biol. Psychiatry 47, 512–519 (2000).

Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., and Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of

emotion: a meta- analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. Neuroimage 16, 331–348.

Phelps EA, D. M., Nearing, K. I. & LeDoux, J. E. Extinction learning in humans: role of the

amygdala and vmPFC. Neuron 43, 897–905 (2004).

Phillips ML, Young AW, Senior C, et al. A specific neural substrate for perceiving facial

expressions of disgust. Nature. 1997;389:495-498.

Pissiota A, Frans O, Fernandez M, et al. Neurofunctional correlates of posttraumatic stress

disorder: a PET symptom provocation study. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.

2002; 252(2): 68–75.

Price, J., Cole, V., Goodwin, G.M., 2009. Emotional side-effects of selective serotonin

reuptake inhibitors: qualitative study. Br. J. Psychiatr. 195, 211e217.

Quinn, JJ. Ma, GD. Tinsley, MR. Koch, C. Fanselow, MS Inverse temporal con- tributions of

the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex to the expression of long-term

fear memories, Learn. Mem. 15 (2008) 368–372.

Quirk, GJ. Likhtik, E. Pelletier, JG. Pare, D Stimulation of medial prefrontal cortex

decreases the responsiveness of central amygdala output neurons, J. Neurosci. 23

(2003) 8800–8807.

Quirk, GJ. Russo, GK. Barron, JL. Lebron, K. (2000) The role of ventromedial prefrontal

cortex in the recovery of extinguished fear, J. Neurosci. 20 (2000) 6225–6231.

Rambousek L, Palenicek T, Vales K, Stuchlik A (2014). The effect of psilocin on memory

acquisition, retrieval, and consolidation in the rat. Front Behav Neurosci 8:180.

auch SL, Shin LM and Phelps EA (2006) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroim- aging research – past, present, and future. Biol Psychiatry 60: 376–382.

Rauch SL et al. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress

disorder. Neuroreport 14, 913–916 (2003).

Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, et al. Neuroanatomical correlates of externally and

internally generated human emotion. Am J Psychiatry.1997;154:918-925.

Resnick, H.S., R. Yehuda, R.K. Pitman, et al. 1995. Effect of previous trauma on acute plasma

cortisol level following rape. Am. J. Psychiatry 152: 1675– 1677.

Reul JMHM, de Kloet ER. Two receptor systems for corticosterone in the rat brain:

Microdistribution and differential occupation. Endocrinology. 1985;117:2505

Rothbaum, B. O., and Schwartz, A. C. (2002).Exposure therapy for posttraumatic stress

disorder. Am. J. Psychother. 56, 59

Rothbaum BO, Meadows EA, Resick P, & Foy DW (2000). Cognitive-behavioral therapy. In

E.B. Foa, M. Friedman, & T. Keane (Eds.), *Effective treatments for posttraumatic stress disorder: Practice Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies.* New York, NY: Guilford, pp. 60-83.

Roozendaal B, Carmi O, McGaugh JL. Adrenocortical suppression blocks the memory-

enhancing effects of amphetamine and epinephrine. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1996;93:1429

Roozendaal B, McGaugh JL: Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect

of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. Eur J Neurosci 1997, 9:76-83.

Roozendaal, B., 2003. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory

consolidation and retrieval. Prog. Neuro- Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27 (8), 1213—1223.

Roozendaal B, Williams CL, McGaugh JL. Glucocorticoid receptor activation in the rat

nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: involvement of the basolateral amygdala. Eur. J. Neurosci. 1999;11:1317

Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, et al. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders:

a systematic review. J Psychopharmacol. 2016;30(12):1220-1229.

Sakurai, S., Yu, L., Tan, S.E., 2007. Roles of hippocampal N-methyl-D-aspartate receptors and

calcium/calmodulin- dependent protein kinase II in amphetamine-produced

conditioned place preference in rats. Behav. Pharmacol. 18 (5—6), 497—506.

Schwartz, A. N. N. C. (2002). Exposure Therapy for Posttraumatic Stress Disorder Disorder

(PTSD) that requires the patient to focus on and describe the details, 56(1), 59– 75.

Schienle A, Stark R, Walter B, et al. The insula is not specifically involved in disgust

processing: an fMRI study. Neuroreport. 2002;13:2023-2026.

Shin, L. M. (2009). “The amygdala in post-traumatic stress disorder,” in Post-Traumatic

Stress Disorder: Basic Science and Clinical Practice, eds P. J. Shiromani, T. M. Keane, and J. E. Le Doux (New York: Humana Press), 319–334

Sessa B. . (2012) Could MDMA be useful in the treatment of PTSD? Prog Neurol

Psychiatry15:4–7. doi: 10.1002/pnp.216

Sessa B. MDMA and PTSD treatment: PTSD: from novel pathophysiology to innovative

therapeutics [published online July 6, 2016]. Neurosci Lett.

Sessa B. (2016) MDMA and PTSD treatment: PTSD: from novel pathophysiology to innovative

therapeutics. Neurosci Lett. 2016:S0304-3940(16)30490-6.

Siapas, A.G., Lubenov, E.V., and Wilson, M.A. 2005. Prefrontal phase locking to hippocampal

theta oscillations. Neuron 46: 141–151.

Sierra-Mercado, D. Padilla-Coreano, N. Quirk, GJ. Dissociable roles of prelimbic and

infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression

and extinction of conditioned fear, Neuropsychopharmacology 36 (2010) 529–538.

Soravia, L.M., Heinrichs, M., Winzeler, L., Fisler, M., Schmitt, W., Horn, H., Dierks, T., Strik,

W., Hofmann, S.G., de Quervain, D.J., 2014. Glucocorticoids enhance in vivo

exposure-based therapy of spider phobia. Depress. Anxiety 31, 429–435.

Sotres-Bayon, F. Cain, CK., LeDoux, JE. Brain mechanisms of fear extinction: his-torical

perspectives on the contribution of prefrontal cortex, Biol. Psychiatry 60 (2006) 329–

336

Squire, L.R. and Alvarez, P. 1995. Retrograde amnesia and memory consolidation: A

neurobiological perspective. Curr. Opin. Neurobiol. 5: 169–177.

Steckler T, Holsboer F (1999): Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. Biol Psychiatry 46:1480–1508.

Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M., and Vollenweider, F. X. (2012). Prediction of

psilocybin response in healthy volunteers. PLoS One 7:e30800

Surís, A., Holliday, R., Adinoff, B., Holder, N., North, C.S., 2017. Facilitating fear-based

memory extinction with dexamethasone: a randomized controlled trial in male ﻿

Veterans with combat-related PTSD. Psychiatry. 80 (4), 399–410.

Sutherland, G.R. and McNaughton, B. 2000. Memory trace reactivation in hippocampal and

neocortical neuronal ensembles. Curr. Opin. Neurobiol. 10: 180–186

Sussman, D., Pang, E.W., Jetly, R., Dunkley, B.T., Taylor, M.J., 2016. Neuroanatomical

features in soldiers with post-traumatic stress disorder. BMC Neurosci. 17, 13.

Szeszko, P. R., Lehrner, A., & Yehuda, R. (2018). Glucocorticoids and Hippocampal Structure

and Function in PTSD. *Harvard Review of Psychiatry*, *26*(3), 142–157.

Tsien, J. Z. (2000). Building a brainier mouse. *Scientific American*, *282*(4), 62–68.

Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin—summary of knowledge and new perspectives. Eur

Neuropsychopharmacol 2014; 24: 342–56.

van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F, Raap DK, Thackery SG (2001) 5-HT2A receptors

stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. J Neurosci 21:3572–3579

van Rooij, S. J. H., & Jovanovic, T. (2019). Impaired inhibition as an intermediate phenotype

for PTSD risk and treatment response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *89*(October 2018), 435–445.

Van Steensel, B. van Binnendijk, EP, Horsnby, CD (1996) Partial colocalizaion of

Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in discrete compartments in

nuclei of rat hippocampus neurons. J. Cell Sci. 109: 787–792.

van Stegeren AH, Wolf OT, Everaerd W, Rombouts SA. Interaction of endogenous cortisol

and noradrenaline in the human amygdala. Prog Brain Res 2008;167:263–8.

Vasterling, JJ. & Brewin, CR Neuropsychology of PTSD: Biological, cognitive, and clinical

perspectives,Guilford Press, 2005.

Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Babler A, Vogel H, Hell D (1998)

Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via serotonin-2 agonist action. Neurore- port 9:3897–3902

Wessa, M. & Flor, H. Failure of extinction of fear responses in posttraumatic stress disorder:

evidence from second-order conditioning. Am. J. Psychiatry 164, ﻿1684–1692 (2007)

Wilson, JJP & Keane, TM. in Assessing psychological trauma and PTSD, ed. J. P. Wilson and T.

M. Keane, Guilford Press, 2004

Williams CL, Men D, Clayton EC, Gold PE. Norepinephrine release in the amygdala following

systemic injection of epinephrine or escapable foot shock: contribution of the

nucleus of the solitary tract. Behav. Neurosci. 1998;112:1414.

Wolf, O. T., Scheltens, P., Barkhof, F., Rombouts, S. A. R. B., Everaerd, W., & van Stegeren, A.

H. (2006). Endogenous cortisol level interacts with noradrenergic activation in the human amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, *87*(1), 57–66.

Yehuda R (2009): Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. Ann N

Y Acad Sci 1179:56–69.

Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, Makotkine I, Lehrner AL, Koch E, et al. (2013):

Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement

following psychotherapy in combat veterans with PTSD. Front Psychiatry 4:118.

Yehuda, R., Bierer, L.M., Pratchett, L.C., Lehrner, A., Koch, E.C., Van Manen, J.A., Flory, J.D.,

Makotkine, I., Hildebrandt, T., 2015. Cortisol augmentation of a psychological

treatment for warfighters with posttraumatic stress disorder: randomized trial

showing improved treatment retention and outcome. Psychoneuroendocrinology 51, 589–597

Zelikowsky, M. Hersman, S. Chawla, MK. Barnes, CA. Fanselow, MS Neuronal ensembles in

amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex track differential components of

contextual fear, J. Neurosci. 34 (2014) 8462–8466.