

Der er sammenhæng mellem posttraumatisk belastningsreaktion og irritable tyktarm

Rebecca Wernersson¹ & Jessica Carlsson²

STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

2) Kompetencecenter for Transkulturel Psykiatri, Psykiatrisk Center Ballerup

Ugeskr Læger

2014;176:V05140287

Irritable tyktarm-syndrom (IBS) er en hyppig gastrointestinal sygdom med en prævalens på 15-20% i den vestlige verden [1, 2]. Prævalensen blandt kvinder er højere end blandt mænd [2, 3]. IBS manifesterer sig ved mavesmerter og uregelmæssig tarmfunktion, men med negative strukturelle fund og laboratoriefund [4]. IBS tilhører gruppen af funktionelle lidelser og er en eksklusionsdiagnose. Ætiologien bag IBS menes at være multifaktoriel og er ikke klart fastlagt, men sammenhængen med psykiatriske sygdomme som depression og angst er blevet påvist i flere studier [2-9]. Der findes desuden en association mellem IBS og seksuelle overgreb [5, 7, 10]. Interaktioner mellem centralnervesystemet og tarmen antages at have stor betydning for IBS som sygdom.

Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) er en af de tilstande, som kan være associeret til IBS [5-7, 10]. PTSD er en psykisk lidelse, som kan opstå efter oplevelse af et svært traume. Baggrundsbefolkningen i den vestlige verden har en PTSD-prævalens på 6-10% [11, 12], hvorimod prævalensen i populationer, som har været udsat for traumer, f.eks. krigsveteraner og voldtægts ofre, er 11-20% [11]. Patienter med PTSD har ofte flere andre samtidige psykiske lidelser [13]. PTSD er associeret med flere funktionelle lidelser ud over IBS, bl.a. fibromyalgi, kronisk træthedssyndrom og mastalgi [12, 14, 15].

FINDES DER EN SAMMENHÆNG MELLEML POSTTRAUMATISK BELASTNINGSREAKTION OG IRRITABEL TYKTARM?

En fritekstsøgning på artikler, som indeholdt både PTSD og IBS gav 44 resultater på PubMed. Der blev også foretaget en søgning på MeSH-termer, som blev fravalgt grundet for få hits. Af de 44 resultater fra søgningen på PubMed, ekskluderede vi artikler, som ikke var skandinavisk- eller engelsksprogede samt review og kasuistikker. I alt inkluderede vi 14 studier (13 tværsnitstudier og et prospektivt kohortestudie), som er blevet gennemgået i denne artikel. Studierne er udført med forskellige populationer, f.eks. krigsveteraner, voldtægts ofre, børn og unge med PTSD og patienter med PTSD i primærsektoren.

De 14 gennemgåede studier vedrørende sammenhængen mellem PTSD og IBS var ikke entydige i

deres resultater. I størstedelen (11) af studierne fandt man en signifikant sammenhæng mellem de to lidelser. Disse studier var udført med krigsveteraner [5-7, 12, 14-17], populationer bestående af voldtægts ofre [10], patienter i primærsektoren med PTSD [18], unge patienter med PTSD [19] og en population af patienter, der havde IBS og blev undersøgt for traumehistorik og psykiatrisk sygdom [20]. I de resterende tre studier, der var udført med personer med medicinsk uforklarede tilstande i primærsektoren [8], patienter med IBS på en gastroenterologisk afdeling [4] og en population af børn med PTSD [19], fandt man dog ingen association mellem PTSD og IBS.

Hvordan kan det være, at man i tre af de udvalgte 14 studier ikke fandt nogen sammenhæng mellem PTSD og IBS? En forklaringsmodel kan være, at prævalensen af begge lidelser var lav – og måske også undervurderet – i visse af de undersøgte populationer.

Det ene studie [4], som man ikke fandt nogen sammenhæng mellem PTSD og IBS i, har flere metodiske svagheder, der kan resultere i en undervurdering af sammenhængen mellem de to lidelser. Dels var studiepopulationen lille (64 patienter med IBS), og dels havde man på den gastroenterologiske afdeling, hvor studiet blev udført, valgt at ekskludere patienter med stofmisbrug eller psykotiske symptomer, hvilket kan give selektionsbias. Det er muligt, at personer med en uerkendt PTSD selvmedicinerer sig med alkohol eller andre stoffer og dermed er blevet ekskluderet fra studiet.

Vi finder det interessant, at man i dag tilbyder ensartede behandlingsformer til personer med henholdsvis PTSD og IBS. Begge lidelser behandles med antidepressiver, oftest i form af selektiv serotonin-genoptagelseshæmmer (SSRI)-præparater. Kognitiv adfærdsterapi (KAT) er desuden en velkendt behandlingsmetode til både PTSD og IBS. KAT med fokus på accept af symptomer via eksponering har vist sig at være særlig effektiv til behandling af IBS [21].

Af de studier på området, som vi har fundet til denne artikel, er størstedelen tværsnitundersøgelser, og man kan derfor ikke ud fra dem sige noget om årsagssammenhænge mellem lidelserne. Kun et af de

14 studier er et kohortestudie, hvor man har fulgt patienterne over tid. I et af tværsnitstudierne spørger man om tidspunkt for debut af de respektive lidelser, og resultaterne tyder på en gennemsnitlig symptomdebut af IBS ni år efter diagnosticeret PTSD [20].

I **Tabel 1** opsummeres de 14 studiers karakteristika.

FORKLARENDE HYPOTESER PÅ SAMMENHÆNGEN MELLEM POSTTRAUMATISK BELASTNINGSREAKTION OG IRRITABEL TYKTARM

Det er velkendt, at en række fysiologiske og psykologiske processer påvirkes, når kroppen udsættes for stress eller traumer. Hos de fleste mennesker aftager denne virkning, når stressorerne forsvinder, eller traumet ophører. For andre personer bliver påvirkningen kronisk og kan være et led i udviklingen af stressrelaterede tilstande [22].

De bagvedliggende fysiologiske mekanismer er ikke klarlagt for hverken IBS eller PTSD, hvilket vanskeliggør identifikationen af fælles årsagsfaktorer for de to tilstande. Alligevel findes der flere hypoteser, hvor man søger at forklare associationen mellem PTSD og IBS. Nogle af hypoteserne kan muligvis også forklare sammenhængen mellem psykiatriske og funktionelle lidelser generelt. Vi har oplyst en række mulige hypoteser nedenfor.

En hypotese er, at reguleringen af hormonet oxytocin påvirkes ved tidlige traumer, hvilket kan påvirke en senere udvikling af både PTSD og visceral dysregulering i pelvis, herunder IBS [23]. Oxytocin påvirker mental tilknytning og tilhørsforhold, stressregulering, hukommelse under stressende tilstande samt kontraktion i glat muskulatur som den, der findes i gastrointestinkanalen. Oxytocin indgår altså i mekanismer, som er relevante for både PTSD og IBS. I andre undersøgelser har man fundet, at traumer og depression er associerede med høje eller pulserende oxytocinniveauer [23]. Det er også kendt, at kortisol er med til at regulere oxytocin. Ved PTSD ses en ubalance i stresshormoner, som eventuelt kan give en dysreguleret feedbackmekanisme for oxytocin. Desuden har man set tendenser til, at kortisol og oxytocin forstærker hinanden [23]. Efter et traume skulle dysreguleret oxytocin derfor kunne forstærke dysregulering af hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-aksen som ses ved PTSD. Oxytocindysregulering som bagvedliggende årsag ville også kunne forklare den øgede forekomst af både PTSD og IBS blandt kvinder.

I et studie har man fundet en dysfunktionel HPA-akse ved PTSD, hvilket resulterer i en hyperrespons på eksterne stimuli [24]. Herudover ses samtidigt øgede niveauer af *corticotropin-releasing factor* (CRF)

i cerebrospinalvæsken og øgede niveauer af noradrenalin. CRF regulerer tarmmotiliteten. Teoretisk set kan CRF antages at spille en central rolle ved både PTSD og IBS, og HPA-aksen vil kunne forklare dele af associationen mellem lidelserne [3, 24, 25]. Der ses desuden kønsforskelle i reguleringen af CRF, som kan forklare den øgede risiko for udvikling af både psykiatriske og funktionelle gastrointestinale lidelser hos kvinder. Eksempelvis er HPA-aksens reaktion på eksperimentel stress større og mere længerevarende hos kvinder end hos mænd [3].

Kehne viste i sit studie [25], hvordan en oralt indgivet CRF₁-receptorantagonist ville kunne bruges til behandling af stressrelaterede sygdomme, som er associerede med forøget CRF₁-stimulering. Her findes altså et potentielt nyt mål for behandling af både PTSD og IBS i fremtiden. Der findes i dag ingen tilgængelige præparater på markedet, men CRF₁-receptorantagonisterne indgår i flere studier og vil muligvis kunne spille en rolle i den fremtidige behandling af stressrelaterede lidelser [26].

En tredje hypotese er, at en traumatisk oplevelse i sig selv kan lede til IBS, og at PTSD er en uafhængig følgevirkning af traumer, frem for en bagvedliggende årsag til IBS [27]. At et traume direkte kan føre til IBS, ville kunne forklares med et øget generelt stressniveau, hvilket også påvirker tarmen. Dermed ville et mindre traume, som ikke ville resultere i PTSD, alligevel kunne fremprovokere IBS.

I flere studier peges der på, at personer med neurotiske træk har tendens til at rapportere om en højere grad af symptomer eller sygdom end personer uden disse træk [3, 28]. En sådan tendens kan have



FAKTABOKS

Stress påvirker hele kroppen – også tarmsystemet. Interaktionen mellem centralnervesystemet og tarmen kan have stor betydning for udviklingen og vedligeholdelsen af irritable tyktarm-syndrom (IBS).

IBS forekommer ofte hos mennesker, som har én eller flere psykiske lidelser som f.eks. depression og angst. Blandt mennesker med IBS findes der desuden en overhyppighed af personer, der har været udsat for seksuelle overgreb.

Af de 14 studier, som er blevet gennemgået i denne artikel, fandt man i 11 studier en signifikant sammenhæng mellem posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) og IBS.

I flere forskellige hypoteser forsøger man at forklare denne sammenhæng, f.eks. peges der på oxytocindysregulering, hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksedysfunktion, sårbarhed hos patientgruppen, postinfektøs irriteret tarm og medicinbivirkninger af PTSD-behandling.

Der findes primært tværsnitstudier på området, men der er behov for longitudinelle studier for at undersøge kausaliteten i sammenhængen mellem sygdommene.

Årsagerne til IBS er multifaktorielle, og IBS er associeret til flere forskellige psykiatriske diagnoser. Det er derfor afgørende, at klinikere uanset speciale foretager en grundig udredning af patienter med IBS og spørger om både kropslige og psykiske symptomer for at skabe et helhedsbillede af patientens problemer.

TABEL 1

Karakteristika for de inkluderede studier.

Reference	Studiedesign	Population	Væsentlige fund	Styrke	Svaghed ^a
White et al, 2010 [5]	Tværsnitsstudie	Kvindelige krigsveteraner (n = 337)	Personer med IBS havde højere sandsynlighed for PTSD end personer uden IBS (22,1% respektive 10,7%, p = 0,006)	Høj deltagerrate	–
Graham et al, 2010 [6]	Tværsnitsstudie	Kvindelige krigsveteraner (n = 339)	51% med IBS havde PTSD Kun 30,9% uden IBS havde PTSD	–	IBS-diagnose via selvudfyldt spørgeskema
Savas et al, 2009 [7]	Tværsnitsstudie	Kvindelige krigsveteraner (n = 248)	OR = 4,1 for at person med PTSD havde IBS ift. person uden PTSD	Brug af Rome II-kriterier for IBS-diagnostik	–
Dobie et al, 2004 [12]	Tværsnitsstudie	Kvindelige krigsveteraner (n = 1.259)	OR = 2,82 for at person med PTSD havde IBS ift. person uden PTSD	–	Lav responsrate i spørgeskemaet (65%) med risiko for selektionsbias Selvrapporteret IBS-sygdom (ikke ud fra Rome-kriterier) gav mindre sikkerhed
Maguen et al, 2013 [16]	Tværsnitsstudie	Krigsveteraner (n = 603.221)	Association mellem PTSD og IBS hos begge køn, men stærkere for mænd (aOR = 3,5 og 2,9 for mænd hhv. kvinder)	Stor population Indhentning af ICD-koder fra journaler	–
Gray et al, 2002 [14]	Tværsnitsstudie	Krigsveteraner (n = 11.868)	OR = 3,5 for at person havde IBS OR = 4,2 for, at person havde PTSD OR = 7,8 for at person havde både PTSD og IBS	Stor population	Selvrapporteret sygdom
Johnson et al, 2006 [15]	Tværsnitsstudie	Kvindelige krigsveteraner (n = 1.219)	OR = 5,2 og 2,8 for at person med mastalgi havde PTSD hhv. IBS	–	Selvrapporteret IBS-sygdom
Goodwin et al, 2013 [17]	Prospektivt kohortestudie	Krigsveteraner (n = 10.272)	OR = 3,39 for at person med PTSD havde kronisk IBS	Kohortestudie gav højere evidens end tværsnitsstudie Stor studiepopulation	–
Postma et al, 2013 [10]	Tværsnitsstudie	Voldtægts ofre (n = 89)	Mere udtalte IBS-symptomer blandt voldtægts ofre (med PTSD) Relativt psykiatrisk raske kontrolpersoner (mean difference = 0,384 (p = 0,003))	–	Selekteret patientgruppe → ikke generaliserbart på øvrige grupper
Liebschutz et al, 2007 [18]	Tværsnitsstudie	Patienter fra primærsektoren (n = 509)	PTSD hyppigere blandt personer med ≥ 1 komorbid tilstand, deraf IBS (91%, relativt 71%)	Relativt stor population	Vulnerabel patientgruppe → evt. ikke generaliserbart på andre grupper
Seng et al, 2005 [19]	Tværsnitsstudie	Børn og unge (n = 1.672)	OR = 5,2 for at unge (9-17 år) med PTSD havde IBS Relativt unge uden PTSD Ingen tilsvarende sammenhæng blandt børn på 0-8 år	Stor population	Kompliceret at diagnosticere PTSD blandt børn → mangelfuld tilforlidelighed
Irwin et al, 1996 [20]	Tværsnitsstudie	Patienter med IBS (n = 50)	36% med IBS havde PTSD, hvilket var den hyppigste psykiatriske diagnose i patientgruppen IBS-symptomdebut mean 9 år efter PTSD-diagnose	Spurgte ind til alder ved debut af sygdomme	Lille studiepopulation
Schur et al, 2007 [8]	Tværsnitsstudie	Tvillingeregister (n = 3.982)	Rå data: signifikant sammenhæng mellem IBS og PTSD, denne forsvandt ved justering for alder og køn	–	Selvrapporteret IBS-sygdom (ikke ud fra Rome-kriterier) gav mindre sikkerhed Populations IBS-prævalens var lavere end i baggrundsbefolkning
Cohen et al, 2006 [4]	Tværsnitsstudie	Patienter med IBS ved gastroenterologisk modtagelse (n = 64)	PTSD-prævalens = 7,9%; ikke højere end baggrundsbefolkning	–	Lille population Eksklusion af personer med stofmisbrug eller psykotiske symptomer

→ = konsekvens; aOR = *adjusted* oddsratio; IBS = irriteret tyktarm-syndrom; OR = oddsratio; PTSD = posttraumatisk belastningsreaktion.

a) For ingen tværsnitsstudier kan der sluttet nogen kausalitet i sammenhængen mellem PTSD og IBS.

mange forklaringer, blandt andet kan personer med neurotiske træk være mere vulnerable og give større opmærksomhed til symptomer (hypervigilans), eller det kan være omvendt, således at den bagvedliggende lidelse giver anledning til temporær neurotisme [4, 29]. Hypervigilans er et centralt symptom ved PTSD, hvor personer er mere modtagelige over for stressorer og kan overreagere, når de udsættes for en ny og også ufarlig stressor. Det samme ses hos personer med IBS, som har en øget bevågenhed over for kropslige fornemmelser og en lavere smertetærskel. Altså kan den øgede bevågenhed over for stimuli være en fællesfaktor ved både PTSD og IBS [9].

Den anatomiske struktur er et interessant udgangspunkt for en hypotese om associationen mellem PTSD og IBS. Flere hjernekerne, som modulerer gastrointestinal funktion, koordinerer også emotionelle og fysiologiske reaktioner og frygtbetning. Dysregulering i disse kerner antages at spille en rolle i ætiologien ved angsttilstande, herunder PTSD [3]. De anatomiske strukturer involverer bl.a. locus coeruleus, amygdala, nucleus parabrachialis, nucleus tractus solitarius og nucleus Barrington.

Forbindelserne mellem locus coeruleus og nucleus Barrington til primære parasympatiske nuclei bidrager til forklaringen af den forbindelse, som ses mellem angst og gastrointestinale symptomer, som hæmning af ventrikeltømning og et øget parasympatisk output til tarmen. Denne mekanisme kunne teoretisk set indgå i funktionelle viscerale smertesyndromer, herunder IBS [2]. Det er også muligt, at det er den fælles anatomi, som betyder, at kognitiv adfærdsterapi viser sig at være effektiv ved behandling af både PTSD og IBS. Ved eksponeringsterapi, som en del af KAT, udsættes patienten for angstfremkaldende situationer, som provokerer disse frygtreaktioner og/eller tarmsymptomer, sandsynligvis via de fælles hjernekerne, og patienten trænes i at håndtere disse situationer [21].

Mayer *et al* har præsenteret en teori kaldet post-infektøs IBS (PI-IBS) [26] med fokus på krigsveteraner, som er den gruppe, for hvem sammenhængen mellem IBS og PTSD ses stærkest. Ofte vil veteraner have levet under dårlige hygiejniske forhold i de krigshærgede lande og have været udsat for enteriske infektioner, hvilket kan øge risikoen for at der udvikles PI-IBS.

En sidste hypotese om sammenhængen mellem PTSD og IBS tager udgangspunkt i medicinbivirkninger ved behandling af PTSD. Den farmakologiske behandling af PTSD er som nævnt ofte SSRI-præparater, som har flere gastrointestinale bivirkninger, blandt andet diarré og kvalme ($\geq 1/10$), mavesmerter, opkastning, forstoppelse og dyspepsi ($1/10 >$

$1/100$) [30]. Man kan forestille sig, at der hos patienter, som behandles med SSRI-præparater for PTSD, udvikles IBS-lignende gastrointestinale bivirkninger. Der er ikke i nogen af de studier, som er blevet gennemgået i denne artikel, redegjort for patienternes medicinforbrug, hvilket kan være en mulig konfunder i forholdet mellem PTSD og IBS.

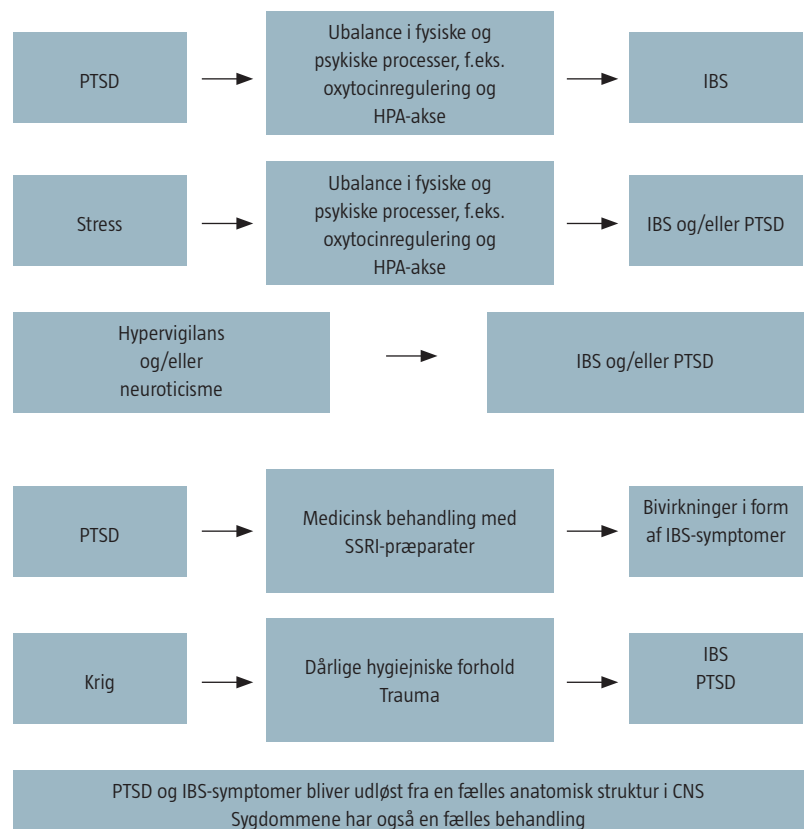
I **Figur 1** gives et overblik over hypoteser om årsagssammenhænge mellem PTSD og IBS.

KLINISKE IMPLIKATIONER

Vores undersøgelse viser, at man i 11 ud af de 14 identificerede studier fandt en sammenhæng mellem PTSD og IBS, og vi mener derfor, at klinikere bør være opmærksomme på at spørge om et bredere symptom billede ved mistanke om én af disse lidelser. Uafhængigt af lægens speciale er det ved disse diagnoser vigtigt at danne sig et helhedsbillede af patientens problem, hvad angår såvel somatiske som psykiske gener.

FIGUR 1

Hypoteser om årsagssammenhænge mellem PTSD og IBS. Sandsynligvis er sammenhængen mere kompleks end vist her, og flere hypoteser kan samtidig indgå i en association.



CNS = centralnervesystemet; HPA = hypothalamus-hypofyse-binyrebark; IBS = irriterbar tyktarm-syndrom; PTSD = posttraumatisk belastningsreaktion; SSRI = selektiv serotoningenoptagshæmmer.

KONKLUSION

Størstedelen af de studier, hvor man har undersøgt forholdet mellem PTSD og IBS, viste en sammenhæng mellem de to lidelser. Der findes flere hypoteser, hvor man forsøger at forklare denne sammenhæng, f.eks. peges der på oxytocindsregulering, HPA-akse-dysfunktion, sårbarhed hos patientgruppen, postinfektios irriteret tarm og medicinbivirkninger af PTSD-behandling. For bedre at forstå årsags-sammenhængen mellem de to sygdomme er der behov for nye studier med longitudinelle design.

KORRESPONDANCE: Rebecca Wernersson, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet. E-mail: rebecca.wernersson@hotmail.com

ANTAGET: 9. oktober 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. december 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Rebecca Wernersson & Jessica Carlsson:

Posttraumatic stress disorder is correlated to irritable bowel syndrome

Ugeskr Læger 2014;176:V05140287

Stress influences the whole body, including the gut. Irritable bowel syndrome (IBS) is a syndrome characterized by gastrointestinal symptoms, with the absence of clinical signs. IBS is seen in several psychiatric co-morbidities. Only few studies have examined the association between IBS and posttraumatic stress disorder (PTSD). There are several hypotheses of how this association can be explained, e.g. oxytocin dysregulation, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, the vulnerability of the patient group, post-infectious irritable bowel and side effects of the medical treatment of PTSD.

LITTERATUR

- Lannig C, Mortensen D, Friis M et al. Gastrointestinal dysfunction in a community sample of subjects with symptoms of irritable bowel syndrome. *Digestion* 2003;67:14-9.
- Mayer EA, Craske M, Naliboff BD. Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 8):28-36.
- Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 8):38-45.
- Cohen H, Jotkowitz A, Buskila D et al. Post-traumatic stress disorder and other co-morbidities in a sample population of patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Intern Med* 2006;17:567-71.
- White DL, Savas LS, Daci K et al. Trauma history and risk of the irritable bowel syndrome in women veterans. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:551-61.
- Graham DP, Savas L, White D et al. Irritable bowel syndrome symptoms and health related quality of life in female veterans. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:261-73.
- Savas LS, White DL, Wieman M et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia among women veterans: prevalence and association with psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:115-25.
- Schur E, Afari N, Furberg H et al. Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med* 2007;22:818-21.
- Tackett KK. Physiological correlates of childhood abuse: chronic hyperarousal in PTSD, depression, and irritable bowel syndrome. *Child Abuse Negl* 2000;24:799-810.
- Postma R, Bicanic I, van der Vaart H et al. Pelvic floor muscle problems mediate sexual problems in young adult rape victims. *J Sex Med* 2013;10:1978-87.
- Sonis J. PTSD in primary care – an update on evidence-based management. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:373.
- Dobie DJ, Kivlahan DR, Maynard C et al. Posttraumatic stress disorder in female veterans. *Arch Intern Med* 2004;164:394-400.
- Posttraumatisk stresslidelse. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/l

- laegehaandbogen/psykiatri/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/posttraumatisk-stresslidelse/ (15. jan 2014).
- Gray GC, Reed RJ, Kaiser KS et al. Self-reported symptoms and medical conditions among 11,868 Gulf War-era – The Seabee Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155:1033-44.
 - Johnson KM, Bradley K, Bush K et al. Frequency of mastalgia among women veterans. *J Gen Intern Med* 2006;21(suppl 3):S70-S75.
 - Maguen S, Madden E, Cohen B et al. Association of mental health problems with gastrointestinal disorders in Iraq and Afghanistan veterans. *Depress Anxiety* 2012;6:1-6.
 - Goodwin L, Bourke JH, Forbes H et al. Irritable bowel syndrome in the UK military after deployment to Iraq: what are the risk factors? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:1755-65.
 - Liebschutz J, Saitz R, Brower V et al. PTSD in urban primary care: high prevalence and low physician recognition. *J Gen Intern Med* 2007;22:719-26.
 - Seng JS, Graham-Bermann S, Clark MK et al. Posttraumatic stress disorder and physical comorbidity among female children and adolescents: results from service-use data. *Pediatrics* 2005;116:e767-e776.
 - Irwin C, Falsetti SA, Lydiard R et al. Comorbidity of posttraumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996;57:576-8.
 - Ljótsson B, Hedman E, Andersson E et al. Internet-delivered exposure-based treatment vs. stress management for irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1481-91.
 - Afari N, Ahumada MS, Johnson L, et al. Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2014;76:2-11.
 - Seng JS. Posttraumatic oxytocin dysregulation: is it a link among posttraumatic self disorders, posttraumatic stress disorder, and pelvic visceral dysregulation conditions in women? *J Trauma Dissociation* 2010;11:387-406.
 - Kehne JH, Cain CK. Therapeutic utility of non-peptidic CRF1 receptor antagonists in anxiety, depression, and stress-related disorders: evidence from animal models. *Pharmacol Ther* 2010;128:460-87.
 - Kehne JH. The CRF 1 receptor, a novel target for the treatment of depression, anxiety, and stress-related disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:163-82.
 - Mayer E, Collins SM. Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002;122:2032-48.
 - Mulvihill D. The health impact of childhood trauma: an interdisciplinary review, 1997-2003. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2005;28:115-36.
 - Geerse G-J, van Gurp LC, Wiegant VM et al. Individual reactivity to the open-field predicts the expression of cardiovascular and behavioural sensitisation to novel stress. *Behav Brain Res* 2006;175:9-17.
 - Ormel J, Jeronimus FB, Kotov R et al. Neuroticism and common mental disorders: meaning and utility of a complex relationship. *Clin Psychol Rev* 2013;33:686-97.
 - Oralin - FASS vårdpersonal. www.fass.se/LIF/product;sessionid=mfUCMA3vK00CldfpZrr1zldT1l_DQD70viPS3_n4DRE7kLurR-8!1251492550?0&userType=0&nrpld=20060303000040 (19. okt 2014).