

Посттравматическое стрессовое расстройство: обзор современных доказательных данных и проблем

Richard A. Bryant

School of Psychology, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Перевод: Суслова Ж. В. (Москва)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry* 2019;18(3):259–269.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является, вероятно, самым распространенным психическим расстройством, возникающим в результате воздействия травматического события. После того, как оно было официально введено в DSM-III в 1980 г., существенно возросла осведомленность о его причинах, механизмах развития и лечении. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в понимании, текущее определение этого расстройства по-прежнему остается предметом споров. DSM-5 и МКБ-11 определяют расстройство по-разному, что отражает разногласия по поводу того, должна ли концепция ПТСР охватывать широкий спектр психологических явлений, возникающих вследствие травмы, или же она должна быть сфокусирована непосредственно на феномене травматических воспоминаний. Это несоответствие в объяснении природы ПТСР препятствует возможности установления биомаркеров и специфических механизмов травматического стресса. В данной работе представлен современный обзор существующих определений ПТСР, имеющиеся сведения о его распространенности и факторах риска, основные объяснительные модели расстройства, а также доказательные методы лечения. Основной вывод состоит в том, что, хотя когнитивно-поведенческая терапия, сфокусированная на травме, является наиболее признанным методом лечения ПТСР, в последние десятилетия она переживает застой, и лишь две трети пациентов с ПТСР демонстрируют адекватный отклик на данное лечение. Кроме того, большинство людей с ПТСР не имеют доступа к доказательным методам лечения, и ситуация обстоит еще хуже в странах с низким и средним уровнем дохода. Определение процессов, которые могли бы помочь устранить эти серьезные препятствия на пути к улучшению состояния людей с ПТСР, остается нерешенной проблемой.

Ключевые слова: Посттравматическое стрессовое расстройство, травма, DSM-5, МКБ-11, когнитивно-поведенческая терапия, определение, доказательные методы лечения, доступ к лечению

Хотя травматический стресс в течение более чем ста лет описывался различными терминами, такими как «снарядный шок», «боевая усталость» и «синдром солдатского сердца»¹, эти устойчивые реакции на стресс вошли в психиатрическую нозологию лишь в 1980-х гг. На волне роста проблем психического здоровья, которые отчетливо проявлялись у многих военнослужащих, вернувшихся из Вьетнама, в DSM-III был представлен диагноз посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

С тех пор наши знания о ПТСР существенно углубились. Тем не менее, несмотря на это, область травматического стресса часто подвергается дискуссиям по поводу самого определения ПТСР, его этиологии и оптимальных путей лечения. На сегодняшний день ситуация не изменилась, поскольку концептуализация психологических реакций на травму остается предметом споров.

В этом контексте настоящий обзор дает представление о нашем современном понимании ПТСР, включая диагностические определения, распространенность и факторы риска, концептуальных моделях, подходах к лечению и некоторых из наиболее важных проблем, актуальных для этой области на сегодняшний день.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящее время существует два основных диагностических определения ПТСР.

В соответствии с DSM-5, необходим факт того, что человек пережил серьезное травматическое событие или оказался его жертвой (воздействие смертоносных обстоятельств или угроза жизни, серьезная травма или сексуальное насилие) (Критерий А). В случае если человек пережил подобные обстоятельства или стал их жертвой, имеется четыре кластера симптомов, которые должны наблюдаться у него. Во-первых, необходимо наличие по крайней мере одного из следующих повторяющихся симптомов: навязчивые мучительные воспоминания, повторяющиеся беспокойные сновидения, диссоциативные реакции (например, флэшбэки), интенсивный или длительный психологический дистресс, вызываемый обстоятельствами, напоминающими о травматическом событии, выраженная физиологическая реактивность при воздействии внутренних или внешних сигналов, символизирующих или напоминающих о том или ином аспекте травматического события (Критерий В). Во-вторых, необходим факт активного избегания человеком того, что внутренне (мысли, воспоминания) и/или внешне (ситуации, разговоры) напоминает о травматическом событии (Критерий С). В-третьих, требуется наличие по крайней мере двух симптомов «изменений когнитивного состояния и настроения», включая невозможность вспомнить важный аспект травматического события, устойчивые и преувеличенные негативные суждения о себе или окружающем мире, устойчивые искаженные убеждения относительно причины или последствий травматического события, постоянные негативные эмоции, заметное снижение интереса, чувство отстраненности или отчужденности от других, стойкая невозможность испытывать положительные эмоции (Критерий D). Наконец, необходимо, чтобы у человека присутствовали по крайней мере два из следующих симптомов возбуждения: раздражительность и вспышки гнева, безрассудное или саморазрушительное поведение, сверхнастороженность, чрезмерная реакция испуга, проблемы с концентрацией внимания, нарушения сна (Критерий E). Во избежание патологизации нормальной реакции на стресс требуется, чтобы эти симптомы проявились более чем через один месяц после травматического события.

Стоит отметить, что определение DSM-5 расширило охват ПТСР с традиционного фокуса на реакциях страха до включения в него также и других эмоциональных реакций на травматическое событие. На самом деле для многих пациентов с ПТСР, в особенности военных и работников служб спасения, характерны эмоциональные реакции, не связанные со страхом².

Многие регионы мира при психиатрической диагностике руководствуются не DSM-5, а Международной классификацией болезней (МКБ) Всемирной организации здравоохранения. МКБ обычно использует более упрощенный по сравнению с DSM подход к психиатрическим диагнозам в силу необходимости снять нагрузку с врачей-диагностов в условиях ограниченных ресурсов, когда у них часто нет возможности выделить длительное время для того, чтобы оценить каждого пациента.

Недавно принятые в МКБ-11 диагностические рекомендации для ПТСР придерживаются стратегии узкой фокусировки на симптомах, связанных со страхом, включая повторяющиеся переживания травматического события, избегание того, что может напоминать о нем, а также текущее повышенное ощущение угрозы (проявляющееся в различных формах возбуждения)³. В основе этого определения лежит предположение, что ключевым элементом ПТСР являются повторно переживаемые воспоминания о травматическом событии в настоящее время.

Помимо ПТСР, в DSM-5 также присутствует диагноз острого стрессового расстройства, который описывает реакции на стресс, происходящие в первый месяц после воздействия травматического события. Этот диагноз был изначально представлен в DSM-IV для описания состояния пациентов, испытывающих тяжелый дистресс, которым в течение первого месяца не мог быть поставлен диагноз ПТСР, а также для выявления круга пациентов, имеющих высокий риск развития ПТСР в дальнейшем. Последующие лонгитюдные исследования указали на то, что данный диагноз является лишь незначительным предиктором ПТСР: как минимум половина пациентов, у которых развилось ПТСР, в самом начале не соответствовали критериям острого стрессового расстройства⁴.

Изначальная концептуализация острого стрессового расстройства во многом делала упор на диссоциативные реакции непосредственно после травматического события (включая деперсонализацию, дереализацию, дезориентировку в пространстве)⁵, в результате чего в DSM-IV появилось условие о том, что наличие диссоциативных симптомов является критерием данного расстройства. В противовес этой позиции, данные схожих между собой исследований говорят о том, что, несмотря на связь между ассоциированной с травмой диссоциацией и последующим развитием ПТСР⁶, многие люди, у которых возникло ПТСР, не проявляли диссоциативных реакций в острой фазе после травматического события⁴. В итоге по DSM-5 диагноз острого стрессового расстройства не требует наличия специфического кластера симптомов, однако с учетом того, что люди по-разному могут переживать острый стресс, необходимым является наличие по крайней мере 9 из 14 потенциальных реакций острого стресса, имевших место в первый месяц после травмы⁷. Стоит отметить, что данный диагноз предназначен не для прогнозирования последующего развития ПТСР, а скорее для того, чтобы выделить круг людей, испытывающих сильный дистресс в первый месяц, которые могли бы воспользоваться помощью служб психического здоровья⁷.

Важной причиной для включения категории острого стрессового расстройства в диагностическую систему стало то, что в США для многих людей становится проще получить психиатрическую помощь в соответствии с местными правилами медицинского страхования, если у них имеется диагноз. Отмечалось, что требование о том, что диагноз ПТСР может быть поставлен только в случае, если симптомы сохраняются в течение более чем одного месяца после травматического события, может привести к появлению большого числа людей, находящихся в дистрессе, но не получающих помощи.

Еще один диагностический конструкт, который следует упомянуть, – это комплексное ПТСР, внесенное в МКБ-11.

Для постановки этого диагноза необходимо наличие основных симптомов ПТСР и, в дополнение к этому, нарушений самоидентичности (например, негативная Я-концепция), эмоциональной регуляции (эмоциональная реактивность, вспышки ярости) и устойчивых трудностей во взаимоотношениях³. Хотя чаще всего данное расстройство развивается вследствие продолжительного жестокого обращения в детстве, оно также может встречаться у людей, выживших после иных тяжелых травматических событий, таких как пытки⁸.

Комплексное ПТСР находилось в центре внимания многих исследований в последние годы. Значительное количество исследований, основанных на факторном анализе, как правило, совпадают в точках зрения относительно предполагаемой факторной структуры расстройства, с имеющимися данными о двух основополагающих факторах: симптомах ПТСР и нарушении самоорганизации⁹⁻¹². Более того, анализы латентных классов неоднократно продемонстрировали, что существует класс индивидов с выраженными симптомами ПТСР и высоким уровнем нарушения самоорганизации и второй класс – с выраженными симптомами ПТСР и низким уровнем нарушения самоорганизации¹²⁻¹⁶. Важно отметить, что также имеются подтверждения того, что комплексное ПТСР образует отдельный класс от пограничного расстройства личности¹⁴. В подтверждение предположения о том, что комплексное ПТСР формируется в результате продолжительной травматической ситуации в детстве, среди людей с комплексным ПТСР отмечается большая частота случаев жестокого обращения в детстве, чем у имеющих ПТСР^{13,14,17}.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Хотя многие люди подвергаются воздействию травматических событий в тот или иной момент жизни, большинство из них возвращаются на дотравматический уровень своего психологического функционирования¹⁸. Эпидемиологические исследования сообщают о показателях распространенности ПТСР в течение жизни в 13-20,4% у женщин и 6,2-8,2% у мужчин^{19,20}. Всемирные обследования психического здоровья выявили более высокие показатели 12-месячной распространенности в странах с высоким уровнем дохода (Северная Ирландия – 3,8%; США – 2,5%; Новая Зеландия – 2,1%), чем с низким и средним (Колумбия – 0,3%; Мексика – 0,3%)²¹.

Имеются доказательства того, что некоторые черты травматического события с большей долей вероятности могут привести к ПТСР. Например, заметно более низкий уровень развития ПТСР отмечается для стихийных бедствий (обычно 5-10%) по сравнению с сексуальным насилием (свыше 40%)^{20,22}. В целом межличностное насилие обычно значительно чаще приводит к ПТСР^{23,24}. Всемирные обследования психического здоровья фактически показали, что организованное, физическое или сексуальное насилие повышает риск ПТСР²⁵. С поправкой на методологические факторы, самым сильным фактором, ассоциированным с ПТСР, являются пытки; следующим за ними по силе фактором является совокупное воздействие потенциально травмирующих событий²⁶.

В исследованиях, сфокусированных на отдельных странах (которые методологически считаются более надежными, так как позволяют обеспечить большую согласованность потенциальных контекстуальных воздействий, искажающих результаты), было выявлено, что распространенность ПТСР выше среди определенных этнических групп, таких как латиноамериканцы и афроамериканцы в США^{27,28}. Данные о том, что латиноамериканцы больше подвержены риску развития ПТСР, были подтверждены на выборке из военных²⁹. Разумеется, эти различия могут быть обусловлены неравным доступом к медицинским

ресурсам, этнической дискриминацией или социально-экономическими факторами, так что их интерпретация остается под вопросом.

Эпидемиологические исследования показывают, что большинство людей с ПТСР имеют коморбидные расстройства, в частности депрессию, тревожные расстройства, а также расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ^{20,30,31}. Эти высокие показатели коморбидности могут объясняться тем, что психические расстройства могут предрасполагать людей к подверженности травматическим событиям³¹, либо тем, что травматическое событие или ПТСР сами по себе могут служить триггером для развития других расстройств. В самом деле, депрессия может вылиться из длительного состояния выученной беспомощности, а расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, может возникнуть из попыток самолечения³². Чем сильнее было воздействие травматического события, тем больше вероятность высокой коморбидности²¹.

РАЗВИТИЕ

Долгое время считалось, что ПТСР развивается линейно вслед за воздействием травматического события, с тенденцией к сильной выраженности симптомов в первые дни и недели после события и их спадом в последующие месяцы у большинства людей. Эта точка зрения поддерживалась рядом доказательных данных о том, что выраженность ПТСР ослабевала по прошествии 6 месяцев после травматического события по сравнению с ее уровнем в первые недели после него^{33,34}. Исключением являлось отсроченное ПТСР, которое традиционно определялось в DSM как проявление ПТСР более чем через 6 месяцев после травматического события.

Представление о линейном развитии ПТСР в недавние годы было поставлено под сомнение ввиду появления данных о том, что тяжесть расстройства изменяется с течением времени, что состояние может ухудшаться или улучшаться, и этот паттерн может повторяться вновь и вновь, так что статус ПТСР у конкретного пациента не является постоянным³⁵. В недавних исследованиях было применено смешанное моделирование латентных изменений для выявления траекторий развития ПТСР, которое уверенно продемонстрировало, что имеется устойчивый класс с постоянной выраженностью ряда симптомов ПТСР, «выздоровливающий» класс с изначальным дистрессом и последующей постепенной ремиссией, класс с отсроченной реакцией с изначальной слабой выраженностью симптомов, но с возрастанием их интенсивности с течением времени, и класс с хроническим дистрессом с неизменно высокими уровнями выраженности ПТСР³⁶⁻³⁹.

Использование сетевого анализа, который позволяет оценить силу связи между симптомами, также показало, что синдром ПТСР развивается со временем. В острой фазе после травматического события симптомы ПТСР проявляются в меньшей взаимосвязи друг с другом и становятся все более связанными с конкретными факторами (например, повторяющееся переживание события, активное избегание) по прошествии времени⁴⁰.

Эти взаимодополняющие результаты указывают на сложность прогнозирования последующего развития ПТСР из острых реакций. Хотя есть данные о связи между выраженностью симптомов в острой фазе и развитием ПТСР позднее⁴¹⁻⁴⁵, мы не знаем приемлемых пороговых значений, которые помогли бы с уверенностью определить, у кого сформируется ПТСР. Один из путей улучшения раннего выявления вытекает из результатов недавнего консорциума, в который вошли данные 2473 пострадавших от травм из десяти лонгитюдных исследований, основанных на методе оценке вероятности⁴⁶. Данное исследование

показало, что среди пациентов с ранним выраженным проявлением симптомов совокупность таких факторов, как женский пол, уровень образования не ниже среднего и наличие факта предыдущей межличностной травмы, была ассоциирована с более высокой (на 34%) вероятностью развития ПТСР.

ФАКТОРЫ РИСКА

Что предрасполагает лишь небольшой процент людей, переживших травму, к развитию ПТСР? Многие из факторов риска являются общими для ряда психиатрических расстройств: женский пол, низкий социально-демографический статус, предыдущие психические расстройства, случаи психических расстройств в семье, травмы в детстве⁴⁷. Что касается факторов уязвимости, более специфичных для ПТСР, то расстройство с большей вероятностью может развиться в результате продолжительной травмы или случаев межличностной травмы⁴⁷.

Предиктором также является субъективная реакция на травму, при этом острые диссоциативные реакции^{48,49} и катастрофические оценки⁵⁰⁻⁵² последствий травматического события тесно ассоциированы с дальнейшей тяжестью ПТСР. Обстановка после травмы тоже играет важную роль: низкий уровень социальной поддержки и продолжающееся воздействие стрессоров повышают риск развития ПТСР⁴⁷.

МОДЕЛИ ПТСР

Нейробиологические модели

Большинство теорий ПТСР опираются на условно-рефлекторные процессы при страхе. Данная модель предполагает, что в момент травмы усиленная выработка гормонов стресса в связи с испытываемым страхом приводит к стойкому ассоциативному научению и формированию связи между сигналами в момент травмы и реакциями страха. Ассоциированные с травмой сигналы приобретают способность прогнозировать будущую угрозу, тем самым приводя к повторным переживаниям страха, когда человек сталкивается с внутренними или внешними факторами, напоминающими о травматическом событии⁵³. Эта модель также подразумевает, что выздоровление от изначальных реакций стресса обычно происходит за счет научения поведению «гашения» (extinction learning), при котором человек вновь и вновь подвергается воздействию факторов, напоминающих о травме, но в этих случаях никаких отрицательных последствий не наступает; соответственно, происходит новое научение тому, что имевшиеся условные сигналы теперь указывают на безопасность⁵⁴.

Имеются данные о нейронных изменениях у людей с ПТСР, которые укладываются в известные схемы, задействованные в условно-рефлекторных процессах страха: это миндалевидное тело, префронтальная кора и гиппокамп. Многие исследования указывают на то, что ПТСР ассоциировано с меньшим размером гиппокампа, при этом метааналитические данные говорят о том, что это наблюдается с обеих сторон⁵⁵. Недавно проведенное консорциумное исследование с участием 1868 человек (794 из них имели ПТСР) выявило в среднем меньший размер гиппокампа у имеющих данное расстройство⁵⁶. То, является ли меньший размер гиппокампа следствием ПТСР или же фактором риска, еще предстоит выяснить окончательно. В одном из исследований сравнивались монозиготные близнецы, воевавшие либо не воевавшие во Вьетнаме⁵⁷, и было обнаружено, что ветераны боевых действий с ПТСР имели меньший размер гиппокампа, чем ветераны без ПТСР, но у не воевавших во Вьетнаме близнецов тех, кто имел ПТСР, гиппокамп был столь же небольшим. Также имеется много доказательных данных о сокращении объе-

ма префронтальных зон при ПТСР⁵⁸, что согласуется с предположениями о том, что пациенты с ПТСР испытывают проблемы с научением поведению гашения.

В ходе других исследований применялись задания по провоцированию страха для активации системы предвидения угрозы у пациентов с ПТСР. Наиболее часто наблюдаемым результатом была недоактивация в областях медиальной префронтальной коры, что согласуется с идеей о нарушении регуляторных процессов, способствующих гашению⁵⁹. Есть также данные в пользу нарушений механизмов обнаружения угрозы, способности к принятию решений, эмоциональной регуляции и обработки контекста^{60,61}.

Нарушение норадренергической регуляции при ПТСР достоверно подтверждено и считалось ключевым фактором возникновения навязчивых повторно переживаемых травматических воспоминаний⁶²⁻⁶⁵. В пользу этого представления свидетельствуют данные об эффективности празозина (ингибитора норадренергических рецепторов) в отношении кошмарных сновидений и симптомов повторяющихся переживаний при ПТСР^{66,67}. Еще одно подтверждение связано с наблюдением, что введение пропранолола (антагониста бета-адренорецепторов) в первые часы после воздействия травматического события снижает последующую реактивность в отношении факторов, напоминающих о травме, хотя в целом не предотвращает развития ПТСР^{69,70}.

Исследования в области ПТСР также фокусировались на глюкокортикоидной системе. Хотя повышение уровня кортизола обычно связывают с хроническим стрессом, ПТСР часто ассоциируется с *пониженным* уровнем кортизола⁷¹. Более того, понижение уровня кортизола сразу после травмы является предиктором тяжести последующего ПТСР⁷². Это парадоксальное открытие объяснялось связыванием кортизола с глюкокортикоидными рецепторами по принципу отрицательной обратной связи, что поддерживает гомеостаз реакций на стресс⁷³. В соответствии с данным предположением, пониженный кортизол при ПТСР может приводить к постоянной повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГПА) оси, что вызывает чрезмерно сильный катехоламиновый ответ и последующую чрезмерную фиксацию травматических воспоминаний. Эта идея получила некоторую поддержку за счет исследований, показавших, что введение гидрокортизона животным непосредственно после воздействия стрессора приводит к ослаблению дальнейших ПТСР-подобных реакций⁷⁴. Имеются пилотные данные, показывающие, что такая процедура также снижает выраженность возникающих после травмы симптомов ПТСР у людей⁷⁵.

В исследованиях, посвященных ПТСР, прослеживается четкая тенденция, согласно которой вероятность развития ПТСР у женщин в два раза выше, чем у мужчин⁷⁶. Женщины демонстрируют более выраженный норадренергический ответ на авersive стимулы^{77,78}, более сильную реакцию испуга, вызываемую контекстом⁷⁹, а также большую реактивность миндалевидного тела после воздействия угрожающих стимулов⁸⁰. Фаза менструального цикла (отражающая циклические уровни прогестерона и эстрадиола) оказывает влияние на проявления ПТСР, что позволяет предположить, что половые гормоны играют в этом важную роль. У женщин, имеющих ПТСР (в сравнении с теми, кто не имеет его), наблюдались проблемы с научением поведению гашения в середине лютеиновой фазы цикла (для которой характерны высокие уровни прогестерона и эстрадиола)⁸¹. В самом деле, женщины с большей вероятностью будут испытывать воспоминания-флэшбэки, если они подверглись травме в середине лютеиновой фазы⁸². Одна из причин, по которой прогестерон может способствовать стимуляции эмоциональных воспоминаний, состоит в том, что он связывается с глюкокортикоид-

ными рецепторами, тем самым влияя на высвобождение эндогенных глюкокортикоидов⁸³.

Поддерживающие условно-рефлекторные модели страха стали весомым открытием в исследованиях повышенной психофизиологической реактивности по отношению к факторам, напоминающим о травме, у людей с ПТСР. Заданные сценарием образы-парадигмы побуждали участников прослушивать предварительно сделанные записи их травматических событий, в ходе чего им выполнялись измерения частоты сердечных сокращений, проводимости кожи и электромиография лица; в результате люди с ПТСР демонстрировали большую реактивность, чем те, у кого не было ПТСР⁸⁴. С условно-рефлекторными моделями страха согласуются также и данные об учащенном сердцебиении в состоянии покоя в первые дни после травмы у тех, у кого впоследствии развивалось ПТСР, особенно в ответ на факторы, напоминающие о травме⁸⁶. Помимо этого, люди с ПТСР демонстрировали сниженную способность к научению поведению гашения⁸⁷, а данное нарушение является фактором риска для ПТСР⁸⁸⁻⁹⁰.

Генетические факторы

Хорошо задокументированный факт того, что у большинства людей, подвергшихся травме, ПТСР не развивается⁴⁰, позволяет предположить, что существуют ключевые индивидуальные различия в предрасположенности к манифестации данного расстройства. Многочисленные данные говорят о том, что генетические факторы играют важную роль, на 30-72% способствуя уязвимости к ПТСР^{91,92}.

Во многих исследованиях предпринимались попытки выявить связь ПТСР с генами-кандидатами, и неудивительно, что гены, ассоциированные с ПТСР, оказались также связаны с другими распространенными психическими расстройствами, такими как большое депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и употребление психоактивных веществ⁹³. Например, в ряде работ было указано на функциональный полиморфизм в области промотора гена-транспортера серотонина (SLC6A4) при многих расстройствах. Короткий аллель (5-HTTLPR S), который вызывает сокращение экспрессии и захвата серотонина практически на 50%⁹⁴, ассоциируется с нарушенным научением поведению гашения как у мышей, так и у людей⁹⁵. Исследования взаимодействий «ген-среда» также показали, что функциональный вариант гена FKBP5, кодирующего ко-шаперон рецептора глюкокортикоидов, повышает риск развития ПТСР после травмы⁹⁶.

С ПТСР связаны более 50 вариантов генов, вовлеченных в функционирование ГПА-оси, норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем, а также нейротрофинов⁹⁷. Впрочем, для этой области характерна слабая воспроизводимость результатов исследований, в связи с чем, по общему соглашению, наиболее многообещающим подходом к пониманию генетической природы ПТСР является полигенетический. Самое масштабное на сегодняшний день исследование генома было проведено Группой по изучению ПТСР Консорциума психиатрической геномики, в рамках которого, согласно недавнему отчету, было охвачено 20730 человек: не было обнаружено однонуклеотидных полиморфизмов, значимо ассоциированных с ПТСР, однако в исследовании был выявлен полигенетический профиль риска, перекрывающийся с риском развития шизофрении⁹⁸.

Генетическая уязвимость к ПТСР, вероятно, управляется контекстуальными факторами. Особое значение имеет стресс в раннем возрасте: имеются доказательства тому, что травмы в детстве модифицируют генетический риск развития ПТСР⁹⁶. Эпигенетические исследования ПТСР чаще всего фокусировались на метилировании ДНК с

основным акцентом на периферийных индикаторах генов-кандидатов⁹⁹ и эпигенетической регуляции ГГА-оси в частности¹⁰⁰. Характерное метилирование при ПТСР отмечалось для ряда генов, включая NR3C1, CRHR1 и FKBP5⁹⁷. Впрочем, эти данные основаны на показателях периферической крови, которые могут и не отражать основных механизмов, происходящих в нервной системе.

Когнитивно-поведенческие модели

Хотя большинство когнитивно-поведенческих моделей признают роль условно-рефлекторных механизмов страха в этиологии ПТСР, они также делают значительный акцент на организации памяти¹⁰¹. Когнитивные модели предполагают, что травматические воспоминания фиксируются особым образом вследствие повышенного возбуждения в момент травмы. Как правило, они фиксируются преимущественно в чувственной модальности, в фрагментированной и дезорганизованной последовательности, что уменьшает вероятность того, что воспоминания будут адекватным образом встроены в автобиографическую память¹⁰². Есть также некоторые данные о том, что вмешательство системы визуальной памяти в ходе фазы консолидации воспоминаний после воздействия травматического события может уменьшить последующую симптоматику ПТСР¹⁰³.

Большой упор также делается на то, как люди оценивают травматическое событие, их реакция на него и представления о возможности причинения им вреда в дальнейшем. Отмечается, что чрезмерно негативные оценки преувеличивают испытываемое человеком чувство угрозы, тем самым поддерживая ПТСР^{104,105}. Как упоминалось выше, имеются многочисленные данные в пользу предиктивной роли катастрофических оценок в отношении развития и течения ПТСР, а также отказа от них в результате успешной терапии¹⁰⁶. Эти оценки приводят к стойкому избеганию потенциальных угроз, что затрудняет эмоциональную проработку травматических воспоминаний и научение поведению гашения¹⁰⁷.

В большинстве когнитивных (и биологических) моделей ПТСР отмечается когнитивное искажение внимания по отношению к угрозе, что отражено в описаниях ПТСР по DSM-5 и МКБ-10 как сверхнастороженность. На основании ряда экспериментальных парадигм было выявлено, что ПТСР характеризуется стойким предубеждением по отношению к потенциально угрожающим стимулам¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Таким образом, пациенты с ПТСР испытывают проблемы с возможностью отстраниться от угрозы, подавлением своих реакций и ориентированием⁶². Вызываемые этим навязчивости и возбуждение могут приводить к подтвержденным дефектам нейropsychологических функций, таких как концентрация и удержание внимания, контроль над действиями и рабочая память¹¹¹.

ПРОФИЛАКТИКА

Военные организации иногда делали попытки подготовить свой персонал к развертыванию для ведения боевых действий, ориентируясь на известные ключевые механизмы повышения риска развития ПТСР.

Одним из примеров является инициатива Израиля, которая основывалась на данных о когнитивных искажениях внимания при ПТСР. Для расстройства характерно искаженное восприятие как по отношению к угрозе^{109,112}, так и к избеганию угрозы^{113,114}, что приводит к выраженной неустойчивости внимания. Компьютеризированная программа профилактики, протестированная на солдатах израильской армии, включала обучение их контролю за своими искажениями внимания посредством выполнения вариации задания «Проба с точкой» перед направлением в места боевых действий. Исследование показало, что солдаты, прошедшие программу, испытывали впоследствии меньше

симптомов ПТСР по сравнению с контрольной группой, и этому результату способствовало сокращение неустойчивости внимания¹¹⁶. Данная программа представляется многообещающей стратегией профилактики, по крайней мере у военных, и было установлено, что она способствует уменьшению симптомов ПТСР у ветеранов боевых действий, обратившихся за лечением¹¹⁷.

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Методом выбора при лечении ПТСР, согласно большинству рекомендаций^{118,119}, является когнитивно-поведенческая терапия, сфокусированная на травме (КПТ-Т).

Существуют многочисленные вариации КПТ-Т, такие как продолжительная экспозиция, десенсибилизация и переработка движением глаз, когнитивная терапия, когнитивная процессионная терапия, образный рескриптинг. Хотя эти виды лечения имеют свою специфику, все они главным образом строятся на эмоциональной проработке травматических воспоминаний и усвоению новой корректирующей информации. Данная форма терапии продемонстрировала свою эффективность на многочисленных группах, включая людей, получивших телесные повреждения, и пострадавших от нападений, сексуального насилия, боевых и террористических атак, похищений, а также сексуальных домогательств в детстве¹²⁰⁻¹²⁵.

Основной компонент этого лечения, как правило, включает в себя экспозицию, т.е. пациенту предписывается контактировать с травматическими воспоминаниями в течение продолжительного времени. Эта стратегия обычно концептуализируется как форма научения поведению гашения, поскольку пациент обучается тому, что фактор, напоминающий о травме, больше не сигнализирует об угрозе. Хотя экспозиция традиционно осуществляется в течение 40-60 минут, дальнейшие исследования показали, что она может быть эффективна в формате повторных сессий продолжительностью в 20 или даже 10 минут^{126,127}.

Введение диагноза острого стрессового расстройства положило начало сериям исследований, посвященных раннему вмешательству, нацеленным на людей, которые считались имеющими высокий риск развития ПТСР. Эти программы рассматривали сокращенные версии КПТ-Т (обычно 5-6 сессий) и, как правило, они демонстрировали большую эффективность в сравнении с контрольным условием¹²⁸⁻¹³². Метааналитические исследования подтвердили целесообразность раннего вмешательства для снижения риска последующего ПТСР^{133,134}. Тем не менее, в одном исследовании было выявлено, что, в то время как раннее прохождение КПТ-Т способствовало выздоровлению, в долгосрочной перспективе состояние всех пациентов обычно улучшалось независимо от типа вмешательства¹³⁵.

Хотя КПТ-Т показала свою эффективность при ПТСР, важно отметить, что лишь две трети пациентов демонстрируют адекватный ответ на это лечение¹³⁶. Это привело к попыткам найти дополняющее лечение, главным образом за счет фармакологических или психологических стратегий, улучшающих научение поведению гашения, базирующихся на данных нейронаук, полученных на животных^{137,138}. Данные подходы направлены на механизмы научения и комбинируют экспозиционную терапию с аппаратными, фармакологическими или поведенческими техниками, которые стимулируют нейронные процессы для более успешного ассоциативного научения.

Аппаратные техники включают в себя интенсивно повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) вентромедиальной и дорсолатеральной префронтальной коры – областей, ассоциированных с научением поведению гашения. Несколько исследований показали превосходство ТМС над имитацией вмешательства при применении ее в дополнение к экспозиционной терапии^{139,140}.

Одной из ранних фармакологических попыток было использование D-циклосерина, антибиотика, действующего как агонист N-метил-D-аспарататных (НМДА) рецепторов и способствующего научению поведению гашения у животных. В серии испытаний этот препарат тестировался как дополнение к экспозиционной терапии при ПТСР. В одном исследовании были получены данные о более быстром сокращении симптоматики¹⁴¹, в то время как в другом отмечался отрицательный эффект¹⁴², а в трех последующих исследованиях не было обнаружено никакого эффекта¹⁴³⁻¹⁴⁵. Был сделан вывод о неэффективности данного дополнительного лечения¹⁴⁶.

Еще один вариант дополнительного фармакологического лечения, которому в последнее время уделялось достаточно внимания, — это метилendioксиметамфетамин (МДМА). Это вещество повышает активность в вентромедиальной префронтальной коре, играющей ключевую роль в поведении гашения. Кроме того, оно усиливает высвобождение кортизола, что может способствовать вовлечению эмоций и стимулировать поведение гашения¹⁴⁷. Несколько небольших исследований показали, что психотерапия, дополняемая приемом МДМА, продемонстрировала большую эффективность^{148,149}, а крупные исследования на нескольких площадках еще продолжаются¹⁵⁰.

В ходе дальнейших попыток найти дополнительные методы лечения ПТСР экспозиционный метод комбинировали с сериями интенсивных физических упражнений, так как это может способствовать поддержке поведения гашения (вероятно, за счет высвобождения нейротрофического фактора мозга)¹⁵¹. Одно небольшое пилотажное исследование показало, что серии интенсивных физических упражнений после экспозиции могут усилить эффект от терапии¹⁵².

Хотя некоторые попытки найти дополняющие психотерапию средства лечения ПТСР выглядят перспективными, на данном этапе любой из них пока еще рано рекомендовать. Необходимы более масштабные исследования, более точные стратегии дополнительного лечения и воспроизводимость результатов, прежде чем можно будет внедрять эти подходы в клиническую практику.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИНТЕРВЕНЦИИ

Убедительных данных в пользу фармакологического лечения ПТСР имеется гораздо меньше. Фактически психотерапевтические подходы дают большие величины размера эффекта, чем фармакологические агенты, а вероятность негативных побочных эффектов и рецидива после прекращения приема лекарств свидетельствуют в пользу поддерживаемой рекомендациями по лечению идеи о том, что психотерапия должна быть первой линией лечения.

В настоящий момент два селективных ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), сертралин и пароксетин, являются единственными препаратами, одобренными Управлением США по контролю за пищевыми и лекарственными средствами для лечения ПТСР, хотя их размер эффекта для данного расстройства невелик: (0,23; 95% ДИ: 0,12-0,33)¹⁵³. Также есть некоторые данные об эффективности селективного ингибитора обратного захвата норадреналина (СИОЗН) — венлафаксина. Основной причиной назначения этих препаратов является их эффективность в лечении большого депрессивного расстройства, которое имеет высокую коморбидность с ПТСР.

Другие фармакологические агенты применялись в отношении специфических симптомов ПТСР: как было упомянуто выше, во многих исследованиях была выявлена эффективность празозина (альфа1-адренергического антагониста) в отношении кошмарных сновидений и повышенного возбуждения¹⁵⁴. Бензодиазепины часто назначаются в связи с ПТСР, однако в целом их применение нежелатель-

но из-за ограниченной эффективности и риска злоупотребления.

За последние 20 лет предпринимались попытки сдерживать развитие ПТСР за счет раннего применения агентов, воздействующих на ключевые нейробиологические процессы, происходящие в первые дни после травматического события.

Предположение о том, что ПТСР во многом обусловлено резким усилением высвобождения норадреналина в остром посттравматическом периоде, привело к попыткам снизить норадренергическую активность. Они фокусировались вокруг введения пропранолола (антагониста бета-адренорецепторов) в первые часы или дни после воздействия травматического события, так как преклинические доказательные данные показали, что этот препарат блокирует повторное возникновение воспоминаний страха¹⁵⁵. Как было упомянуто выше, в изначальном исследовании было выявлено, что пропранолол способствует уменьшению последующей реактивности в отношении факторов, напоминающих о травме, хотя и не снижает тяжести ПТСР⁶⁸. Последующие исследования дали негативный результат, а на основании одного метаанализа был сделан вывод, что нет доказательств пользы пропранолола для сдерживания развития ПТСР¹⁵⁶.

Стоит также отметить, что есть косвенные данные в пользу потенциальной профилактической роли морфина в острой фазе после травмы. На голубое пятно головного мозга, вырабатывающее норадреналин, морфин действует замедляюще, а эксперименты на животных показали, что инъекции морфина в миндалевидное тело способствуют ослаблению условно-рефлекторной памяти страха у крыс¹⁵⁷. Есть предположение, что введение морфина в первые дни после травмы может быть ассоциировано с более слабой выраженностью ПТСР в дальнейшем^{158,159}, однако рандомизированные контролируемые исследования отсутствуют.

Данные о том, что снижение уровня кортизола после травмы может прогнозировать последующее развитие ПТСР^{72,160}, легли в основу попыток уменьшить тяжесть дальнейшего ПТСР путем повышения уровня кортизола в период непосредственно после воздействия травматического события. Как отмечалось ранее, исследования на животных продемонстрировали, что введение гидрокортизона крысам после воздействия стрессора приводило к меньшей выраженности поведения страха по сравнению с плацебо⁷⁴. Аналогичным образом, введение кортизола людям немедленно после воздействия стрессогенного события способствовало уменьшению воспоминаний о событии^{161,162}. Более того, в предварительном исследовании было выявлено, что введение кортизола в первые часы после травмы было более эффективно, чем плацебо, в отношении сдерживания последующего развития ПТСР⁷⁵.

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОБЛАСТЬЮ ИЗУЧЕНИЯ ПТСР

Диагностическая головоломка

Одной из важнейших проблем в области изучения ПТСР является тот факт, что имеется два официальных определения расстройства, которые несколько различаются. Как мы упоминали ранее, в то время как определение DSM-V намеренно охватывает широкий спектр проявлений, связанных с травмой, МКБ-11 придерживается гораздо более узкого подхода с фокусом на механизмах страха.

Ситуация является проблемной, так как многочисленные исследования указывают на то, что ПТСР имеет более высокие показатели выявления на основании критериев DSM-V по сравнению с рекомендациями МКБ-11¹⁶³⁻¹⁶⁵, хотя некоторые отчеты сообщают о том, что показатели сопоставимы¹⁶⁶. Еще одна трудность связана с наличием

данных о том, что две диагностические системы склонны идентифицировать разных индивидов; при этом имеется одно исследование, показавшее, что лишь 42% пережившим травму был поставлен диагноз ПТСР на основании обоих определений¹⁶³.

Активно обсуждался вопрос о сравнительных преимуществах двух диагностических определений. С одной стороны, подчеркивалось, что определение DSM-V применимо к большему числу переживших травму¹⁶⁴. С другой стороны, существует точка зрения, что отход от традиционного фокуса на симптомах страха существенно подрывает доказательную базу для видов лечения ПТСР, основанных на экспозиции, и может способствовать повышению уровня психиатрической коморбидности¹⁶⁷. В целом одни исследования позволяют предположить, что определение ПТСР из МКБ-11 связано с меньшей психиатрической коморбидностью^{166,168}, в то время как другие указывают на отсутствие значимых различий между определениями DSM-5 и МКБ-11 в этом отношении^{163,164}. Еще одним аргументом является то, что при использовании определения ПТСР из DSM-5 существует 636 120 вариаций проявлений расстройства¹⁶⁹, что может затруднять идентификацию значимых биомаркеров.

Отсроченное ПТСР

Отсроченное ПТСР, обычно определяемое как ПТСР, проявившееся более чем через 6 месяцев после воздействия травматического события, описывалось на протяжении многих лет, при этом имеются данные о случаях манифестации ПТСР через десятилетия после травмы¹⁷⁰. Согласно систематическим обзорам, примерно 25% всех эпизодов развития ПТСР составляют случаи отсроченного развития^{171,172}.

Лонгитюдные исследования показывают, что большинству из этих случаев соответствует субсиндромальный уровень ПТСР в острой фазе, и данные реакции в последующем переходят в более тяжелое расстройство, тем самым пересекая диагностический порог для ПТСР¹⁷³⁻¹⁷⁶. Систематические обзоры, тем не менее, признают, что у некоторых людей наблюдается начальный период с минимальной симптоматикой, после чего развивается ПТСР¹⁷². Данный сценарий в особенности характерен для военнослужащих, у которых отсроченное ПТСР встречается значительно чаще, чем у переживших травму гражданских лиц¹⁷⁷. Вероятно, многие из них возвращаются из мест дислокации с небольшими признаками реакции на стресс, и в дальнейшем у них проявляется полный спектр симптомов ПТСР.

В отношении отсроченного ПТСР выдвигались различные теории. Возможно, что в начальном периоде состояние отрицания и оцепенения сдерживает проявления ПТСР, а с течением времени, когда оцепенение проходит, возникают симптомы расстройства¹⁷⁸; впрочем, убедительные доказательства в пользу этой гипотезы отсутствуют. Согласно второму возможному варианту, сразу после травматического события люди больше заняты своими непосредственными потребностями (такими как боль, юридические процедуры, действия в период после военных действий или возвращение из мест дислокации), что отвлекает их внимание от реакций на стресс¹⁷⁹, однако в подтверждение этого объяснения также имеется недостаточно данных. Наблюдение, согласно которому многим случаям отсроченного ПТСР предшествует выраженная острая реакция на стресс, которая впоследствии усугубляется, позволяет выдвинуть предположение о том, что отсроченное ПТСР может быть спровоцировано дополнительными стрессорами в посттравматическом периоде в сочетании с нехваткой ресурсов для совладания с этими проблемами¹⁸⁰, – и действительно, имеются данные о том, что развитие отсроченного ПТСР

может быть спрогнозировано на основании тяжести посттравматических стрессоров^{135,173,181,182}. Еще одна возможность: освобождение от непосредственной угрозы может давать людям временное чувство безопасности, которое впоследствии сменяется постоянным ощущением угрозы и приводит к ПТСР; данная интерпретация может быть особенно актуальна для военных, которые могут испытывать облегчение, покидая места ведения боевых действий, но в дальнейшем иметь трудности с возвращением к нормальной жизни¹⁷⁷.

ПТСР в странах с низким уровнем дохода

Большинство людей с ПТСР не имеют доступа к помощи. Эта ситуация особенно характерна для стран с низким и средним уровнем дохода, которые несоизмеримо чаще оказываются затронуты войнами, стихийными бедствиями и гуманитарными кризисами, что может способствовать манифестации психических расстройств наподобие ПТСР¹⁸³. Основной трудностью с сопровождением ПТСР во всем мире является распространение доказательных видов вмешательств, доступных и обеспечиваемых в нужных объемах, в условиях нехватки достаточного количества специалистов в области психического здоровья.

Достоверно подтверждено, что доказательные программы помощи могут быть эффективно внедрены в странах с низким и средним уровнем дохода^{184,185}. Тем не менее, они редко применяются в стандартных условиях, так как обычно требуют большого числа терапевтических сессий, наличия специалистов и должны базироваться на квалифицированной диагностике ПТСР. В ответ на эту ситуацию в последние годы предпринимались согласованные усилия по стимулированию «делегирования функций», под которым понимается подготовка неспециалистов к реализации доказательных программ для работы с рядом распространенных психических расстройств¹⁸⁶. Данный подход успешно применяется при лечении ПТСР^{187,188}.

В то время как некоторые программы успешно применяются для лечения ПТСР в странах с низким и средним уровнем дохода на базе трансдиагностического подхода, не требующего особенных диагностических навыков, но направленного на базовые проблемы, лежащие в основе тревоги и депрессии¹⁸⁹, другие используют модульный подход, определяющий ключевые стратегии в отношении главных проблем, которые испытывает человек^{190,191}. Несмотря на эти многообещающие тенденции, остаются большие трудности с распространением доступных доказательных программ в странах с низким и средним уровнем дохода, поскольку в большинстве из них не хватает ресурсов для внедрения и поддержки инициатив в области психического здоровья.

ВЫВОДЫ

С момента появления диагноза ПТСР более 40 лет назад наши представления о механизмах травматического стресса существенно расширились. Тем не менее, несмотря на рост осведомленности, наша способность содействовать выздоровлению при ПТСР в течение последних десятилетий, вероятно, остается на одном и том же уровне. Хотя методы лечения обоснованно эффективны, слишком большое число пациентов не демонстрируют оптимального отклика на них, а еще больше – не имеют к ним доступа.

Эти проблемы остаются наиболее актуальными для данной области. Учитывая, что людей, непосредственно пострадавших от травматических событий, миллионы, недостаточно успешное обеспечение большинства из них эффективным лечением приводит к серьезной нагрузке на общественное здравоохранение. Определение новых механизмов, которые могли бы способствовать оптимизации исходов лечения, и преодоление крупнейших барьеров, с

которыми сталкиваются большинство систем здравоохранения при реализации доказательных видов лечения, должны оставаться главными приоритетами в области травматического стресса в ближайшие годы.

Библиография

1. Shephard B. A war of nerves: soldiers and psychiatrists in the twentieth century. London: Cape, 2000.
2. Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA et al. Considering PTSD for DSM-V. *Depress Anxiety* 2011;28:750-69.
3. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioral and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
4. Bryant RA. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2011;72:233-9.
5. Bryant RA, Harvey AG. Acute stress disorder – a critical review of diagnostic issues. *Clin Psychol Rev* 1997;17:757-73.
6. Harvey AG, Bryant RA. Acute stress disorder: a synthesis and critique. *Psychol Bull* 2002;128:886-902.
7. Bryant RA, Friedman MJ, Spiegel D et al. A review of acute stress disorder in DSM-5. *Depress Anxiety* 2011;28:802-17.
8. Nickerson A, Cloitre M, Bryant RA et al. The factor structure of complex posttraumatic stress disorder in traumatized refugees. *Eur J Psychotraumatol* 2016;7:33253.
9. Hyland P, Shevlin M, Elklit A et al. An assessment of the construct validity of the ICD-11 proposal for complex posttraumatic stress disorder. *Psychol Trauma* 2017;9:1-9.
10. Hyland P, Shevlin M, Brewin CR et al. Validation of post-traumatic stress disorder (PTSD) and complex PTSD using the International Trauma Questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:313-22.
11. Shevlin M, Hyland P, Karatzias T et al. Alternative models of disorders of traumatic stress based on the new ICD-11 proposals. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:419-28.
12. Karatzias T, Shevlin M, Fyvie C et al. Evidence of distinct profiles of posttraumatic stress disorder (PTSD) and complex posttraumatic stress disorder (CPTSD) based on the new ICD-11 Trauma Questionnaire (ICD-TQ). *J Affect Disord* 2017;207:181-7.
13. Cloitre M, Garvert DW, Brewin CR et al. Evidence for proposed ICD-11 PTSD and complex PTSD: a latent profile analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2013;4.
14. Cloitre M, Garvert DW, Weiss B et al. Distinguishing PTSD, complex PTSD, and borderline personality disorder: a latent class analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5.
15. Elklit A, Hyland P, Shevlin M. Evidence of symptom profiles consistent with posttraumatic stress disorder and complex posttraumatic stress disorder in different trauma samples. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5.
16. Perkonig A, Hofler M, Cloitre M et al. Evidence for two different ICD-11 posttraumatic stress disorders in a community sample of adolescents and young adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:317-28.
17. Knefel M, Garvert DW, Cloitre M et al. Update to an evaluation of ICD-11 PTSD and complex PTSD criteria in a sample of adult survivors of childhood institutional abuse by Knefel & Lueger-Schuster (2013): a latent profile analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2015;6:25290.
18. Bonanno GA, Romero SA, Klein SI. The temporal elements of psychological resilience: an integrative framework for the study of individuals, families, and communities. *Psychol Inquiry* 2015;26:139-69.
19. Breslau N, Davis G, Andreski P et al. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:216-22.
20. Kessler RC, Sonnega A, Hughes M et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
21. Karam EG, Friedman MJ, Hill ED et al. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) Surveys. *Depress Anxiety* 2014;31:130-42.
22. Creamer M, Burgess P, McFarlane AC. Post-traumatic stress disorder: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-being. *Psychol Med* 2001;31:1237-47.
23. Forbes D, Fletcher S, Parslow R et al. Trauma at the hands of another: longitudinal study of differences in the posttraumatic stress disorder symptom profile following interpersonal compared with noninterpersonal trauma. *J Clin Psychiatry* 2012;73:372-6.
24. Forbes D, Lockwood E, Phelps A et al. Trauma at the hands of another: distinguishing PTSD patterns following intimate and nonintimate interpersonal and noninterpersonal trauma in a nationally representative sample. *J Clin Psychiatry* 2014;75:147-53.
25. Liu H, Petukhova MV, Sampson NA et al. Association of DSM-IV posttraumatic stress disorder with traumatic experience type and history in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry* 2017;74:270-81.
26. Steel Z, Chey T, Silove D et al. Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:537-49.
27. Adams RE, Boscarino JA. Differences in mental health outcomes among Whites, African Americans, and Hispanics following a community disaster. *Psychiatry* 2005;68:250-65.
28. DiGrande L, Perrin MA, Thorpe LE et al. Posttraumatic stress symptoms, PTSD, and risk factors among lower Manhattan residents 2-3 years after the September 11, 2001 terrorist attacks. *J Trauma Stress* 2008;21:264-73.
29. Schlenger WE, Kulka RA, Fairbank JA et al. The prevalence of posttraumatic stress disorder in the Vietnam generation: a multimethod, multisource assessment of psychiatric disorder. *J Trauma Stress* 1992;5:333-63.
30. Rytwinski NK, Scur MD, Feeny NC et al. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Trauma Stress* 2013;26:299-309.
31. Breslau N, Davis GC, Peterson EL et al. Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:81-7.
32. Perkonig A, Kessler RC, Storz S et al. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:46-59.
33. Galea S, Vlahov D, Resnick H et al. Trends of probable post-traumatic stress disorder in New York City after the September 11 terrorist attacks. *Am J Epidemiol* 2003;158:514-24.
34. Riggs DS, Rothbaum BO, Foa EB. A prospective examination of symptoms of posttraumatic stress disorder in victims of nonsexual assault. *J Interperson Viol* 1995;10:201-14.
35. Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M et al. A multisite analysis of the fluctuating course of posttraumatic stress disorder. *JAMA Psychiatry* 2013;70:839-46.
36. Bonanno GA, Ho SM, Chan JC et al. Psychological resilience and dysfunction among hospitalized survivors of the SARS epidemic in Hong Kong: a latent class approach. *Health Psychol* 2008;27:659-67.
37. deRoon-Cassini TA, Mancini AD, Rusch MD et al. Psychopathology and resilience following traumatic injury: a latent growth mixture model analysis. *Rehab Psychol* 2010;55:1-11.
38. Bryant RA, Nickerson A, Creamer M et al. Trajectory of post-traumatic stress following traumatic injury: 6-year follow-up. *Br J Psychiatry* 2015;206:417-23.
39. Galatzer-Levy IR, Huang SH, Bonanno GA. Trajectories of resilience and dysfunction following potential trauma: a review and statistical evaluation. *Clin Psychol Rev* 2018;63:41-55.
40. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M et al. Acute and chronic posttraumatic stress symptoms in the emergence of posttraumatic stress disorder: a network analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:135-42.
41. Blanchard EB, Hickling EJ, Forneris CA et al. Prediction of remission of acute posttraumatic stress disorder in motor vehicle accident victims. *J Trauma Stress* 1997;10:215-34.
42. Frommberger UH, Stieglitz RD, Nyberg E et al. Prediction of posttraumatic stress disorder by immediate reactions to trauma: a prospective study in road traffic accident victims. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:316-21.
43. Jehel L, Paterniti S, Brunet A et al. Prediction of the occurrence and intensity of post-traumatic stress disorder in victims 32 months after bomb attack. *Eur Psychiatry* 2003;18:172-6.
44. Karstoft KI, Galatzer-Levy IR, Statnikov A et al. Bridging a translational gap: using machine learning to improve the prediction of PTSD. *BMC Psychiatry* 2015;15:30.
45. Shalev AY, Freedman S. PTSD following terrorist attacks: a prospective evaluation. *Am J Psychiatry* 2005;162:1188-91.
46. Shalev AY, Gevonden M, Ratanatharathorn A et al. Estimating the risk of PTSD in recent trauma survivors: results of the International Consortium to Predict PTSD (ICPP). *World Psychiatry* 2019;18:77-87.

47. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:748-66.
48. Murray J, Ehlers A, Mayou RA. Dissociation and post-traumatic stress disorder: two prospective studies of road traffic accident survivors. *Br J Psychiatry* 2002;180:363-8.
49. Shalev AY, Freedman A, Peri T et al. Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma. *Am J Psychiatry* 1998;155:630-7.
50. Dunmore E, Clark DM, Ehlers A. A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault. *Behav Res Ther* 2001;39:1063-84.
51. Kleim B, Ehlers A, Glucksman E. Early predictors of chronic post-traumatic stress disorder in assault survivors. *Psychol Med* 2007;37:1457-67.
52. Wikman A, Molloy GJ, Randall G et al. Cognitive predictors of post-traumatic stress symptoms six months following acute coronary syndrome. *Psychol Health* 2011;26:974-88.
53. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:769-87.
54. Rauch SL, Drevets WC. Neuroimaging and neuroanatomy of stress-induced and fear circuitry disorders. In: Andrews G, Charney DS, Sirovatka PJ et al (eds). *Stress-induced and fear circuitry disorders: refining the research agenda for DSM-V*. Arlington: American Psychiatric Association, 2009:215-54.
55. Smith ME. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 2005;15:798-807.
56. Logue MW, van Rooij SJH, Dennis EL et al. Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from Posttraumatic Stress Disorder Consortium. *Biol Psychiatry* 2018;83:244-53.
57. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neurosci* 2002;5:1242-7.
58. Kitayama N, Quinn S, Bremner JD. Smaller volume of anterior cingulate cortex in abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2006;90:171-4.
59. Patel R, Spreng RN, Shin LM et al. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2130-42.
60. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2017;376:2459-69.
61. Block SR, Liberzon I. Attentional processes in posttraumatic stress disorder and the associated changes in neural functioning. *Exp Neurol* 2016;284:153-67.
62. Hendrickson RC, Raskind MA. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp Neurol* 2016;284:181-95.
63. McGaugh JL. Memory – a century of consolidation. *Science* 2000;287:248-51.
64. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:749-58.
65. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A et al. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:1192-204.
66. Taylor FB, Lowe K, Thompson C et al. Daytime prazosin reduces psychological distress to trauma specific cues in civilian trauma posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:577-81.
67. Raskind MA, Peskind ER, Taylor F et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:928-34.
68. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002;51:189-92.
69. Stein MB, Kerridge C, Dimsdale JE et al. Pharmacotherapy to prevent PTSD: results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *J Trauma Stress* 2007;20:923-32.
70. Hoge EA, Worthington JJ, Nagurny JT et al. Effect of acute post-trauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neurosci Therapeut* 2012;18:21-7.
71. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G et al. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:366-9.
72. Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E. Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol Psychiatry* 2000;48:940-7.
73. Yehuda R. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 1997;821:57-75.
74. Cohen H, Matar MA, Buskila D et al. Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2008;64:708-17.
75. Zohar J, Yahalom H, Kozlovsky N et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:796-809.
76. Olff M, Langeland W, Draijer N et al. Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychol Bull* 2007;133:183-204.
77. Lithari C, Frantzidis CA, Papadelis C et al. Are females more responsive to emotional stimuli? A neurophysiological study across arousal and valence dimensions. *Brain Topography* 2010;23:27-40.
78. Segal SK, Cahill L. Endogenous noradrenergic activation and memory for emotional material in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1263-71.
79. Grillon C. Greater sustained anxiety but not phasic fear in women compared to men. *Emotion* 2008;8:410-3.
80. Williams LM, Barton MJ, Kemp AH et al. Distinct amygdala-autonomic arousal profiles in response to fear signals in healthy males and females. *Neuroimage* 2005;28:618-26.
81. Pineles SL, Nilni YI, King MW et al. Extinction retention and the menstrual cycle: different associations for women with posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2016;125:349-55.
82. Bryant RA, Felmingham KL, Silove D et al. The association between menstrual cycle and traumatic memories. *J Affect Disord* 2011;131:398-401.
83. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 1999;61:154-62.
84. Orr SP, Pitman RK, Lasko NB et al. Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in World War II and Korean combat veterans. *J Abnorm Psychol* 1993;102:152-9.
85. Bryant RA, Harvey AG, Guthrie RM et al. A prospective study of psychophysiological arousal, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2000;109:341-4.
86. O'Donnell ML, Creamer M, Elliott P et al. Tonic and phasic heart rate as predictors of posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med* 2007;69:256-61.
87. Peri T, Ben Shakhar G, Orr SP et al. Psychophysiological assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:512-9.
88. Guthrie RM, Bryant RA. Extinction learning before trauma and subsequent posttraumatic stress. *Psychosom Med* 2006;68:307-11.
89. Lommen MJ, Engelhard IM, Sijbrandij M et al. Pre-trauma individual differences in extinction learning predict posttraumatic stress. *Behav Res Ther* 2013;51:63-7.
90. Orr SP, Lasko NB, Macklin ML et al. Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiological reactivity, personality traits and measures of psychopathology. *Biol Mood Anxiety Dis* 2012;2:8.
91. True WR, Rice J, Eisen SA et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:257-64.
92. Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE et al. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychol Med* 2011;41:1497-505.
93. Koenen KC, Fu QJ, Ertel K et al. Common genetic liability to major depression and posttraumatic stress disorder in men. *J Affect Disord* 2008;105:109-15.
94. Lesch KP BD, Heils A, Sabol SZ et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
95. Hartley CA, McKenna MC, Salman R et al. Serotonin transporter polyadenylation polymorphism modulates the retention of fear extinction memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:5493-8.
96. Binder EB, Bradley RG, Liu W et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 2008;299:1291-305.
97. Sheerin CM, Lind MJ, Bountress KE et al. The genetics and epigenetics of PTSD: overview, recent advances, and future directions. *Curr Opin Psychol* 2017;14:5-11.

98. Duncan LE, Ratanatharathorn A, Aiello AE et al. Largest GWAS of PTSD (N=20 070) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry* 2018;23:666-73.
99. Zannas AS, Provencal N, Binder EB. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biol Psychiatry* 2015;78:327-35.
100. Golier JA, Schmeidler J, Legge J et al. Twenty-four hour plasma cortisol and adrenocorticotropic hormone in Gulf War veterans: relationships to posttraumatic stress disorder and health symptoms. *Biol Psychiatry* 2007;62:1175-8.
101. Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 2000;38:319-45.
102. Brewin CR, Gregory JD, Lipton M et al. Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychol Rev* 2010;117:210-32.
103. Iyadurai L, Blackwell SE, Meiser-Stedman R et al. Preventing intrusive memories after trauma via a brief intervention involving Tetris computer game play in the emergency department: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Mol Psychiatry* 2018;23:674-82.
104. Foa EB, Ehlers A, Clark DM et al. The Posttraumatic Cognitions Inventory (PTCI): development and validation. *Psychol Assess* 1999;11:303-14.
105. Bryant RA, Guthrie RM. Maladaptive appraisals as a risk factor for posttraumatic stress: a study of trainee firefighters. *Psychol Sci* 2005;16:749-52.
106. Kleim B, Grey N, Wild J et al. Cognitive change predicts symptom reduction with cognitive therapy for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2013;81:383-93.
107. Foa EB, Steketee G, Rothbaum BO. Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behav Ther* 1989;20:155-76.
108. Bryant RA, Harvey AG. Processing threatening information in posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 1995;104:537-41.
109. Bryant RA, Harvey AG. Attentional bias in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1997;10:635-44.
110. Felmingham KL, Rennie C, Manor B et al. Eye tracking and physiological reactivity to threatening stimuli in posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord* 2011;25:668-73.
111. Aupperle RL, Melrose AJ, Stein MB et al. Executive function and PTSD: disengaging from trauma. *Neuropharmacology* 2012;62:686-94.
112. Buckley TC, Blanchard EB, Neill WT. Information processing and PTSD: a review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev* 2000;20:1041-65.
113. Bar-Haim Y, Holoshitz Y, Eldar S et al. Life-threatening danger and suppression of attention bias to threat. *Am J Psychiatry* 2010;167:694-8.
114. Wald I, Lubin G, Holoshitz Y et al. Battlefield-like stress following simulated combat and suppression of attention bias to threat. *Psychol Med* 2011;41:699-707.
115. Naim R, Abend R, Wald I et al. Threat-related attention bias variability and posttraumatic stress. *Am J Psychiatry* 2015;172:1242-50.
116. Wald I, Fruchter E, Ginat K et al. Selective prevention of combat-related post-traumatic stress disorder using attention bias modification training: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2016;46:2627-36.
117. Badura-Brack AS, Naim R, Ryan TJ et al. Effect of attention training on attention bias variability and PTSD symptoms: randomized controlled trials in Israeli and U.S. combat veterans. *Am J Psychiatry* 2015;172:1233-41.
118. Institute of Medicine. Treatment of posttraumatic stress disorder: an assessment of the evidence. Washington: Institute of Medicine, 2008.
119. National Institute for Health and Clinical Excellence. Post traumatic stress disorder: the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. London: Gaskell and the British Psychological Society, 2005.
120. Neuner F, Schauer M, Klaschik C et al. Comparison of narrative exposure therapy, supportive counseling, and psychoeducation for treating posttraumatic stress disorder in an African refugee settlement. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:579-87.
121. Bryant RA, Moulds ML, Guthrie RM et al. A randomized controlled trial of exposure therapy and cognitive restructuring for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:695-703.
122. Duffy M, Gillespie K, Clark DM. Post-traumatic stress disorder in the context of terrorism and other civil conflict in Northern Ireland: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:1147.
123. Foa EB, Rothbaum BO, Riggs DS et al. Treatment of posttraumatic stress disorder in rape victims: a comparison between cognitive-behavioral procedures and counseling. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:715-23.
124. McDonagh A, Friedman M, McHugo G et al. Randomized trial of cognitive-behavioral therapy for chronic posttraumatic stress disorder in adult female survivors of childhood sexual abuse. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:515-24.
125. Schnurr PP, Friedman MJ, Foy DW et al. Randomized trial of trauma-focused group therapy for posttraumatic stress disorder: results from a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:481-9.
126. Nacasch N, Huppert JD, Su YJ et al. Are 60-minute prolonged exposure sessions with 20-minute imaginal exposure to traumatic memories sufficient to successfully treat PTSD? A randomized noninferiority clinical trial. *Behav Ther* 2015;46:328-41.
127. Bryant RA, Kenny L, Rawson N et al. Efficacy of exposure-based cognitive behavior therapy for post-traumatic stress disorder in emergency service personnel: a randomised clinical trial. *Psychol Med* 2019;49:1565-73.
128. Bryant RA, Harvey AG, Dang ST et al. Treatment of acute stress disorder: a comparison of cognitive-behavioral therapy and supportive counselling. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:862-6.
129. Bryant RA, Mastrodomenico J, Felmingham KL et al. Treatment of acute stress disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:659-67.
130. Bryant RA, Moulds M, Guthrie R et al. Treating acute stress disorder following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 2003;160:585-7.
131. Bryant RA, Moulds ML, Guthrie RM et al. The additive benefit of hypnosis and cognitive-behavioral therapy in treating acute stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:334-40.
132. Shalev AY, Ankri Y, Israeli-Shalev Y et al. Prevention of posttraumatic stress disorder by early treatment: results from the Jerusalem Trauma Outreach and Prevention Study. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:166-76.
133. Kornør H, Winje D, Ekeberg Ø et al. Early trauma-focused cognitive-behavioral therapy to prevent chronic post-traumatic stress disorder and related symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:81.
134. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J et al. Systematic review and meta-analysis of multiple-session early interventions following traumatic events. *Am J Psychiatry* 2009;166:293-301.
135. Shalev AY, Ankri Y, Gilad M et al. Long-term outcome of early interventions to prevent posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e580-7.
136. Bradley R. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* 2005;162:214-27.
137. Lebois LAM, Seligowski AV, Wolff JD et al. Augmentation of extinction and inhibitory learning in anxiety and trauma-related disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:257-84.
138. Weisman JS, Rodebaugh TL. Exposure therapy augmentation: a review and extension of techniques informed by an inhibitory learning approach. *Clin Psychol Rev* 2018;59:41-51.
139. Kozel FA, Motes MA, Didehbandi N et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: a randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2018;229:506-14.
140. Isserles M, Shalev AY, Roth Y et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder – a pilot study. *Brain Stimul* 2013;6:377-83.
141. de Kleine RA, Hendriks GJ, Kusters WJ et al. A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine to enhance exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2012;71:962-8.
142. Litz BT, Salters-Pedneault K, Steenkamp MM et al. A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46:1184-90.
143. Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T 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;171:640-8.
144. Scheeringa MS, Weems CF. Randomized placebo-controlled D-cycloserine with cognitive behavior therapy for pediatric posttraumatic stress. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:69-77.
145. Difede J, Cukor J, Wyka K et al. D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1052-8.

146. Baker JF, Cates ME, Luthin DR. D-cycloserine in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Ment Health Clin* 2017;7:88-94.
147. Johansen PO, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol* 2009;23:389-91.
148. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT et al. The safety and efficacy of (+/-)-3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2011;25:439-52.
149. Oehen P, Traber R, Widmer V et al. A randomized, controlled pilot study of MDMA (+/- 3,4-methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* 2013;27:40-52.
150. Sessa B, Highbled L, Nutt D. A review of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Front Psychiatry* 2019;10:138.
151. Keyan D, Bryant RA. Acute exercise-induced enhancement of fear inhibition is moderated by BDNF Val66Met polymorphism. *Trans Psychiatry* 2019;9:131.
152. Powers MB, Medina JL, Burns S et al. Exercise augmentation of exposure therapy for PTSD: rationale and pilot efficacy data. *Cogn Behav Ther* 2015;44:314-27.
153. Thomas E, Stein DJ. Novel pharmacological treatment strategies for posttraumatic stress disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:167-77.
154. Singh B, Hughes AJ, Mehta G et al. Efficacy of prazosin in posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016;18(4).
155. Debiec J, Bush DE, LeDoux JE. Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats – a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depress Anxiety* 2011;28:186-93.
156. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJ et al. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2016;30:128-39.
157. McNally GP, Westbrook RF. Anterograde amnesia for Pavlovian fear conditioning and the role of one-trial overshadowing: effects of pre-conditioning exposures to morphine in the rat. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 2003;29:222-32.
158. Holbrook TL, Galarnearu MR, Dye JL et al. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2010;362:110-7.
159. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M et al. A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:438-40.
160. Delahanty DL, Nugent NR, Christopher NC et al. Initial urinary epinephrine and cortisol levels predict acute PTSD symptoms in child trauma victims. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:121-8.
161. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B et al. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry* 2001;50:978-85.
162. Schelling G, Kilger E, Roozendaal B et al. Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55:627-33.
163. O'Donnell ML, Alkemade N, Nickerson A et al. Impact of the diagnostic changes to post-traumatic stress disorder for DSM-5 and the proposed changes to ICD-11. *Br J Psychiatry* 2014;205:230-5.
164. Wisco BE, Marx BP, Miller MW et al. A comparison of ICD-11 and DSM criteria for posttraumatic stress disorder in two national samples of U.S. military veterans. *J Affect Disord* 2017;223:17-9.
165. Hansen M, Hyland P, Armour C et al. Less is more? Assessing the validity of the ICD-11 model of PTSD across multiple trauma samples. *Eur J Psychotraumatol* 2015;6:28766.
166. Stein DJ, McLaughlin KA, Koenen KC et al. DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: investigating "narrow" and "broad" approaches. *Depress Anxiety* 2014;31:494-505.
167. Hoge CW, Yehuda R, Castro CA et al. Unintended consequences of changing the definition of posttraumatic stress disorder in DSM-5: critique and call for action. *JAMA Psychiatry* 2016;73:750-2.
168. Hyland P, Shevlin M, McNally S et al. Exploring differences between the ICD-11 and DSM-5 models of PTSD: does it matter which model is used? *J Anxiety Disord* 2016;37:48-53.
169. Galatzer-Levy I, Bryant RA. 636,120 ways to have posttraumatic stress disorder: the relative merits of categorical and dimensional approaches to posttraumatic stress. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:651-62.
170. Ruzich MJ, Looi JCL, Robertson MD. Delayed onset of posttraumatic stress disorder among male combat veterans – a case series. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:424-7.
171. Andrews B, Chris B, Philpott R et al. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry* 2007;164:1319-26.
172. Smid GE, Mooren TT, van der Mast RC et al. Delayed posttraumatic stress disorder: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of prospective studies. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1572-82.
173. Bryant RA, Harvey AG. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a prospective evaluation. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:205-9.
174. Carty J, O'Donnell ML, Creamer M. Delayed-onset PTSD: a prospective study of injury survivors. *J Affect Disord* 2006;90:257-61.
175. Green MM, McFarlane AC, Hunter CE et al. Undiagnosed post-traumatic stress disorder following motor vehicle accidents. *Med J Aust* 1993;159:529-34.
176. Blanchard EB, Hickling EJ, Barton KA et al. One-year prospective follow-up of motor vehicle accident victims. *Behav Res Ther* 1996;34:775-86.
177. Andrews B, Brewin CR, Philpott R et al. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry* 2007;164:1319-26.
178. Horowitz MJ, Solomon GF. A prediction of delayed stress response syndromes in Vietnam veterans. *J Social Issues* 1975;31:67-80.
179. Andreasen NC. Acute and delayed posttraumatic stress disorders: a history and some issues. *Am J Psychiatry* 2004;161:1321-3.
180. Grossman AB, Levin BE, Katzen HL et al. PTSD symptoms and onset of neurologic disease in elderly trauma survivors. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:698-705.
181. Horesh D, Solomon Z, Zerach G et al. Delayed-onset PTSD among war veterans: the role of life events throughout the life cycle. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46:863-70.
182. Smid GE, van der Velden PG, Lensvelt-Mulders GJ et al. Stress sensitization following a disaster: a prospective study. *Psychol Med* 2012;42:1675-86.
183. Barbui C, Tansella M. Mental disorders and conditions specifically related to stress. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013;22:195-6.
184. Morina N, Malek M, Nickerson A et al. Meta-analysis of interventions for posttraumatic stress disorder and depression in adult survivors of mass violence in low- and middle-income countries. *Depress Anxiety* 2017;34:679-91.
185. Morina N, Malek M, Nickerson A et al. Psychological interventions for post-traumatic stress disorder and depression in young survivors of mass violence in low- and middle-income countries: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:247-54.
186. Singla DR, Raviola G, Patel V. Scaling up psychological treatments for common mental disorders: a call to action. *World Psychiatry* 2018;17:226-7.
187. Catani C, Kohiladevy M, Ruf M et al. Treating children traumatized by war and Tsunami: a comparison between exposure therapy and meditation-relaxation in North-East Sri Lanka. *BMC Psychiatry* 2009;9:22.
188. Ertl V, Pfeiffer A, Schauer E et al. Community-implemented trauma therapy for former child soldiers in Northern Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:503-12.
189. Rahman A, Hamdani SU, Awan NR et al. Effect of a multicomponent behavioral intervention in adults impaired by psychological distress in a conflict-affected area of Pakistan: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:2609-17.
190. Weiss WM, Murray LK, Zangana GA et al. Community-based mental health treatments for survivors of torture and militant attacks in Southern Iraq: a randomized control trial. *BMC Psychiatry* 2015;15:249.
191. Bolton P, Lee C, Haroz EE et al. A transdiagnostic community-based mental health treatment for comorbid disorders: development and outcomes of a randomized controlled trial among Burmese refugees in Thailand. *PLoS Med* 2014;11:e1001757.

DOI:10.1002/wps.20656