

Udredningsrapport udført for Arbejds miljøforskningsfonden 2021

Udredning om forsinket posttraumatisk belastningsreaktion (delayed-onset PTSD) – et referencedokument på erhvervssygdomsområdet (SENPTSD)



APRIL 2021

AREBEJDS- OG MILJØMEDICNSK AFDELING, BISPEBJERG OG
FREDERIKSBERG HOSPITAL, REGION HOVEDSTADEN

Udredningsrapport udført for Arbejdsmiljøforskningsfonden 2021

Udredning om posttraumatisk belastningsreaktion (delayed-onset PTSD) – et referencedokument på erhvervssygdomsområdet (SENPTSD)

Bonde JP^{1,2}, Jensen JH^{1,3}, Smid G⁴, Flachs EM¹, Elklit A⁵ Mors O⁶, Videbech P⁷

1) Department of Occupational and Environmental Medicine, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark

2) Institute of Public Health, University of Copenhagen, Denmark

3) Copenhagen Stress Research Center, Copenhagen, Denmark

4) Department of Humanist Chaplaincy Studies, University of Humanistic Studies, Utrecht, Netherlands, and ARQ National Psychotrauma Center, Diemen, Netherlands

5) Danish National Centre for Psychotraumatology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

6) Psychosis Research Unit, Aarhus University Hospital – Psychiatry, Aarhus, Denmark

7) Centre for Neuropsychiatric Depression Research, Mental Health Centre Glostrup and Clinical Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Ordtælling (fraset forord, resume, tabeller, figurer, referencer og bilag): 14.000

Tabeller: 10

Figurer: 1

Bilag: 5

Referencer: 151

Indhold

FORORD	5
DEFINITIONER.....	6
RESUMÉ	7
DIAGNOSTISKE KRITERIER.....	13
EPIDEMIOLOGI	16
Traumet	16
Risikofaktorer	16
Forløb	16
Debut tidspunkt	17
KASUISTISKE RAPPORTER (<i>CASE-REPORTS</i>).....	18
Resultater	18
Diskussion	18
Konklusion	21
LONGITUDINELLE STUDIER af forsinket PTSD med data om symptom debut	22
Resultater	22
Diskussion	22
Konklusion	24
SYMPTOMFORLØBS STUDIER (<i>TRAJECTORY ANALYSER</i>)	25
Litteratur søgning	25
Dataekstraktion	25
Datasyntese	26
Resultater	27
Diskussion	41
Konklusion	42
NEUROBIOLOGISK EVIDENS.....	44
Neurale mekanismer	44
Neuroendokrine mekanismer	46
Adfærdsmæssige og kontekstuelle mekanismer	48
Afsluttende bemærkninger	49
SAMLET DISKUSSION	52
KONKLUSIONER	55
EVALUERING I HENHOLD TIL KRITERIER FOR ÅRSAG.....	56
REFERENCER	59
BILAG 1: RESUME AF KASUISTISKE RAPPORTER.....	67

BILAG 2: SAMMENDRAG AF LONGITUDINELLE STUDIER	71
BILAG 3: DOKUMENTATION AF LITERATURSOĞNING	76
3a Søgestrengene anvendt ved Medline søgning 31.12.2020.	76
3b Flow diagram	77
3c Begrundelse for eksklusion	78
BILAG 4: SAMMENFATNINGER AF PTSD SYMPTOMFORLØBS STUDIER (TRAJECTORY ANALYSES)	85
BILAG 5: KAUSAL INFERENS.....	93

FORORD

Efter Arbejds miljøforskningsfondens internationale opslag oktober 2020 med ansøgningsfrist 2. november 2020 modtog forfatterne en forskningsbevilling (599.000 kr.), som har finansieret udarbejdelsen af denne udredning om symptom udvikling ved forsinket posttraumatisk stress belastningsreaktion (*delayed-onset posttraumatic stress disorder*, PTSD). Et første engelsksproget rapportudkast blev udarbejdet i perioden december 2020 - februar 2021, revideret i marts 2021 og udsendt til ekstern fagfællebedømmelse i april 2021 og efterfølgende revideret på basis heraf og oversat til dansk med henblik på offentliggørelse.

Rapporten er organiseret i overensstemmelse med det ønskede indhold i kontrakten med Arbejds miljøforskningsfondens og indeholder udover baggrundsinformation om PTSD epidemiologi og diagnostiske kriterier hovedkapitlerne, der beskriver case-rapporter, longitudinelle studier, neurobiologiske mekanismer og en systematisk gennemgang af PTSD – symptomudviklings analyser (såkaldte *trajectory analyser*). Sidstnævnte er baseret på en åben forskningsprotokol, der er tilgængelig på www.crd.york.ac.uk/PROSPERO. Et afsluttende kapitel diskuterer og syntetiserer den samlede information og kategoriserer evidensen efter Arbejds miljøforskningsfondens kriterier.

Denne fortrolige engelske version af rapporten er udarbejdet til forfattere og eksterne bedømmere, der ikke læser dansk. En kondenseret udgave af rapporten søges offentliggjort internationalt i et medicinsk tidsskrift med peer review og åben adgang på internettet.

De tre eksterne bedømmere er:

Professor emeritus i klinisk psykologi Chris Brewin, en internationalt førende forsker inden for PTSD-området med en baggrund indenfor psykiatri og med deltagelse i arbejdsgrupper om DSM-5 og ICD-11 diagnostiske klassifikationer

Adjunkt PhD Mirjam Zuiden, Amsterdam University Medical Centers, location AMC, Department of Psychiatry, Amsterdam, the Netherlands, internationalt anerkendt for forskning af høj kvalitet om især psykoneurologiske aspekter af PTSD

Konsulent og specialist i psykiatri, Torsten Warrer, tilknyttet det militærpsykiatriske center, Region Hovedstadens psykiatri og speciallæge konsulent for Den Sociale Ankestyrelse og Retslægerådet.

Denne danske version af rapporten er identisk med den fagfællebedømte engelske version fraset, at den ikke indeholder kopier af grafer, som af ophavsretslige grunde ikke kan offentliggøres og de eksterne fagfællebedømmelser med forfattegruppens svar.

Rapporten er alene arbejdsgruppens ansvar og udtrykker ikke nødvendigvis synspunkter fra de eksterne bedømmere eller Arbejds miljøforskningsfondens. Forskningsbibliotekar Elizabeth Bengtsen takkes for dygtig hjælp til litteratursøgning og med at få adgang til artikler med fuld tekst.

Bispebjerg ultimo april 2021, forfatterne.

DEFINITIONER

Følgende udtryk er i denne rapport defineret som angivet medmindre andet er oplyst.

APA: American Psychiatric Association

WHO: World Health Organization

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders issued by APA

Traumatisk begivenhed: En begivenhed eller situation, der medfører risiko for død eller alvorlig fysisk skade ved direkte eksponering, vidne til eksponering eller indirekte eksponering som beskrevet i American Psychiatry Association (APA) og WHO diagnostiske manualer for posttraumatisk belastningsreaktion. Definitionen er undergået ændringer over tid. Udtrykket i dette manuskript er generisk uden henvisning til nogen specifik definition medmindre andet er angivet.

Latentstid: tidsintervallet mellem en traumatisk begivenhed og forekomst af en lidelse, også benævnt **forsinkelsesinterval**

PTSD: posttraumatic stress disorder, posttraumatisk belastningsreaktion

Fuld PTSD: PTSD, der opfylder alle diagnostiske kriterier i modsætning til subthreshold eller partiel PTSD

Forsinket PTSD: den diagnostiske tærskel for PTSD overskrides tidligst 6 måneder efter den traumatiske begivenhed/militære udsendelse uanset tidspunktet for indtræden af de første PTSD symptomer.

Subthreshold PTSD: nogle PTSD symptomer er til stede men ikke alle diagnostiske kriterier er opfyldt. I mangel af et dansk udtryk herfor anvendes i denne rapport konsekvent *subthreshold PTSD* i denne betydning (PTSD symptomer under den diagnostiske tærskel). Forskergrupper har defineret subthreshold PTSD på forskellige måder og der er ingen officiel definition. Udtrykket i denne rapport er generisk uden henvisning til nogen specifik definition. Subthreshold er således ikke synonymt med subklinisk PTSD (asymptomatisk latent PTSD)

Partiel PTSD: To af tre DSM-III(-R)/DSM-IV(-TR)+ PTSD-symptomgrupper er opfyldt [symptomklynge B og (C eller D)].

Forsinket symptomudviklings forløb: inkluderer også forværrede eller tiltagende PTSD symptomer i måneder/år efter traumet.

Resistent symptomudviklings forløb: omfatter både *resilient* og *resistent* symptomudviklings forløb

Professionelle: brandmænd, redningsarbejdere, politibetjente, rengøringsassistenter og andre arbejdere fraset militærpersonale, der kan blive udsat for traumatiske begivenheder i forbindelse med udførelse af deres job

Kasuistisk meddelelse: en videnskabelig redegørelse for hændelser og symptomudvikling i individuelle tilfælde (cases) eller en serie individuelle tilfælde med fælles træk.

RESUMÉ

Baggrund

Det er bredt anerkendt, at PTSD forekommer med sen debut i et betydeligt mindretal af tilfældene. I denne rapport undersøges evidensen, der be- eller afkræfter om PTSD-symptomer sædvanlig viser til stede på et niveau under den diagnostiske tærskel (*subthreshold PTSD*) i intervallet mellem de traumatiske hændelser og diagnosen af forsinket PTSD. Svaret på dette spørgsmål er af særlig betydning i forbindelse med retssager og retsmedicinsk psykiatri.

Formål

At gennemgå den videnskabelige litteratur der belyser, hvordan symptomer og social og erhvervsmæssig funktion udvikler sig i intervallet mellem udsættelse for potentielt traumatiske hændelse og diagnosen forsinket PTSD.

Hypoteser

- (1) Forsinket PTSD forudgås sædvanligvis af klinisk betydende PTSD symptomer under den diagnostiske tærskel (*subthreshold PTSD*) i perioden mellem den traumatiske eksponering og den kliniske PTSD diagnose (med brosymptomer)
- (2) Forsinket PTSD forekommer i nogle (få) tilfælde uden PTSD-symptomer over baggrundsniveauet i perioden mellem traumatisk eksponering og klinisk diagnose (asymptomatisk latenstids interval)
- (3) Forsinkelsesintervallet mellem traume og forsinket PTSD debut kan være mindst 3-10 år
- (4) *Subthreshold PTSD* symptomer udvikler sig langsommere blandt militært personel end hos civile med andre faggrupper placeret herimellem
- (5) Større sværhedsgrad af traumatiske hændelser er relateret til højere risiko for at udvikle forsinket PTSD i sammenligning med mindre alvorlige hændelser
- (6) Stressfulde livsbegivenheder kan udløse fuld PTSD hos personer, der er sensibiliseret af en tidligere traumatisk begivenhed

Fremgangsmåde

Da ingen af de anvendte studie designs på dette forskningsfelt er ideelle til udredningens formål, anvender vi fire forskellige, men supplerende tilgange med hver deres styrker og begrænsninger:

Kasuistikker. Evaluering af offentliggjorte kasuistikker (rapporter baseret på enkeltpersoners sygehistorier) om forsinket PTSD. En styrke er det meget lange forsinkelsesinterval i mange rapporter. En begrænsning er unøjagtige og skævvredne erindringer om forhold mange år tidligere og lav pålidelighed med hensyn til vurdering af årsagssammenhænge.

Longitudinelle undersøgelser. Evaluering af epidemiologiske undersøgelser af populationer udsat for traumatiske hændelser, der indeholder prospektive data om PTSD-symptomintensitet i de første 6 måneder blandt personer, der senere opfylder det fulde sæt kriterier for PTSD. En begrænsning er manglende konsensus om definition af PTSD-symptomer under den diagnostiske tærskel, lange intervaller mellem vurderinger i mange undersøgelser samt kort opfølgningstid.

Symptomudviklings analyser (trajectory analyses). Evaluering af prospektive undersøgelser af PTSD-symptomforløb identificeret med statistisk latent vækstklasse analyse. En begrænsning er, at identificerede symptomudviklingsforløb til en vis grad er datadrevne, og at kun en ukendt andel af

personer med forsinket/tiltagende symptomudvikling sluttelig opfylder alle PTSD diagnostiske kriterier (hvis nogen overhovedet).

Neurobiologisk evidens. En oversigt over neurobiologiske evidens med relevans for patogenesen af PTSD blev anset som nyttig støttende viden ved den samlede vurdering af evidensen selvom denne tilgang ikke direkte adresserer de anførte hypoteser.

Identifikation af litteratur

Vi udførte systematiske søgninger efter engelsksprogede fagfællebedømte artikler i Pubmed, Embase og PsycINFO og vi identificerede relevante undersøgelser på basis af foruddefinerede ind- og eksklusionskriterier. En forskningsprotokol vedrørende symptomudviklingsanalyser er tilgængelig på internettet (www.Prospero.com) og dokumentationen for denne systematiske gennemgang følger Prisma-retningslinjerne.

Resultater

Kasuistikker: Vi identificerede 11 artikler, der blev offentliggjort mellem 1981 og 1994, der beskriver 16 individuelle tilfælde af forsinket PTSD konstateret mellem 1 og 40 år efter de traumatiske hændelser. Alle undtagen én omhandlede krigsveteraner, som i en alder af 18-30 år var direkte udsat for ekstremt livstruende krigszone traumer, men som efter krigen blev fuldt tilpasset almindelig civil livsførelse uden psykiatrisk sygelighed før debut af PTSD. Sagerne var karakteriseret ved forekomst af en nylig udløsende stressende begivenhed - i nogle tilfælde med specifik lighed med krigsoplevelsen - og et klinisk billede domineret af undvigende adfærd og påtrængende erindringer om specifikke krigstids oplevelser.

Longitudinelle undersøgelser: Vi identificerede 12 undersøgelser publiceret mellem 1988 og 2013 med prospektive kvantitative mål for PTSD symptomer i de første 3- 6 måneder efter de(n) traumatiske hændelse(r). Alle undersøgelser rapporterede højere niveauer af totalt PTSD score eller af specifikke PTSD symptomer som undvigeadfærd eller øget vagtsomhed blandt personer der forsinket opfyldte kriterierne for PTSD sammenlignet med eksponerede personer uden PTSD på et givet tidspunkt i opfølgingsperioden. Opfølgingsperioden var mindre end 3,5 år fraset i én undersøgelse, hvor den var 20 år.

Symptomudviklingsanalyser (trajectory analyses): Vi identificerede 34 prospektive undersøgelser (42 studiepopulationer) med PTSD symptomudviklingsanalyser.

De fleste undersøgelser er udført i USA igennem de seneste 5-10 år, og de fleste vedrører militær udsendelse og omhandler derfor fortrinsvis unge mænd. Der blev foretaget mellem 3 og 7 opfølgninger og opfølgningens varighed var længere end 5 år i 45% af studierne og længere end 10 år i 29% af undersøgelseerne.

I 13 undersøgelsespopulationer afslørede de latente symptomforløb analyser ikke forsinket eller gradvist stigende symptomintensitet. I de 29 populationer med forsinket/tiltagende PTSD symptomintensitet blev ensartetheden med hensyn til populationer og analyser betragtet som høj i henhold til specificerede kriterier i 17 populationer (59%).

I alt blev 110 datapunkter (PTSD-sumscore/måned siden traumatisk eksponering) ekstraheret fra studier af populationer med forsinket/tiltagende symptomintensitet. I de militære populationer var medianen af PTSD-symptom sumscore 25% højere før og under udsendelse blandt personer med forsinket/tiltagende symptomintensitet sammenlignet med personer med stabil lav (resistent/robust) symptomintensitet. Fra dette niveau tiltog forskellen og nåede et plateau 40-50% højere blandt soldater efter tilbagevenden fra udsendelse. Forløbsanalyserne indikerer, at forsinkelsesintervallet kan være op til mindst 10 år men tager ikke højde for potential confounding, herunder stressorer under opfølgningen. Symptomudviklingen blandt civile var anderledes med et højere primært niveau af PTSD-symptomscore og en fladere

hældning. Symptomudviklingen blandt professionelle synes placeret herimellem, men data for denne gruppe er sparsomme. For alle grupper var variationen stor. Deltagelsesfrekvensen ved baseline var under 75% og frafald under opfølgningen over 25% i de fleste studier. Heterogene populationer, målinger og analyser udelukker formel metaanalyse.

Neurobiologisk evidens. Ved en systematisk litteratur søgning fandtes 38 studier med data om neurobiologiske forhold af relevans for forsinket PTSD og disse var grundlaget for kvalitativ sammenfatning og vurdering. Neurobiologiske mekanismer, der kan ligge til grund for PTSD-symptomer og disses debut og forløb involverer flere sammenkoblede systemer. *Neurale mekanismer* af betydning for regulering af frygt omfatter adskillige strukturer såsom hippocampus, amygdala og den præfrontale cortex, der er påvirkelige af tidsafhængig stigning i aktivitet gennem sensibilisering og kindling. Neurale netværksmodeller kan derfor bidrage til at forstå en generalisering af frygtresponset. *Neuroendokrine mekanismer* involverer det autonome nervesystem og HPA-aksen, som begge kan have betydning for sensibilisering for stress. *Neuroinflammatoriske mekanismer* er karakteriseret ved immunaktivering, undertiden på grund af virkningerne af traumatisk hjerneskade. Endelig vedrører *adfærdsmæssige og kontekstuelle* mekanismer effekten af mellemliggende stressfaktorer samt psykisk og fysisk lidelse, som kan være særlig relevante i tilfælde af langvarigt forsinket PTSD. Således kan forsinket PTSD skyldes flere underliggende neurobiologiske mekanismer, der kan påvirke sandsynligheden for at udvikle *subthreshold* PTSD symptomer forud for starten af den fuldt udviklede PTSD tilstand.

Konklusioner

- (1) *Hypotese 1.* Flere prospektive undersøgelser med analyse af PTSD-symptomudvikling over tid viser samstemmende, at de fleste personer med forsinket udvikling af PTSD symptomer har forhøjede niveauer af PTSD-symptomer i det indledende år efter den traumatiske hændelse, og disse resultater støttes af epidemiologiske undersøgelser med andre designs. Begrænsninger omfatter betydelige forskelle mellem undersøgelserne, hvilket udelukker formaliseret metaanalyse, fravær af klinisk PTSD diagnostik og muligvis bias som følge af selektion og frafald.
- (2) *Hypotese 2.* Tilstedeværelsen af *subthreshold* PTSD-symptomer i langt de fleste tilfælde af forsinket PTSD udelukker ikke forsinket udvikling uden brosymptomer i sjældnere tilfælde, hvilket understøttes af kasuistiske rapporter. Med få undtagelser er forsinket PTSD uden brosymptomer kun rapporteret hos militære veteraner med ekstremt alvorlige og livstruende krigserfaringer og synes som regel at være forudgået af en udløsende stressende livsbegivenhed - ofte med specifikke lighedspunkter med krigstraumerne. At kasuistikker næsten udelukkende rapporteres hos veteraner, udelukker ikke, at lignende tilfælde kan forekomme i andre faggrupper og blandt civile.
- (3) *Hypotese 3.* Der er indikationer på, at forsinket PTSD kan optræde med mindst 3-10 års forsinkelse efter traumatiske hændelser men evidensen er baseret på deskriptive forløbsundersøgelser uden relevante referencegrupper eller kontrol for potential confounding, herunder ikke mindst betydningen af andre stressorer i forsinkelsesintervallet. Forsinkelsesintervaller af årtiers varighed er alene baseret på ældre kasuistiske meddelelser.
- (4) *Hypotese 4.* *Subthreshold* PTSD-symptomer ser ud til at udvikle sig langsommere hos militært personel end hos civile med andre faggrupper placeret herimellem, men evidensen er hovedsageligt baseret på analyser af PTSD symptomudviklingsforløb. Manglende oplysninger om variation og betydelige forskelle mellem studierne forhindrer meta-analyse og statistisk vurdering. Endvidere kan forskelle i andelen med hurtigt-indsættende PTSD (*immediate-onset*) skævvride den andel, der udvikler forsinket PTSD.

- (5) *Hypotese 5.* Der er stærk evidens for, at traumets sværhedsgrad er en risikofaktor for hurtigt indsættende PTSD, men den epidemiologiske evidens for forholdene ved forsinket PTSD er modstridende. Nogle store prospektive studier med mindre risiko for bias og confounding støtter hypotesen at svære traumer alt andet lige er forbundet med større risiko for forsinket PTSD. Men da eksponeringen (traumet) indgår i definitionen af PTSD, kan det tænkes, at ikke alle tilfælde med mindre alvorlig eksponering bliver diagnosticeret, hvorved det fejlagtigt ser ud som om svære traumer er forbundet med større risiko. Såkaldt *common-method bias* på grund af selvrapporteret traumeeksponering vil også kunne medføre bias i samme retning (falsk større risiko ved svære traumer sammenlignet med lettere traumer). Desuden understøtter andre undersøgelser ikke hypotesen, og forskellige målemetoder vanskeliggør sammenligninger.
- (6) *Hypotese 6.* Enkelte nyere epidemiologiske studier støttet af eksperimentelle og humane neurobiologiske data tyder på, at stressende livsbegivenheder kan udløse overgang fra *subthreshold* PTSD til fuld PTSD ved interaktion med effekter af det primære traume.

INTRODUKTION

Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) opstod som en separat psykiatrisk diagnostisk kategori blandt militære veteraner i kølvandet på Vietnam krigen og blev officielt defineret og anerkendt i 1980 af the American Psychiatric Association APA (1). Kerneelementerne i PTSD er forekomsten af påtrængende erindringer, genoplevelse, undvigeadfærd/tilbagetrækning), øget årvågenhed og vagtsomhed og - fra 1994 - nedsat erhvervsmæssig og/eller social funktion, der udvikles efter en eller flere exceptionelt traumatiske begivenheder (2). PTSD adskilles fra akut stressreaktion (også benævnt akut kampstress eller tidligere granatchok) ved sin mere gradvise udvikling samt symptomer, der varer ved i mindst en måned, men akut stressreaktion er en stærk prædikator for PTSD.

Indtil tidligt i 2000'erne, mente man, at PTSD i langt de fleste tilfælde ville udvikle sig inden for de første måneder efter den traumatiske begivenhed, men tre systematiske *reviews* baseret på en lang række store prospektive undersøgelser viste samstemmende, at debuttidspunktet for PTSD defineret som det tidspunkt, hvor alle kriterier for tilstanden er opfyldt, forekommer mere end 6 måneder efter traumet i 20 - 30 % af tilfældene og med en højere hyppighed hos militært personel, der vender tilbage fra udsendelse (3-5) Denne viden afslørede en tvetydighed i definitionen af forsinket PTSD, som kan forstås som enten en forsinkelse af det tidspunkt, hvor alle diagnostiske kriterier er opfyldt, eller som det tidspunkt, hvor de første symptomer på lidelsen er til stede (3, 6). I det første tilfælde kan forsinket PTSD opfattes som en lidelse, der gradvist udvikler sig fra et forhøjet niveau af PTSD-symptomer i de første måneder, indtil den diagnostiske tærskel krydses måske år senere - eller med andre ord - som i det væsentlige den samme lidelse som hurtigt indtrædende PTSD, men med en langsommere udvikling. I sidstnævnte tilfælde, hvor de første symptomer først melder sig mindst 6 måneder efter traumet, kan forstyrrelsen forstås som en anden diagnostisk tilstand - måske med forskellige determinanter, prognostiske faktorer og behandlingsmuligheder (6).

Sondringen mellem forsinket optræden af de første symptomer og forsinket optræden af den fulde PTSD tilstand er også vigtig fra et andet synspunkt. PTSD-diagnosen adskiller sig fra de fleste andre psykiatriske diagnoser, idet den formodede årsag til lidelsen er indeholdt i de diagnostiske kriterier. Det antages implicit, at lidelsen ikke ville have fundet sted hvis ikke den enkelte var blevet udsat for den specifikke traumatiske hændelse. Det skal dog understreges, at årsagsforbindelser mellem traumatiske hændelser og PTSD (defineret ved symptomer uden henvisning til specifik eksponering) sjældent er blevet undersøgt i systematiske epidemiologiske studier med pålidelige estimater af risiko i forhold til en passende referencegruppe. En kort tidsperiode fra eksponering til sygelig tilstand er derfor vigtig for at etablere en årsagsforbindelse analogt med somatiske skader efter ulykker. En signatur af den traumatiske hændelse er til stede i to af de fire PTSD-symptomkomplekser (påtrængende erindringer og undvigeadfærd), men dette kan være sekundært til psykiatrisk sygelighed med andre årsager og er ikke nødvendigvis udtryk for at traumet er årsagen til lidelsen. Når tidspunktet for symptomdebut forskydes længere og længere væk fra traumetidspunktet, bliver det tiltagende usikkert, om PTSD tilstanden rent faktisk skyldes det pågældende traume. På den anden side, hvis PTSD symptomer bygger bro mellem den traumatiske begivenhed og den gradvist udviklede fulde PTSD tilstand er en årsagssammenhæng mellem traume og PTSD tilstand mere plausibel.

Indtil videre ser det ud til, at det videnskabelige samfund som helhed og de udvalg, der har taget ansvar for de nyeste diagnostiske klassifikationer, støtter synspunktet, at forsinket PTSD skal forstås som forsinket indtræden af lidelsen snarere end forsinket indtræden af de første symptomer (7, 8). I den første systematiske gennemgang af forsinket PTSD i 2007 mente forfatterne, at forsinket PTSD i fravær af tidligere symptomer er sjældent (3), og efterfølgende *reviews* kom til den samme konklusion selvom data var begrænsede (4, 5). Spørgsmålet er også blevet specifikt adresseret i en undersøgelse, der sammenligner karakteristika ved hurtigt optrædende og forsinket PTSD (9) og retrospektive tværnsnitsundersøgelser af

militære veteraner (10), som alle bidrager til den begrænsede evidens for, at forsinket PTSD udvikler sig i forlængelse af *subthreshold* PTSD i de første måneder efter en traumatisk hændelse.

Ikke desto mindre udfordres hypotesen om 'symptombroen' af andre undersøgelser. Flere kasuistikker fra 1980-90'erne beskriver PTSD med debut mange år efter ekstremt traumatiske krigserfaringer blandt veteraner, der efter krigen fandt tilbage til det upåfaldende og almindelige civile liv uden tegn på psykiatrisk lidelse (11-13). Solomon et al gennemgik 150 medicinske journaler omhandlende israelske soldater med forsinket PTSD som blev undersøgt op til fem år efter krigen i Libanon i 1982 og fandt, at der i 10% af tilfældene tilsyneladende ikke var nogen symptomer før forsinket PTSD diagnosen blev stillet (10). O'Donnell et al. fandt i en stor prospektiv undersøgelse af alvorligt kvæstede patienter, at størstedelen af patienter med forsinket PTSD diagnosticeret et år efter ulykkerne havde minimale symptomer i de første måneder (6). Endelig lægges der i de seneste diagnostiske kriterier udarbejdet af ekspertgruppe i WHO regi mindre vægt på tidsforløbet ved symptomudviklingen end tidligere (14, 15). Derimod forudsætter DSM kriterier uændret, at PTSD udvikles i løbet af højst 6 måneder, hvorefter den diagnostiske kategori forsinket PTSD anvendes (14, 15).

Hvorvidt tidlige symptomer ved forsinket PTSD er til stede eller ej, er vigtig for overvågning og klinisk praksis, men er også af interesse i retsmedicinsk psykiatri og ved vurdering af erstatningssager. Så vidt vides er der ikke tidligere publiceret en systematisk gennemgang, der eksplicit vurderer evidensen for og imod, at PTSD i nogle tilfælde forekommer forsinket uden klinisk relevante symptomer op til mange år efter den formodede kausale traumatiske hændelse.

På denne baggrund er formålet med denne gennemgang at sammenfatte og vurdere den videnskabelige evidens, der vedrører tidsforløbet for symptomer og funktion i perioden fra en traumatisk hændelse til en diagnosen forsinket PTSD, hvor forsinket PTSD er defineret som PTSD diagnosticeret efter 6 måneder uden at opfylde de diagnostiske kriterier for PTSD de første 6 måneder efter den traumatiske begivenhed.

Vores hypoteser er, at

- (1) Forsinket PTSD forudgås sædvanligvis af klinisk betydningsfulde PTSD symptomer (*subthreshold PTSD*) i perioden mellem den traumatiske eksponering og den kliniske PTSD diagnose (med brosymptomer)
- (2) PTSD med forsinket forekomst forekommer i nogle (få) tilfælde uden PTSD-symptomer over baggrundsniveauet i perioden mellem traumatisk eksponering og klinisk diagnose (asymptomatisk periode)
- (3) Forsinkelsesintervallet mellem traume og forsinket PTSD debut kan være mindst 3-10 år
- (4) *Subthreshold* PTSD udvikler sig langsommere blandt militært personel end hos civile med andre faggrupper placeret herimellem
- (5) Større sværhedsgrad af traumatiske hændelser er relateret til højere risiko for at udvikle forsinket PTSD
- (6) Stressfulde livsbegivenheder kan udløse fuld PTSD hos personer, der er sensibiliseret af en tidligere traumatisk begivenhed

I erkendelse af at ingen af de tilgængelige studiedesigns er ideelle anvender vi fire forskellige, men komplementære tilgange med forskellige styrker og begrænsninger:

Kasuistikker. Evaluering af offentliggjorte kasuistikker om forsinket PTSD. En styrke er det meget lange forsinkelsesinterval i mange rapporter. En begrænsning er unøjagtige og skævvredne erindringer om forhold mange år tidligere og lav pålidelighed med hensyn til vurdering af årsagssammenhænge.

Longitudinelle undersøgelser. Evaluering af fortløbende epidemiologiske undersøgelser af populationer udsat for traumatiske hændelser, der indeholder prospektive data om PTSD-symptomintensitet i de første 6 måneder blandt personer, der senere opfylder det fulde sæt kriterier for PTSD. En begrænsning er manglende konsensus om definition af *subthreshold* PTSD, lange intervaller mellem vurderinger i mange undersøgelser samt kort opfølgningstid.

Symptomudviklings analyser (trajectory analyses). Evaluering af prospektive undersøgelser af PTSD-symptomforløb identificeret ved hjælp af statistisk latent vækstklasse analyse. En begrænsning er, at identificerede symptomudviklingsforløb til en vis grad er datadrevne, og at kun en ukendt andel af personer med forsinket/tiltagende symptomudvikling sluttelig opfylder alle PTSD diagnostiske kriterier (hvis nogen overhovedet).

Neurobiologisk evidens. En oversigt over neurobiologiske mekanismer med relevans for patogenesen af PTSD blev anset som nyttig støttende viden ved den samlede vurdering af evidensen selvom denne tilgang ikke direkte adresserer de anførte hypoteser.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

De diagnostiske kriterier for PTSD er ændret med tiden siden tilstanden blev defineret i DSM III i 1980 (1). Selvom eksponering for en traumatisk hændelse efterfulgt af påtrængende erindringer og genoplevelse, undvigeadfærd, hyperarousal samt nedsat social og/eller erhvervsmæssig funktion uændret er kernekriterier, der alle skal være til stede i alle udgaver af de diagnostiske kriterier fraset sidstnævnte, der blev introduceret i DSM-IV i 1994. Ændringerne gennem tiden omhandler først og fremmest hvordan symptomerne defineres, afgrænses og vægtes. Forskellen mellem DSM- (APA) og WHO-kriterierne er blevet mere markante i de seneste udgaver, DSM-5 (2013, (14)) og ICD-11 (2019, (16)) på grund af grundlæggende forskellige nosologiske tilgange, en bred tilgang der inkluderer associerede symptomer i DSM- 5 og en snæver tilgang med fokus på kernesymptomer i ICD-11 (2, 17).

Traumet. Karakteren af den eller de traumatiske begivenheder, der anses for relevante for udviklingen af PTSD er beskrevet med forskellige udtryk, men omfatter i alle udgaver objektive (undtagen DSM-IV, der forudsætter at begivenheden fremkalder intens frygt eller rædsel) trusler om død eller alvorlig fysisk skade på grund af pludselige, uventede og voldelige (med nogle undtagelser) naturlige eller menneskeskabte begivenheder. I alle udgaver med undtagelse af DSM-III er det at være vidne til andre personers livstruende hændelser i realtid og -rum (øjnevidne) en relevant eksponering - også selvom personen ikke selv er i fare. I senere udgaver, inklusive de nyeste DSM- og WHO-udgaver, er nogle typer livstruende personlig sygdom og erfaring om pludselig og uventet eller voldelig død blandt nærtstående inkluderet som traume kriterier (indirekte eksponering). En oversigt er anført i Tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over kvalificerende traumer og eksponeringer i DSM og WHO klassifikationerne. Tabellen indeholder ikke alle detaljer.

DSM		Traume beskrivelse	Eksponering			
			Egen risiko for død eller alvorlig personskade	Vidne til død eller personskade (realtid og - rum)	Erfare andres traume (nære slægtninge/venner)	Opsamling af menneskelige rester
1980	DSM-III	Udløser betydelig stress i næsten alle	x	–	–	–
1987	DSM-III-R	Udover sædvanlig menneskelige erfaring	x	X	x	–
1994	DSM-IV / IV-TR	Trussel om død, alvorlig personskade eller tab af fysisk integritet	X (inklusive livstruende sygdom)	X	X (pludselig og uventet død; livstruende sygdom hos børn)	x
2013	DSM-5	Trussel om død, alvorlig tilskadekomst eller seksuel vold	X (inklusive medicinsk katastrofe, seksuelle overgreb som barn)	X (kun unaturlig årsag)	X (vold / ulykker og unaturlig død; arbejdsrelateret: grænseoverskridende detaljer gennem medier)	x
HVEM						
1995	ICD-10 ¹	Exceptionelt truende eller katastrofal hændelse, der fremkalder indgribende stress hos næsten alle	x	X	–	–
2019	ICD-11 ²	Ekstremt truende eller forfærdelige begivenheder	X (inklusive livstruende sygdom)	X	X	x

¹ Verdenssundhedsorganisationen (1993). ICD-10 DCR-klassificering af mentale og adfærdsmæssige lidelser: diagnostiske kriterier for forskning. Genève: WHO

² Verdenssundhedsorganisationen (2018). ICD-11 diagnostiske retningslinjer. Forstyrrelser, der specifikt er forbundet med stress. Udkast der endnu ikke er offentliggjort, ændringer kan forekomme.

Symptomkriterier. Tre grupper af klinisk betydende kernesymptomer relateret til påtrængende erindringer i øjeblikket og genoplevelse, undvige adfærd/tilbagetrækning og øget vagtsomhed (hyperarousal) indgår i alle versioner af diagnostiske retningslinjer, men med variationer i antallet af symptomer inden for hver kategori og med nogle symptomer, der flytter fra en kategori til en anden (2, 18). Antallet af specifikke symptomer i DSM-manualerne er næsten fordoblet i løbet af de sidste 40 år, og DSM-5 inkluderer ændringer i kognition og stemningsleje. Symptomerne inden for hver gruppe har lige stor vægt i forhold til den diagnostiske tærskel (tabel 2), hvorfor ingen symptomer er vigtigere end andre. Udviklingen i WHO retningslinjerne har tendens til at blive snævrere med vægt på få væsentlige symptomer, der nødvendigvis skal være til stede såsom genoplevelse af traumatet (i øjeblikket i modsætning til depressive episoder), vagtsomhed (*hypervigilance*) og tendens til at fare sammen (*startle response*) (2).

Temporalitet. I de fleste tilfælde af PTSD overskrides den diagnostiske tærskel inden for de første måneder efter den eller de traumatiske hændelser, men forsinket forekomst kan forekomme som anerkendt af alle versioner af de diagnostiske retningslinjer (Tabel 2). Mens de tidlige DSM-udgaver udtrykkeligt

specificerede, at symptomerne (de indledende?) kan være forsinkede, blev dette i DSM-5 ændret til begyndelsen af den fuldt udviklede PTSD tilstand – nu benævnt PTSD med *'delayed expression'*. Ifølge Friedman har de fleste mennesker med forsinket symptomudvikling nogle PTSD symptomer kort tid efter traumet og videre frem, indtil den fuldt udviklede PTSD tilstand viser sig på et senere tidspunkt (17). Ingen af WHO klassifikationerne omtaler eksplicit tvetydigheden med hensyn til forsinkelse af symptomer versus forsinkelse af den fuldt udviklede tilstand.

Årsagssammenhæng. Diagnostiske retningslinjer er vigtige redskaber i klinisk praksis og forskning og ved udarbejdelse af sundhedsstatistik, men er mindre anvendelige ved vurdering af årsagssammenhæng mellem eksponering (traumet) og PTSD tilstanden som der er brug for i arbejdsmedicinen, i retsmedicinsk psykiatri og ved domstolsafgørelser. Selv om årsagssammenhængen mellem traume og PTSD-lidelse er implicit (en nødvendig, men ikke tilstrækkelig årsag) er årsagskriterier defineret vagt i alle diagnostiske versioner ud over det indlysende faktum, at traumet skal gå forud for tilstanden. Kun symptomer i genoplevelseskategorien er specifikt relateret til en bestemt eksponering, hvilket imidlertid ikke er ensbetydende med, at traumet er årsagen til lidelsen, selvom indholdet af påtrængende erindringer naturligvis ville være anderledes, hvis personen ikke havde oplevet de særlige traumatiske begivenheder.

Tabel 2. Oversigt over symptomkriterier i DSM og WHO diagnostiske retningslinjer. Tabellen indeholder ikke alle detaljer.

DSM		Antal symptomer	Påtrængende erindringer	Undvige adfærd	Tilbagetrækning (numbing)	Arousal	Forringet Funktion	Forsinket PTSD
1980	DSM-III	12	≥ 1 af 3		≥ 1 af 3	≥ 2 af 6	-	"symptomer begynder mindst seks måneder efter traumet"
1987	DSM-III-R	17	≥ 1 af 4		≥ 3 af 7	≥ 2 af 6	-	"hvis symptomernes debut var mindst seks måneder efter traumet"
1994	DSM-IV / IV-TR	17	≥ 1 af 5		≥ 3 af 7	≥ 2 af 5	+	"hvis symptomdebut er mindst 6 måneder efter stressoren"
2013	DSM-5	20	≥ 1 af 5	≥ 1 af 2	≥ 2 af 7 ¹	≥ 2 af 6	+	"hvis de fulde diagnostiske kriterier ikke er opfyldt før mindst 6 måneder efter traumet (selvom begyndelsen og ekspresionen af nogle symptomer kan være øjeblikkelig)"
WHO								
1995	ICD-10 DCR ²	13	+	+	Amnesi eller ≥ 2 af 5		-	Ingen forsinket PTSD kategori
2019	ICD-11 ³	15	+	+	-	+	+	Forsinket PTSD kan forekomme efter år. Genoptræden af symptomer kan forekomme efter livsstressorer

1) inkluderer ændret kognition og humør

2) Verdenssundhedsorganisationen (1993). ICD-10 DCR-klassificeringen af mentale og adfærdsmæssige lidelser: diagnostiske kriterier for forskning. Genève: WHO

3) Verdenssundhedsorganisationen (2018). ICD-11 diagnostiske retningslinjer. Forstyrrelser, der specifikt er forbundet med stress. Udkast, der endnu ikke er offentliggjort, ændringer kan forekomme.

Betydning af diagnostisk klassifikation for forekomst. DSM-IV- og DSM-IV-TR- kriterierne resulterer i en lavere diagnostisk tærskel for PTSD end DSM-III og i mindre grad DSM-III-R på grund af en bredere

definition af traumekriteriet. Den subjektive vurdering af traumet (kriterium A2) der indgår i DSM-IV og DSM-IV-TR synes ikke at spille nogen vigtig rolle for hvor hyppigt PTSD diagnosticeres. Man kunne forvente, at DSM-5 ville resultere i en lavere PTSD-prævalens i forhold til DSM-IV, fordi det i DSM-5 forudsættes at erfaring om død/skade hos en nær slægtning eller ven skulle være voldelig (eksklusiv pludselig død af naturlige årsager, den mest udbredte hændelse i befolkningen) og fordi DSM-5 forudsætte at både undvigeadfærd og tilbagetræknings symptomer (*numbing*) er til stede. Dette synes imidlertid ikke at være tilfældet ifølge indledende analyser (17). En gennemgang af 17 undersøgelser, der sammenlignede prævalensen af ICD-11 PTSD med DSM-IV eller DSM-5 PTSD i forskellige populationer, fandt konsistent en lidt lavere prævalens ved diagnostik baseret på basis af ICD-11-kriterier (19).

EPIDEMIOLOGI

Traumet

Forekomsten af PTSD er per definition bestemt af sandsynligheden for traumatiske begivenheder, som igen er afhængig af, hvordan relevante traumatiske begivenheder defineres og måles.

Livstidsprævalensen af selvrapporterede traumatiske begivenheder er i undersøgelser af store tilfældige stikprøver af den voksne befolkning i USA, Canada og Australien høj - 40-60% i undersøgelser baseret på DSM-III-kriterier og op til 90% i undersøgelser baseret på DSM-IV-kriterier (20). Der er fundet lidt lavere hyppigheder i Europæiske lande (21, 22). De hyppigste traumatiske begivenheder hos mennesker i alderen 18-45 fra Detroit-området var i henhold til DSM-IV-kriterier (1) erfaring om andres traumatiske hændelser (62%, SE 1,2), en nær ven eller slægtnings pludselige uventede død (60%, SE 1,2), voldeligt overfald (38%, SE 1,2), at være vidne til drab eller kvæstelse (29%, SE 1,1) samt motorkøretøjsulykker (28%, SE 1,1).

På trods af den høje prævalens og store variation i traumatiske eksponeringer som antages at kunne forårsage PTSD, er livstidsprævalensen i populationsbaserede studier 4-6% hos mænd og 7-14% hos kvinder og kun lidt højere i studier baseret på de mindre restriktive DSM-IV traumekriterier (21-24). Imidlertid skjuler disse gennemsnitstal de meget højere risici, der findes efter mindre hyppige men alvorligere livstruende begivenheder som f.eks. voldtægt [65%, (25)], krig [45%, (26)], naturkatastrofer [42%], (27)] og terrorangreb [32%, (28)].

Risikofaktorer

Populationsbaserede undersøgelser muliggør sammenligning af risikoen ved forskellige traume typer og af den traumespecifikke PTSD forekomst i samfundet. I USA er voldelige overfald den største risikofaktor for PTSD, mens pludselig uventet død hos nærtstående bidrager med de fleste tilfælde, hvilket afspejler den høje forekomst af denne eksponering kombineret med en lavere risiko for PTSD (24, 29). Kvinder har højere risiko end mænd, - også når der kontrolleres for traume type. Ud over traumets sværhedsgrad og køn er de mest robuste determinanter for PTSD psykisk lidelse hos forældrene, tidligere psykiatriske lidelse og overgreb i barnealderen (20, 30). Hos kvinder behandlet for brystkræft er psykologiske faktorer vigtigere end sygdomsrelaterede faktorer for en fordobling af forekomsten af PTSD-symptomer efter et år (31). Desuden er *subthreshold* PTSD i de første måneder efter en traumatisk begivenhed en stærk uafhængig risikofaktor for forsinket PTSD (32). Posttraumatiske determinanter inkluderer nylige alvorlige stress-fulde livsbegivenheder såsom død af en nærtstående, fyring og kronisk sygdom (9).

Forløb

Analyse af prospektive data om PTSD-symptom intensitet i populationer udsat for veldefinerede traumatiske hændelser viser fire typiske PTSD symptom udviklingsforløb i de efterfølgende måneder og år. I gennemsnit har 65% af eksponerede et stabilt lavt niveau af symptomer (resistente eller modstandsdygtige gruppe), 15% kommer sig efter at have nået et højt niveau i de første uger eller måneder, lidt mere end 10% forbliver på et højt niveau uden tegn på bedring mens lidt mindre end 10% udviser en forsinket forløbstype med en gradvist stigende PTSD-symptomintensitet i måneder og endda år efter den traumatiske hændelse (33). Resultaterne af analyser af symptomudviklingsforløb er stort set i overensstemmelse med resultater fra case-baserede prospektive opfølgingsundersøgelser, der viser, at kun et mindretal af mennesker udsat for alvorlige traumatiske hændelser udvikler PTSD, at flertallet kommer sig inden for de første 6-12 måneder (7, 8, 34).

Debut tidspunkt

Det har været omdiskuteret om forsinket PTSD adskiller sig fra ikke-forsinket PTSD med hensyn til risikofaktorer og kliniske karakteristika. En retrospektiv undersøgelse af 142 krigs veteraner, der modtog pension for PTSD eller fysisk handicap, viste at gruppen med forsinket PTSD ikke adskilte sig fra gruppen med ikke-forsinket PTSD med hensyn til traumeeksponering og type af symptomer, men gruppen med forsinket PTSD havde en gradvis ophobning af symptomer, der begyndte tidligere (før traumatisk eksponering) og fortsatte gennem hele den militære karriere. Desuden var tidligere depression og alkoholmisbrug mere udbredt i gruppen med forsinket PTSD (9). Forekomsten af registrerede disciplinærsager forud for traumeeksponering var også hyppigere i den forsinkede PTSD gruppe (35). Disse fund tyder på, at præmorbide risikofaktorer kan være mere udbredte blandt veteraner, der udvikler forsinket PTSD sammenlignet med dem, der udvikler PTSD i løbet af kort tid.

KASUISTISKE RAPPORTER (CASE-REPORTS)

Kasuistiske meddelelser, der beskriver en traumatisk hændelse(r) og efterfølgende udvikling af symptomer hos personer med individuel klinisk diagnostik af forsinket PTSD, kan give kvalitativ information, som ikke kan tilvejebringes i systematiske epidemiologiske studier, som er baseret på analyse af grupper og af gennemsnitlige symptomniveauer over tid. Derfor supplerer vi vurderingen af systematiske epidemiologiske studier med case-rapporter selvom dokumentationen i sådanne rapporter, der er baseret på genkaldelse af hændelser og symptomer op til mange år tilbage i tiden, er svag og skal fortolkes forsigtigt.

Case-rapporter på engelsk blev identificeret ved en særskilt Medine søgning 4. januar 2021 ved brug af følgende søgeord

(posttraumatic stress disorder OR PTSD) AND ('delayed-onset' OR 'late onset' OR 'late recognition')
Filters, Case – reports)

Det resulterede i 45 hits, som efter screening af titler, abstracts eller fuldtekst og yderligere håndsøgning af referencelister, blev reduceret til 11 relevante artikler med 16 rapporter om det kliniske forløb hos patienter med sent optrædende PTSD. Flere forfattere har givet udtryk for, at genkaldelse af symptomer kan være påvirkelige af en given sammenhæng, herunder af retssager og sager om erstatningskrav (13, 36, 37). Sådanne artikler er ikke medtaget. Resuméer af de kasuistiske artikler findes i Appendiks 1, og nøglekarakteristika er anført i Tabel 3.

Resultater

Rapporterne blev offentliggjort mellem 1981 og 1994. Selvom nogle tidligere rapporter fra 60'erne og 70'erne muligvis ikke er fundet ved søgningen, ser der ikke ud til at være offentliggjort relevante kasuistikker i den engelske videnskabelige litteratur de sidste 25 år. Alle undtagen én artikel [case 14 (38)] vedrørte mandlige veteraner, der gjorde tjeneste i 2. verdenskrig eller krigen i Korea, Vietnam eller Libanon, og alle beskriver sent optrædende PTSD i henhold til DSM III- eller DSM-III-R kriterierne. Den karakteristiske case er en mand, der i begyndelsen af tyverne - i ét tilfælde allerede som 18-årig [case 11 (13)] - gjorde tjeneste i de væbnede styrker, som flere gange blev direkte involveret i kamp med alvorlig trussel om øjeblikkelig død eller risiko for lemlæstelse, og som overværede kammeraters død og lemlæstelse på tæt hold. Nogle havde svære akutte stress symptomer i umiddelbar forbindelse med de traumatiske eksponeringer [cases 1,3,6 - 8 (10, 39, 40)], mens størstedelen tilsyneladende ikke havde. Generelt tilpassede de unge mænd sig godt til det civile liv efter krigen, blev uddannede, fik job eller etablerede virksomhed, grundlagde familie, engagerede sig i sociale aktiviteter og levede tilsyneladende et normalt liv uden somatisk eller psykiatrisk sygdom indtil de som 60-80-årige blev overvældet af påtrængende plagsomme erindringer, mareridt og genoplevelse af hændelser under krigen, - symptomer, som var ledsaget af søvnløshed, irritabilitet, angst, depressive symptomer og tilbagetrækning fra sociale aktiviteter og job. Nogle men ikke alle havde gennem årene lejlighedsvis ubehagelige drømme og tanker (Tabel 3) - undertiden udløst af specifikke lyde, steder eller begivenheder, men uden indflydelse på dagligdagen og den sociale funktion. Alle undtagen to rapporter beskriver detaljeret, hvordan de sent optrædende PTSD-symptomer begyndte efter en begivenhed - ofte mange år senere - med stor specifik lighed med de tidligere traumatiske hændelser eller i andre tilfælde efter generel forringelse af helbredet, tab af job eller skilsmisse. Endelig understreger nogle rapporter følelse af skyld og skam som faktorer, der i nogle tilfælde synes vigtige for manglende evne til at slippe af med påtrængende erindringer [case 1, 9 -11 (11, 39)].

Diskussion

Alle 16 rapporter undtagen én vedrører PTSD hos soldater med direkte (personlig) livstruende udsættelse under kamp og med forsinket debut i forhold til de formodede kausale traumatiske hændelser, der ligger fra 12 måneder til 40 år tilbage i tiden. Selvom de traumatiske oplevelser blev beskrevet op til mange år

efter at de fandt sted, er disse begivenheder objektive, faktuelle og sandsynligvis hændelser, som de fleste vil have en klar erindring om, og som derfor i mindre omfang er genstand for *recall bias* (41).

Tabel 3. Kasuistiske meddelelser om forsinket PTSD

Reference	Traume	Forsinkel- se, år	Mulig udløsende begivenhed	Prodromale PTSD symptomer	DSM- kriterier er opfyldt	Differential diagnose
Christenson 1981 (39)	Dræbte 9-10 årig mistænkt selvmordsbomber, sydlige Stillehav, 2. verdenskrig	30	Som tekniker på hospital uventet konfrontation med en 10-årig død dreng	Påtrængende genoplevelse og nervøsitet de første år	(+)	(+)
Hamilton 1982 (42)	Provokerede som soldat utilsigtet en kvinde til i panik at dræbe sit barn	35	Ambivalente følelser med hensyn til kærestens graviditet	Lejlighedsvis mareridt om den traumatiske hændelse	(+)	?
Van Dyke 1985 (40)	Maskingeværskytte som overlevede granatnedslag, der dræbte sergent tæt ved. Utilsigtet nedskydning af ubevæbnede unge med attrap geværer	30	Deaktiverende sygdom (diabetes) og tvungen pensionering	Få påtrængende krigserindringer	(+)	Dystymisk lidelse relateret til dårligt helbred?
Pary 1986 (43)	Agterskytte, der sprang med faldskærm fra brændende fly, krigsfange	35	Psykiatrisk interview relateret til forskning, aldrig	Påtrængende tanker om kamp, alkoholmisbrug.	(+)	?
Richmond 1986 (44)	Dræbte ubevæbnet fjendtlig soldat ved gentagne skud mellem øjnene	35	Udvikling af øjensygdom	Påtrængende erindringer med mareridt om drabet	(+)	?
Solomon 1989 (10)	Lokkeflugt for at aflede fjendtlig ild på tæt hold, nærkamp om natten, så nær ven lemlæstet	1	Næste indkaldelse til militærtjeneste	Påtrængende erindringer	+	Ingen forsinkelse af symptomerne
Solomon 1989 (10)	Som læge behandlet en fætter med svære sår efter kamp	1,5	Ingen	Gradvist forværrede PTSD- symptomer gennem alle årene	+	Ingen forsinkelse af symptomerne
Solomon 1989 (10)	Under intens beskydning behandling af sårede midt i kampzone	16	Ingen	Mentale symptomer udvikles langsomt til PTSD	+	Ingen forsinkelse af symptomerne
Ramchandani 1990 (11)	Vidne til krigsforbrydelse (voldtægt af en teenagepige)	40	Tv-krigsprogram og barnebarns 15-års fødselsdag	Ingen	(+)	?
Ramchandani 1990 (11)	Dræbte utilsigtet en 3-4 årig Vietnamesisk pige	16	Trafikulykke, der dræbte en 3-årig pige i andet køretøj	Ingen	(+)	?
Ramchandani 1990 (11)	Forflyttet fra bombefly, der forulykkede under mission ugen efter, skyldfølelse overfor resten af besætningen	35	Genbesøg på slagmarken	Ingen	(-)	Depression
Lim 1991 (45)	Overlevede at hænge på en klippekant med overhængende nedstyrtningsfare i et pansret køretøj	4	Ulykke i samme køretøjstype, hvor en skytte fik en finger amputeret	Undgåelsesadfærd, påtrængende erindringer	(+)	Depression

Pomerantz 1991(12)	Under Korea krigen dræbt flere koreanske soldater ved kvælning under flugt fra krigsfangelejr	30	Kronisk sygdom (obstruktiv lungesygdom) og tvungen pensionering	Ingen	+	-
Briggs 1993 (38)	Overlevede livstruende civil bilulykke	1,5	Tv-rapport om jernbanekatastrofe	Ingen	+	Depression
Herrmann 1994 (13)	Skytte i et bombefly med 27 ekstremt skræmmende missioner over Tyskland med store tab	25	Kronisk sygdom (gigtlidelse)	Ingen	+	-
Herrmann 1994 (13)	Nærkamp om natten, såret af maskingeværild.	40	Kones dødsfald, tab af job	Ingen	(+)	?

I en retrospektiv undersøgelse af 150 tilfældigt udvalgte israelske krigsveteraner, der søgte professionel behandling for PTSD mellem 6 måneder og fem år efter traumatiske hændelser som soldat, fandt Solomon et al., at det hos 40% af veteranerne drejede sig om forsinket medicinsk og psykologisk behandling og ikke om forsinket manifestation af PTSD (10). Ingen af de refererede cases ser ud til at tilhøre førstnævnte kategori.

I omkring halvdelen af de refererede *cases* (Tabel 3) kan de første PTSD-symptomer have været forsinkede uden brosymptomer (PTSD-symptomer i tidsintervallet fra traume til debut af PTSD), mens den anden halvdel oplevede lejlighedsvis plagsomme genoplevelser af traumerne i form af mareridt og flashbacks i dagtimerne, men uden at det forstyrrede den daglige livsførelse. Det er imidlertid usikkert, om der systematisk er spurgt om tidlige PTSD symptomer. Genkaldelse af symptomer og hændelser mange år tilbage i tiden kan være ufuldstændig, unøjagtig og påvirket af kontekstuelle faktorer (46, 47) og ligefrem simulering (48, 49). Desuden er kasuistiske rapporter i sagens natur genstand for publikationsbias, da 'negative' rapporter sjældent har interesse. Det er heller ikke indlysende, hvorfor offentliggjorte kasuistikker næsten udelukkende vedrører krigsveteraner, og hvorfor disse *cases* ikke er publiceret i tidsskrifter med peer review de seneste 20-30 år.

PTSD diagnosen var i alle de rapporterede tilfælde baseret på DSM-III eller DSM-III-R kriterier efter vurdering af psykiatrisk specialist på en medicinsk behandlingsfacilitet. Selvom sygdomshistorie og kliniske fund kan synes temmelig overbevisende, findes ingen systematisk og detaljeret dokumentation af PTSD symptomatologien, og i kun én rapport findes en grundig gennemgang af relevante differential diagnoser såsom dystymi og depression, hvor der er symptomoverlap med PTSD (40). Selvom påtrængende erindringer og undgåelsesadfærd med henvisning til specifikke veldefinerede traumatiske hændelser af ekstrem karakter er en del af det kliniske billede, behøver disse hændelser ikke være årsagen til sygdommen. I en række tilfælde [case 3, 11, 12, 14 (11, 38, 40, 45)] kan en dystymisk lidelse eller en depressiv episode være farvet af de tidligere begivenheder, uden at disse faktisk har forårsaget tilstanden. Alternativt kan de tidligere begivenheder og symptomer have banet vejen for en depressiv episode. Behandling af hypertension med betablokkere kan forårsage mareridt. REM-søvn adfærdsforstyrrelse (RBD) og periodisk bevægelsesforstyrrelse (PMD) er andre vigtige differential diagnoser ved PTSD-relateret søvnløshed, fordi specifikke behandlinger er tilgængelige (50).

Den forsinkede manifestation af PTSD opstod i alle fraset to tilfælde efter nye traumatiske hændelser, der i nogle tilfælde havde lighedspunkter med de tidligere traumatiske krigsbegivenheder, men i andre tilfælde var stressende hændelser såsom smertefuld invaliderende sygdom eller tab af en nær slægtning (Tabel 3). De to tilfælde uden omtale af specifikke udløsende hændelser var karakteriseret ved langsom udvikling af symptomer, der gradvist udmøntedes som en regulær PTSD tilstand (10). At eksponering for stressfaktorer i årene efter den indledende traumatiske hændelse kan udløse debut af PTSD, er rapporteret af flere forfattere (10, 51, 52) og understøttes af eksperimental og human neurobiologisk forskning, der viser, at traumatiske hændelser kan forårsage sensitivering og såkaldt *kindling* (53, 54). Såfremt sensitivering finder sted, er det dog usikkert om en sådan tilstand med øget

følsomhed kan være til stede i årevis efter traumet. Hvorvidt de beskrevne livsbegivenheder i ovennævnte tilfælde rent faktisk udløser PTSD tilstanden eller bare optræder samtidigt er uvist. Det gælder også i de tilfælde, hvor den formodede udløsende begivenhed har ligheder med det oprindelige traume. Alternativt, i tilfælde med meget alvorlige stressfaktorer, der forekommer mange år efter det formodede kausale krigstraume, kan PTSD primært skyldes den nyere traumatiske begivenhed uafhængigt af hændelser flere årtier tidligere.

Konklusion

Kasuistikkerne antyder med svag evidens, at PTSD kan være forsinket i op til 40 år uden klinisk relevante forudgående PTSD-symptomer i perioden mellem de initiale traumatiske hændelser og de første PTSD symptomer - især såfremt, der udover DSM eller WHO- kriterier foreligger følgende tre forhold:

- (1) En traumatisk eksponering i den absolut høje ende af sværhedsgrader (direkte trussel om død og lemlæstelse, tæt vidne til drab og lemlæstelse af menneskelige kroppe)
- (2) Udløsende begivenhed med specifik lighed med krigsoplevelsen, progressiv sygdom eller en social livsbegivenhed som tab af nærtstående
- (3) Udvikling af symptomer og et klinisk billede domineret af plagsomme erindringer om specifikke begivenheder (mareridt, flashbacks) og undgåelsesadfærd

Elementer af skyld/skam (drab på civile/børn, unkladelse at gøre alt for at komme dræbte kammerater til undsætning) er beskrevet ved forsinket PTSD uden forudgående symptomer, men ses ikke i mange af de refererede tilfælde. Eftersom følelse af skyld og skam er PTSD-symptomer - i det mindste i henhold til den senere DSM klassifikation- passer tilstedeværelsen af disse symptomer ikke med, at forsinkelses-intervallet var asymptomatisk.

Det er almindeligt anerkendt, at man ikke på basis af case-historier kan dokumentere en årsagsforbindelse mellem en given eksponering og en given sygdom medmindre en biologisk plausibel sygdomstilstand følger umiddelbart efter eksponeringen (som ved ulykker), eller hvis en eksponering er både nødvendig og tilstrækkelig årsag til en sygdom (som i princippet ved asbest og lungehindekræft). Diagnosen delayed-onset PTSD opfylder ingen af disse kriterier. Selv om der er en åbenbar sammenhæng mellem tidligere krigserfaring og senere livfulde og plagsomme mindelser, kan man ikke i det enkelte tilfælde med rimelig sikkerhed udelukke, at PTSD-symptomer med reference til tidligere specifikke begivenheder forekommer sekundært til en psykiatrisk lidelse med en anden eller ukendt ætiologi. Det gælder ikke mindst depression, som kan udløses af alvorlig sygdom og andre stressfulde livsbegivenheder.

LONGITUDINELLE STUDIER af forsinket PTSD med data om symptom debut

Et stort antal undersøgelser om forekomsten af forsinket PTSD er publiceret de sidste 20 år (3-5), men desværre er der kun få studier, der har relevante data om *subthreshold* PTSD (55) i de første måneder efter traumat blandt de personer, som efter mindst 6 måneder får diagnosticeret forsinket PTSD. For at identificere alle offentliggjorte longitudinelle undersøgelser om forsinket PTSD med data om PTSD symptomer i de første 3-6 måneder efter en traumatisk begivenhed eller tilbagevenden efter militær udsendelse gennemgik vi referencerne i de to seneste systematiske reviews og udførte tillige en Medline litteratur søgning efter relevante artikler 2014-2020 med følgende søgestreng:

2014:2020 [DP] AND (delayed OR late OR new OR subsyndromal OR partial OR subclinical) AND onset AND (PTSD OR posttraumatic stress disorder) AND (longitudinal OR prospective OR follow-up)

Søgningen resulterede i 134 hits, og på basis af disse samt referencer i reviews udvalgte vi 24 artikler til fuldtekst læsning. Ni artikler blev udelukket på grund af utilstrækkelige data om tidlige PTSD symptomer og tre artikler blev udelukket, fordi der ikke forekom tilfælde med forsinket PTSD (56-58). Sammendrag af hver af de 12 ekskluderede artikler og af de resterende 12 inkluderede undersøgelser med relevante data fremgår af Bilag 2. De vigtigste karakteristika af sidstnævnte er angivet i Tabel 4.

Resultater

De 12 undersøgelser med relevante data blev offentliggjort mellem 1988 og 2013. I alle undersøgelser undtagen én var opfølgingsperioderne mindre end 3,5 år. Den kumulative incidensproportion af PTSD med forsinket start var mellem 3% og 21%, de fleste omkring 5% (Tabel 4). I de to største undersøgelser vedrørende brandmænd og militært personel (59, 60), var *subthreshold* PTSD i de første 6 måneder en stærk uafhængig determinant for forsinket PTSD med en justeret relativ risiko omkring 5,0. I tre mindre undersøgelser havde næsten alle tilfælde med forsinket PTSD *subthreshold* PTSD i de første måneder (61-63). Alle undersøgelser med prospektive kvantitative mål for PTSD symptomer i de første 3-6 måneder rapporterede højere niveauer af PTSD totalscore eller af specifikke PTSD symptomer som undvigedadfærd og hyperarousal (psykisk aktivering) i sammenligning med eksponerede personer uden PTSD på noget tidspunkt under opfølgingsperioden.

Diskussion

Resultaterne i de få foreliggende undersøgelser med kvantitative longitudinelle data om PTSD-symptomer indikerer konsekvent signifikant højere niveauer af gennemsnitlige PTSD-symptomer i de første måneder efter en traumatisk hændelse blandt personer med forsinket PTSD sammenlignet med udsatte personer uden PTSD. Store undersøgelser med tilstrækkelig statistisk styrke bekræfter, at *subthreshold* PTSD er en stærk uafhængig risikofaktor for forsinket PTSD. Den væsentligste svaghed ved de refererede undersøgelser er kort opfølgingsperiode, hvorfor disse studier ikke er informative med hensyn til PTSD, der først optræder efter mange år, som beskrevet i case-reports og en retrospektive undersøgelser af militære veteraner (9). Sidstnævnte rapporterede en median forsinkelse mellem traume og PTSD på 31 måneder, hvilket betyder, at mange tilfælde af forsinket PTSD ikke indgår i disse longitudinelle studier (Tabel 4). Endvidere blev PTSD diagnosen ikke baseret på semistrukturerede kliniske interviews, som betragtes som den mest pålidelige metode til at diagnosticere psykiatriske lidelser. En undersøgelse, der rapporterede en usædvanlig høj andel af forsinket PTSD i forhold til alle PTSD tilfælde fandt kun *subthreshold* eller partiel PTSD i omkring halvdelen af tilfældene med forsinket PTSD (6). Dette kunne indikere at forsinket PTSD er en særskilt tilstand med specifikke risikofaktorer og karakteristika. I dette studie var *subthreshold* og partiel PTSD imidlertid defineret på basis af restriktive kriterier, der også omfattede nedsat social funktion, og bedømt alene på undvigedadfærd og arousal symptomer viser også denne undersøgelse flere symptomer initialt blandt personer med forsinket PTSD. Endelig er fundene i de longitudinelle studier i

overensstemmelse med en retrospektiv undersøgelse, der viser, at kun 10% af de forsinkede PTSD tilfælde var uden symptomer 6 måneder efter traumet (9).

Tabel 4. Longitudinelle studier med klinisk eller sandsynlig diagnose af forsinket PTSD og kvantitative data om niveauet af PTSD-symptomer i de første måneder efter traumatisk hændelse eller militær udsendelse.

Reference	Befolkning	Opfølgning år efter traumer	Alle, N	Forsinket - debut PTSD, N	PTSD-symptomer 0-6 måneder efter traume i tilfælde med forsinket PTSD?
McFarlane 1988 (37)	Brandmænd	2,5	310	62	Påtrængende erindringer er mere almindelige ved forsinket PTSD
Green 1993 (61)	Patienter fra motorkøretøjsulykker	1,5	24	5	<i>Subthreshold</i> PTSD ved primære vurdering hos alle 5 personer
Buckley 1996 (64)	Overlevende fra motorkøretøjsulykker	1	38	7	Score for påtrængende erindringer forhøjet: 3,9 versus 1,1 i referencegruppen (p <0,001) Total CAPS-score: 38,7 versus 28,2 i referencegruppen (p <0,001)
Bryant 2002 (32)	Overlevende fra motorkøretøjsulykker	2	103	5	Forhøjede niveauer af påtrængende erindringer og undvige adfærd hos alle 5 personer
Gray 2004 (65)	Amerikansk fredsbevarende styrke i Somalia	1,5	1040	68	Gennemsnitlig PCL sum score ~ 35 vs 25 (resistent gruppe), ingen SE angivet.
Hepp 2008 (62)	Tilskadekomne patienter, intensiv afdeling	3	121	6	5 med PTSD med forsinket start havde <i>subthreshold</i> PTSD ved baseline. Påtrængende erindringer ved baseline prædikterede forsinket debut.
Berninger 2010 (59)	WTC brandmænd	3,5	5656	391	Risiko for forsinket sandsynlig PTSD steg med OR _{adj} 5,6 (95% KI 4,4-7,7) ved <i>subthreshold</i> sandsynlig PTSD ved baseline (1-4 måned efter angreb)
Goodwin 2012 (60)	UK militært personel	3	1397	44	Risikoen for forsinket sandsynlig PTSD steg med OR _{adj} 4,9 (95% CI 2,1-11,6) ved <i>subthreshold</i> sandsynlig PTSD ved baseline vurdering. Gruppen med forsinket PTSD rapporterede højere gennemsnitlig PTSD-symptomscore end ikke-PTSD-gruppen (33,3 (SD 9,2) versus 22,4 (SD 6,8), p <0,001
Bryant 2013 (63)	Konsekutive traumatisk kvæstede patienter	2	1084	> 15	> 12/15 havde <i>subthreshold</i> PTSD i løbet af de første 6 måneder
Horesh 2013 (66)	Kampzone eksponering under Libanon-krigen	20	675	53	Det gennemsnitlige PTSD-symptomscore (PTSD-Inventory, interval, 1-13) 2,6 versus 1,6 blandt veteraner uden PTSD (p <0,05)
North 2013 (67)	Overlevende efter katastrofe	2	716	46 ^a	Alle tilfælde med forsinket PTSD havde symptomdebut inden 6 måneder efter traumet, 44/46 inden for den første måned
O'Donnell 2013 (6)	Konsekutive traumatisk kvæstede patienter fra fire centre	1	834	39	22 (56%) havde ikke partiel eller <i>subthreshold</i> PTSD (herunder nedsat social funktion) efter tre måneder, men forhøjede niveauer af arousal og undvigeadfærd (niveauer i referencegruppen dog ikke oplyst).

¹Nogle har muligvis opfyldt den diagnostiske tærskel inden 6 måneder efter traume.

²CAPS: Kliniker administreret posttraumatisk stressbelastnings-score.

Konklusion

Få longitudinelle undersøgelser med relevante data viser samstemmende, at forsinket PTSD sædvanligvis optræder efter en periode med *subthreshold* PTSD (brosymptomer), men metodologiske problemer omfatter korte opfølgingsperioder, i nogle tilfælde manglende klinisk konstatering af PTSD diagnosen samt usikkerhed med hensyn til den kliniske relevans af *subthreshold* og partielle PTSD-symptomer. Et stort antal nyere undersøgelser, der anvender avanceret statistisk modellering til kortlægning af symptomforløb, kan give yderligere information. Dette behandles i det næste kapitel.

SYMPTOMFORLØBS STUDIER (TRAJECTORY ANALYSER)

Litteratur søgning

Vi foretog en systematisk søgning i Medline, Embase og PsycINFO for at identificere originale prospektive epidemiologiske studier med longitudinelle analyser af PTSD symptomudviklingsforløb efter eksponering for traumatiske hændelser og med mindst 3 målepunkter. Ved en indledende søgning i Medline med termer, der kombinerede posttraumatisk belastningsreaktion og symptomudvikling (trajectory analyse, for detaljer, se Bilag 3), gen fandtes 21 ud af 25 relevante artikler i referencelisten i et systematisk review (33). Tre artikler blev ikke identificeret, fordi tidsskrifterne ikke var indekseret af PubMed, og en relevant artikel blev ikke opfanget af søgestrengen. En opdateret søgestreng hittede alle relevante artikler, og med denne og analoge søgestreng for EMBASE og PsycINFO, identificerede vi henholdsvis 558, 557 og 403 originale relevante artikler i disse tre databaser, i alt 718 efter fjernelse af dubletter.

Inklusionskriterierne var

- (1) PTSD-symptomer defineret i henhold til DSM - III + / ICD -10 kriterier
- (2) ≥ 100 deltagere
- (3) ≥ 1 års opfølgning
- (4) ≥ 3 målepunkter
- (5) trajectory analyser af PTSD symptomudvikling (latent vækstanalyse)
- (6) voksne befolkninger ($> = 18$ år)

Eksklusionskriterierne var:

- (1) Fødselsrelateret PTSD
- (2) Partnervold
- (3) Misbrug af børn

Efter screening af titler og abstracts var der 97 artikler til læsning af fuldtekst, og den endelige samling af artikler, der opfyldte in - og eksklusionskriterierne omfattede 33 artikler, der rapporterede PTSD-symptomudviklingsforløb i 41 populationer. Hertil kommer en artikel identificeret andetsteds (68) således at udredningen i alt omfatter 34 artikler med 42 populationer. Et *Prisma-flowdiagram* og en tabel med begrundelse for eksklusioner af 64 artikler fremgår af Bilag 3.

Dataekstraktion

To forfattere ekstraherede systematisk information om studiepopulationer, design, deltagelse ved baseline, frafald fra baseline til sidste opfølgning, traume karakteristika, antal målepunkter under opfølgningen, metode anvendt til måling af eksponering og PTSD, kvantitative målinger af PTSD symptomer og anvendte statistiske metoder til latent vækstklasse modellering (*latent class growth mixture models*).

Vi ekstraherede rå og justerede risikoestimer (RR eller tilsvarende med 95% CI) for effekten af traumets sværhedsgrad og af posttraumatiske stressende livsbegivenheder på risikoen for et forsinket/tiltagende symptomudviklingsforløb versus et resistent/robust udviklingsforløb. Vi screenede også for information

om interaktion mellem stressende livsbegivenheder og det primære traume i forhold til forsinket PTSD symptomudviklingsforløb.

Samhørende værdier for tid og PTSD-sumscore under opfølgningen blev ekstraheret fra tekst og tabeller, når de var oplyst, og blev ellers opmålt på kurver af symptomudviklingsforløb med 1/10 mm nøjagtighed ved brug af Adobe Pro software. Alle ekstraherede data blev overført til et datablad og blev gjort tilgængelig for sammentælling med SAS-software.

Datasyntese

Kriterier for ensartethed (homogenitet).

Ensartetheden af de forsinkede/tiltagende symptomudviklingsforløb blev evalueret ved inspektion af forløbsdiagrammerne af to forfattere (JPB og JHJ), som nåede konsensus ved diskussion. Først blev det besluttet, om et forløb med forsinket start var til stede eller ej. Et forløb med forsinket start blev defineret som et forløb med et stigende PTSD-symptom niveau over tid, som måske eller måske ikke nåede et plateau på et højere niveau i løbet af opfølgningsperioden. For det andet blev det vurderet, om et forsinket symptomforløb var typisk eller ej. Et typisk forløb anvendte en PTSD-symptomskala baseret på DSM-IV/DSM-IV-TR kriterierne og blev defineret af fire symptomudviklingsforløb (resistente/robuste, aftagende, forsinkede/tiltagende og kroniske/høje stabile). Vi forlangte endvidere, at andelen af personer med et forsinket forløb var 5-15%. To større undersøgelser, der opdelte symptomudviklingsforløb i f.eks. langsomt og hurtigt aftagende symptomudviklingsforløb, blev inkluderet i den typiske kategori (69, 70). I et tilfælde blev to forsinkede forløb (sen debut og aftagende-tiltagende) fra den samme population inkluderet (69). Undersøgelser, der viser (1) de typiske fire symptomudviklingsforløb: faldende, lav stabil, høj stabil og tiltagende og (2) forsinkede/tiltagende symptomforløb med en prævalens på 5-15% blev defineret som mere ensartede, ellers mindre ensartede.

Stratificering. Beskrivende oversigtsstatistikker blev opdelt efter befolkningstype defineret som (1) militært personel (2) andre faggrupper såsom politi, brandmænd, redningspersonale, bygnings- og rengøringsarbejdere og medicinsk personale og (3) borgere udsat for traumer i det civile liv.

Mål for PTSD symptomer. Som udtryk for udvikling af PTSD symptomer ved forsinket PTSD anvendte vi forskellen mellem PTSD sumscore på et givet måletidspunkt efter den traumatiske hændelse på den forsinkede/tiltagende symptomforløbsbane og den tilsvarende værdi for den resistente/robuste forløbsbane. For endvidere at kunne sammenligne symptomudviklingsforløb baseret på forskellige PTSD-symptomskalaer, blev forskellen mellem det forsinkede/tiltagende forløb og det resistente/robuste forløb beregnet som en procentdel af hele skalaområdet. Et eksempel: Den gennemsnitlige PTSD sumscore på *posttraumatisk stress disorder symptom checklist* [PCL - den mest anvendte skala med 17 spørgsmål, der svarer til DSM-IV / DSM-TR symptomer bedømt på en skala fra 1 (slet ikke) til 5 (altid), sumscore 17-85] var 21 for det resistente/robuste forløb og 32 for det forsinkede/tiltagende forløb 1 måned efter den traumatiske hændelse. Forskellen på dette tidspunkt, $32-21 = 11$, blev beregnet som en procentdel af skalaens maksimale sumscore ($85-17=68$), hvorfor den procentuelle forskel er $11/68 = 16,2\%$. Det antages, at en given procentuel forskel i PTSD symptom intensitet på en skala svarer til den samme procentuelle forskel på en anden skala.

Vi tabellerede gennemsnitsværdierne for den procentuelle forskel i sumscore mellem den forsinkede/tiltagende bane og den resistente/robuste bane med vægtning efter størrelsen af populationen ved baseline som funktion af antallet af måneder efter den traumatiske hændelse og med opdeling efter populationstype og ensartethed af undersøgelserne (højere/lavere). For at give et bedre overblik er de samme data også præsenteret som scatterplots med markering af de gennemsnitlige værdier.

Bias og confounding. Vi har ikke kendskab til nogen transparent og dokumenteret metode til vurdering af kvalitet og bias i den type studier, der ligger til grund for denne udredning. Vi har imidlertid identificeret fem væsentlige forhold, som er relevante ved vurdering af bias i prospektive studier af PTSD symptomforløb og betydningen af henholdsvis traumets sværhedsgrad og interaktion med stressende livsbegivenheder under opfølgningen. PTSD symptomforløb kan være påvirket af selektions bias, bortfald under opfølgning, manglende uafhængighed mellem rapportering af traume og symptomer (*common-method bias*), antal af og tidspunkter for symptommålinger og varighed af opfølgning. Estimer for den relative risiko for forsinket PTSD i forhold til traumets sværhedsgrad og interaktion mellem eksponering for det primære traume og senere livsstressorer kan skævvrides (confounding) af en række baseline-karakteristika (køn, alder, socioøkonomisk status, familiær forekomst af psykiatrisk lidelse, tidligere psykisk sygdom, overgreb som barn og somatisk helbred inklusive for eksempel hjerneskade). Alle disse faktorer blev dikotomiseret (ja/nej). Risikoen for selektions bias og confounding blev anset for mere sandsynlig, hvis baseline-deltagelsesfrekvensen var <75% eller ukendt, eller hvis andelen af baseline-deltagere, der deltog i den sidste måling under opfølgningen var <75% eller ukendt.

Resultater

Karakteristika. Vi identificerede 34 prospektive undersøgelser (42 undersøgelsespopulationer) af traume eksponerede populationer med PTSD symptomforløbsanalyse. Nøglekarakteristika for hver af disse er anført i Tabel 5 og sammenfattet i Tabel 6. En kort beskrivelse af hver undersøgelse kan findes i Bilag 4.

De fleste undersøgelser er udført i USA igennem de seneste 5-10 år, og de fleste vedrører militær udsendelse og omhandler derfor fortrinsvis unge mænd. Der blev foretaget mellem 3 og 7 opfølgninger og opfølgningens varighed var længere end 5 år i 45% af studierne og længere end 10 år i 29% af undersøgelserne.

Data blev indsamlet med selvrappporterende spørgeskemaer i de fleste undersøgelser (69%), men strukturerede interviews via telefon eller ved fremmøde var f.eks. gennemførlig i undersøgelser af konsekutive serier af kvæstede patienter. *The posttraumatic stress disorder checklist* (PCL) med 17 spørgsmål svarende til DSM-IV / DSM-IV-RT PTSD symptomer var den mest anvendte skala til at kvantificere PTSD symptomsværhedsgraden (42,9%), men i alt 8 forskellige skalaer blev anvendt – alle med henvisning til DSM- IV / DSM-IV-RT klassifikationer.

Ca. 75% af undersøgelserne havde lave baseline-deltagelsesrater og/eller stort frafald under opfølgningen (Tabel 6).

PTSD symptomforløb. I 13 undersøgelsespopulationer afslørede analyserne af latente symptomforløb *ikke* forsinket eller gradvist stigende symptomintensitet. I de 29 populationer med tiltagende PTSD

symptomintensitet blev ensartetheden med hensyn til populationer og analyser betragtet som høj i henhold til de specificerede kriterier i 17 populationer (59%).

I alt blev 110 datapunkter (PTSD-sumscore/måned siden traumatisk eksponering) ekstraheret fra studier af populationer med forsinket/tiltagende symptomintensitet. I de militære populationer var medianen af PTSD-symptom sumscore 25% højere før og under udsendelse blandt personer med forsinket/tiltagende symptomintensitet sammenlignet med personer med stabil lav (resistent/robust) symptomintensitet. Fra dette niveau tiltog forskellen og nåede et plateau 40-50% højere blandt soldater efter tilbagevenden fra udsendelse (Tabel 7, Figur 1a). Symptomforløbene i delmængden med de mest ensartede studier (44 ud af i alt 64 observationer) var ikke anderledes, men variationen var mindre (Tabel 7). Symptomudviklingen blandt civile var anderledes med et højere primært niveau af PTSD-symptomscore og en fladere hældning (Tabel 7, Figur 1c). Symptomudviklingen blandt professionelle synes placeret herimellem, men data for denne gruppe er sparsomme (Tabel 7, Figur 1b). For alle grupper var variationen stor.

Deltagelsesfrekvensen ved baseline var under 75% og frafald under opfølgningen over 25% i de fleste studier. Heterogene populationer, målinger og analyser udelukker formel metaanalyse.

Analyser stratificeret efter opfølgningens varighed (\leq / $>$ 5 år) tydede ikke på, at forskellen i PTSD-symptomniveauer i det indledende år var mindre i studier med lang opfølgning sammenlignet med kort opfølgning [27,0% (SE 2,5) mod 24,4% (SE 2,2)].

Tabel 5. Karakteristika, 34 prospektive undersøgelser (42 populationer) af PTSD-symptomforløb, der indgår i en systematisk udredning forsinket PTSD

Første forfatter	År	Land	Population	N ved baseline	Vurdering før traume?	Opfølgning, måneder	Antal målinger	PTSD-skala	Statistisk metode	Stratum	Lav stabil bane, %	Forsinket/tiltagende bane, %	Andet symptomforløb, %
Adams SW (71)	2019	USA	Borgere (WTC-overlevende)	2295	Nej	136	3	PCL_S	LGMM	Ingen	74,9	6,7	18,4
Andersen SB (69)	2014	Danmark	Soldater	602	Ja	7	6	PCL-C	LGMM	Ingen	78,1	5,7	16,2
Armour C (25)	2012	Danmark	Borgere	255	Nej	30	3	HTQ	LGMM	Ingen	35,0	0	65
Boasso AM (72)	2015	USA	Soldater	208	Ja	8	4	CAPS	SOGMM	Lav kampeksponering	83,6	7,6	8,8
				192	Ja	8	4	CAPS	SOGMM	Middel kampeksponering	74,5	16,1	9,4
				234	Ja	8	4	CAPS	SOGMM	Højeste kampeksponering	73,2	18,3	8,5
Bryant RA (73)	2015	Australien	Tilskadekomne patienter	1084	Nej	72	5	CAPS	LCGA	Ingen	73	10	17
Dickstein BD (74)	2010	USA	Soldater	635	Ja	9	4	PCL	LCGA	Ingen	84	3	13
Donoho CJ (75)	2017	USA	Soldater	4049	Ja	120	4	PCL_S	LGM	Ingen kampeksponering	89	2,6	8,4
				4129	Ja	120	4	PCL_S	LGM	Kamp eksponering	80,7	7,7	11,6
Eekhout I (76)	2016	Holland	Soldater	1007	Ja	60	5	SRIP	LGM	Ingen	85	9	6
Feder A (70)	2016	USA	WTC-respondenter	1874	Nej	144	4	PCL_S	LGMM	Politi	76,1	12,1	11,8
				2613	Ingen	144	4	PCL_S	LGMM	Andre redningsarbejdere	55,5	25,2	19,3
Galovski TE (77)	2018	USA	Borgere / embedsmænd	566	Ingen	12	3	PCL-5	LCGA	Ingen	81,0	0	19

Første forfatter	År	Land	Population	N ved baseline	Vurdering før traume?	Opfølgning, måneder	Antal målinger	PTSD-skala	Statistisk metode	Stratum	Lav stabil bane, %	Forsinket/tiltagende bane, %	Andet symptomforløb, %
Ginzburg K (78)	2011	Israel	Veteraner	363	Nej	240	4	IES	LCGA	Kampstress reaktion	0	0	100
				301	Nej	240	4	IES	LCGA	Reference (ingen CSR)	0	0	100
Gouweloos-Trines J (79)	2019	Holland	Borgere	76	Nej	44	3	TSQ	Trinvis	Ingen	42,7	10,4	46,9
Habibovic M (80)	2017	Holland	Patienter	289	Nej	12	3	PSD	LCGA	Ingen	84,2	0	15,8
Hobfoll SE (81)	2011	Israel	Borgere	1196	Nej	18	3	PSS-I	LGMM	Ingen	0	0	100
Johannesson KB (82)	2015	Sverige	Borgere	4932	Nej	72	3	IES_R	LGMM	Ingen	72,3	0	27,7
Karstoft KI (83)	2013	Israel	Veteraner	369	Nej	240	3	IES	LGMM	Kampstress reaktion	34,4	8,4	57,2
				306	Nej	240	3	IES	LGMM	Reference (ingen CSR)	76,5	6,9	16,6
Le Brocque RM (84)	2010	Australien	Borgere (forældre)	205	Nej	24	3	IES	PROC TRAJ	Ingen	78,0	0	22
Lowe SR (85)	2014	USA	Beboere	1349	Nej	36	3	PCL-C	LCGA	Ingen	72,5	10,6	16,9
Lowe SR (86)	2015	USA	Kvinder med lav indkomst	942	Ja	144	4	IES-R	LCGA	Ingen	0	0	100
Lowe SR (68)	2020	6 lande	Borgere	3083	Nej	12	3-4	CAPS	LCGA	Ingen	64,5	5,5	30,0
Maslow CB (87)	2015	USA	Rednings- og oprydningsarbejdere	16 488	Nej	96	3	PCL-C	PROC TRAJ	Alle erhverv	84,0	6,4	9,6
Nash WP (88)	2015	USA	US Marinere	859	Ja	8	4	CAPS	SOGMM	US Marinere	79,0	0	21
Norris FH (89)	2009	Mexico	Borgere	678	Nej	25	4	CIDI	SPGM	Borgere	34,5	0	65,5

Første forfatter	År	Land	Population	N ved baseline	Vurdering før traume?	Opfølgning, måneder	Antal målinger	PTSD-skala	Statistisk metode	Stratum	Lav stabil bane, %	Forsinket/tiltagende bane, %	Andet symptomforløb, %
Norris FH (89)	2009	USA	Husstande	2752	Nej	42	4	CIDI	SPGM	Ingen	40,1	9,9	50
Orcutt HK (90)	2004	USA	Golf krigsveteraner	2949	Nej	72	3	PCL	GMM	Ingen	57,0	43	0
Orcutt HK (91)	2014	USA	Borgere (18+ studerende)	812	Ja	30	7	DEQ	LGMM	Ingen	61,0	0	39
Palmer L (92)	2019	USA	UK militært personel	1885	Ja	168	4	PCL-C	GMM	Ingen	90,2	5,7	4,1
Pietrzak RH (93)	2013	USA	Beboere	206	Nej	15	3	PCL-S	LGMM	> 60 år	78,7	5,3	16
Polusny MA (94)	2017	USA	National Guard soldater	522	Ja	24	4	PCL-C / M	GMM	Ingen	76,4	14,2	9,4
Porter B (95)	2017	USA	Millennium-kohorte	29 898	Ja	144	4	PCL_C	LGMM	Aktiv tjeneste / veteraner	86,8	5,1	8,1
Sterling M (96)	2010	Australien	Patienter	155	Nej	12	3	PDS	PROC TRAJ	Ingen	40,0	0	60
Sakuma A (97)	2020	Japan	Genopretningsarbejdere	939	Nej	54	4	PCL_S	PROC TRAJ	Ingen	62,7	3,5	33,8
Wang J (98)	2018	USA	Reservister (soldater)	2003	Nej	48	4	PCL-C	LGMM	Ingen	73,0	11,6	15,4
Welch AE (99)	2016	USA	Beboere og områdearbejdere	17 962	Nej	120	3	PCL_S	PROC TRAJ	Ingen	77,2	8,2	14,6
Zerach G (100)	2014	Israel	Tidligere krigsfanger / kampsoldater	240	Nej	420	3	PTSD-I	LGMM	Tidligere krigsfanger	52,9	31,2	15,9
				280	No	420	3	PTSD-I	LGMM	Kamp soldater	78,1	5,6	16,3

CAPS: Clinician Administered PTSD Scale; **CIDI:** Composite International Interview; **DEQ:** Distressing Events Questionnaire; **IES:** Impact of Event Scale; **IES-R:** Impact of Event Scale Revised; **HTQ:** Harvard Trauma Questionnaire; **PCL:** posttraumatic stress disorder checklist; **PCL-C/M:** PTSD checklist civilian/military version; **PCL_S:** PTSD checklist specific version; **PDS:** Posttraumatic stress Diagnostic Scale; **PSS_I:** PTSD Symptom Scale Interview; **PTSD-I:** PTSD Inventory, DSM-IV based. **SCID:** Structured Clinical Interviews for DSM-IV; **SRIP:** Self-Report Inventory for PTSD; **TSQ:** Trauma screening questionnaire.

GMM: growth mixture modeling; **LCGA:** Latent Class Growth Analysis; **LGMM:** latent growth mixture modeling; **LMM:** Longitudinal multilevel modeling; **PROC TRAJ:** SAS macro for trajectory analysis **SOGMM:** Second order growth mixture modeling; **SPGM:** Semiparametric group based modeling.

Tabel 6. Sammenfatning af karakteristika efter populationstype (n=42), 34 artikler.

Karakteristikum	Militærfolk	Andre faggrupper	Civile
Antal undersøgelsespopulationer, n	20	5	17
Udgivelsesår, n			
2000-2010	2	0	4
2011-2015	9	1	7
2016-2020	9	4	6
Region, n			
USA	12	4	7
Europa	2	0	4
Anden	6	1	6
Traumatiske hændelse (r), n			
Udsendelse / kampzone	21	0	0
Terror	0	4	5
Katastrofe	0	1	5
Ulykke/sygdom	0	0	6
Undersøgelsens størrelse, n			
100- <500	9	0	6
500- <3000	3	2	1
3000+	8	3	10
Mænd, % gennemsnit (min-max)	93,9 (72-100)	67,7 (41-86)	43,2 (0-82)
Alder, år, gennemsnit ved baseline (min-max)	31,6 (23-59)	43,4 (40-45)	41,0 (20-70)
Antal vurderinger, gennemsnit (min-max)	3,9 (3-6)	3,6 (3-4)	3,5 (3-7)
Opfølgningens varighed, måneder (gennemsnit, min-max)	130 (7-420)	112 (54-144)	43 (12-144)
Metode, dataindsamling, %			
Spørgeskema	17	4	8
Interview	0	1	8
Ekspert	3	0	1
PTSD symptomskala, %			
PCL	11	5	4
CAPS	4	0	2
Andet	5	0	11
PTSD symptomforløb, % (gennemsnit)			
Ingen forsinket /tiltagende bane	3	0	10
Lav stabil bane, gennemsnit, %	74,9	71,1	63,8
Forsinket/ stigende, gennemsnit, %	11,9	11,1	8,3
Anden, gennemsnitlig, %	13,2	17,8	27,9
Høj ensartethed, %	52,9	60,0	70,5
Deltagelse ved baseline <75%, %	80	80	70
Frafald fra baseline til seneste opfølgning > 25%, %	85	80	65

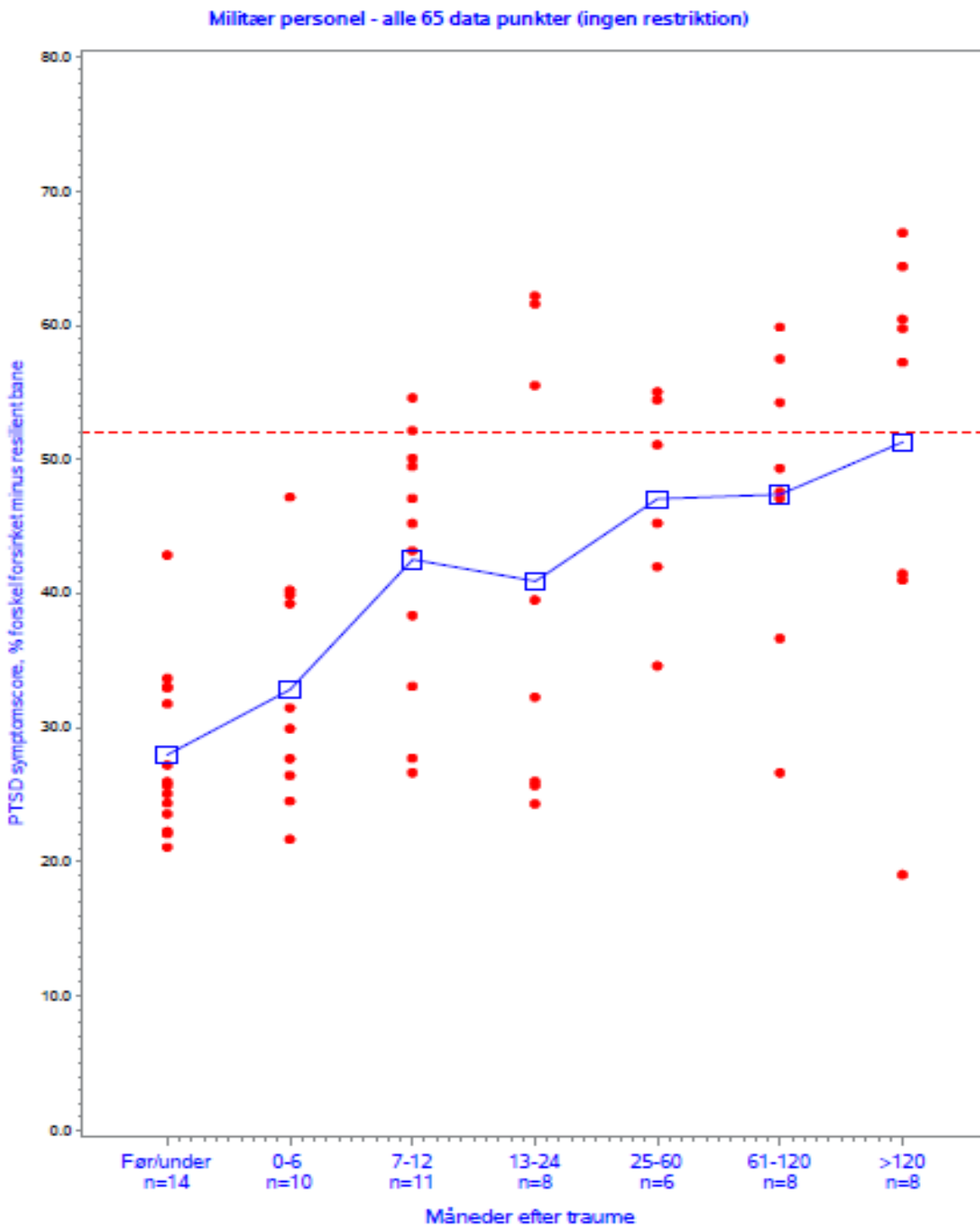
Tabel 7. Rå og vægtede¹ gennemsnitlige forskelle af PTSD symptom sumscore mellem forsinkede/tiltagende PTSD symptomforløb og stabilt lave PTSD symptomforløb i månederne efter traumatiske begivenheder gennem opfølgingsperioden. Procent af skala spændvidden. Opdeling på populationstype og efter grad af ensartethed.

Militær personel										
Høj ensartethed n=75						Høj og lav ensartethed n=110				
Måneder efter traumet	N	Mean	Weighted mean	median	Min-max	n	Mean	Weighted mean	Median	Min-max
Før/under	9	10,6	9,2	6,6	0,4-33,9	14	11,2	9,3	8,0	0,4-33,9
>0 – 6	9	14,5	13,4	11,6	3,3-28,4	10	16,2	14,8	13,5	3,3-30,7
> 6-12	8	23,2	24,7	28,2	2,4-41,0	11	28,7	34,8	35,1	2,4-50,6
>12-36	7	27,5	11,9	14,2	7,8-56,9	8	24,6	10,2	11,8	3,9-56,9
>36-60	4	31,9	29,8	33,3	16,8-44,0	6	37,4	40,8	39,8	16,8-50,1
>60-120	5	39,6	39,5	38,9	24,5-54,2	8	38,1	39,2	40,9	6,7-54,2
>120	2	53,8	53,8	53,8	50,9-56,8	8	38,0	38,4	40,8	1,2-56,8
Andre faggrupper										
Før/under										
>0 – 6	0									
> 6-12	0									
>12-36	3	12,5	18,0	19,6	-2,1-20,1	6	19,2	19,2	-19,8	-1,2-35,9
>36-60	1	36,6	36,6	36,6	-	3	32,4	36,0	39,2	24,6-36,6
>60-120	5	30,4	39,2	37,1	7,7-51,3	7	32,9	40,9	37,1	7,7-51,3
>120	1	26,5	26,5	26,5	-	2	46,2	49,4	46,2	26,5-65,9
Civile borgere										
Før/under	1	7,5	7,5	7,5	-	2	10,8	11,2	10,8	7,5-14,1
>0 – 6	4	13,3	25,7	12,0	3,5-26,1	9	12,3	14,6	10,2	3,5-26,1
> 6-12	2	26,1	28,4	27,4	14,6-34,8	6	25,4	28,3	27,4	14,4-34,8
>12-36	5	36,1	34,6	41,2	13,8-60,4	6	34,8	32,5	34,5	13,8-60,4
>36-60	0					1	9,7	9,7	9,7	-
>60-120	2	20,8	19,0	20,8	10,3-31,3	2	20,8	17,0	10,3	10,3-31,3
>120	1	39,0	39,0	39,0	-	1	39,0	39,0	39,0	-

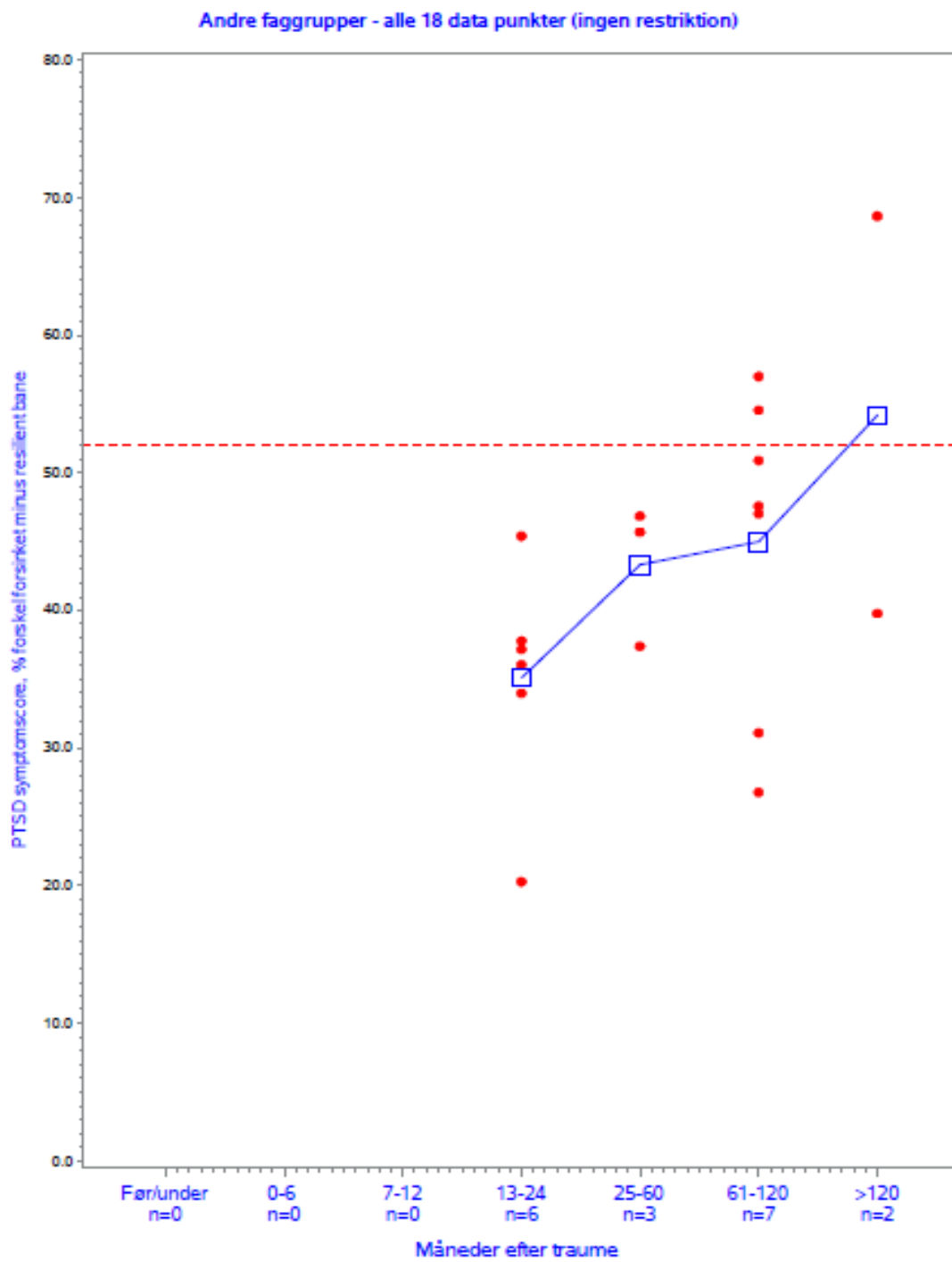
¹ middelværdi vægtet på grundlag af populationens størrelse.

Figur 1a-c. De gennemsnitlige forskelle af PTSD symptom sumscore mellem forsinkede/tiltagende PTSD symptomforløb og stabilt lave PTSD symptomforløb i månederne efter traumatiske begivenheder gennem opfølgingsperioden. Et rødt punkt er den gennemsnitlige forskel i ét studie på et givet tidspunkt (110 datapunkter, 42 populationer). Enheden er procent af den i det pågældende studie anvendte skalas spændvidde. Alle studier indgår uanset ensartethed. Den fuldt optrukne blå linje angiver gennemsnittet af alle studier. Den stiplede linje angiver tærskel for sandsynlig PTSD. Opdeling på populationstype.

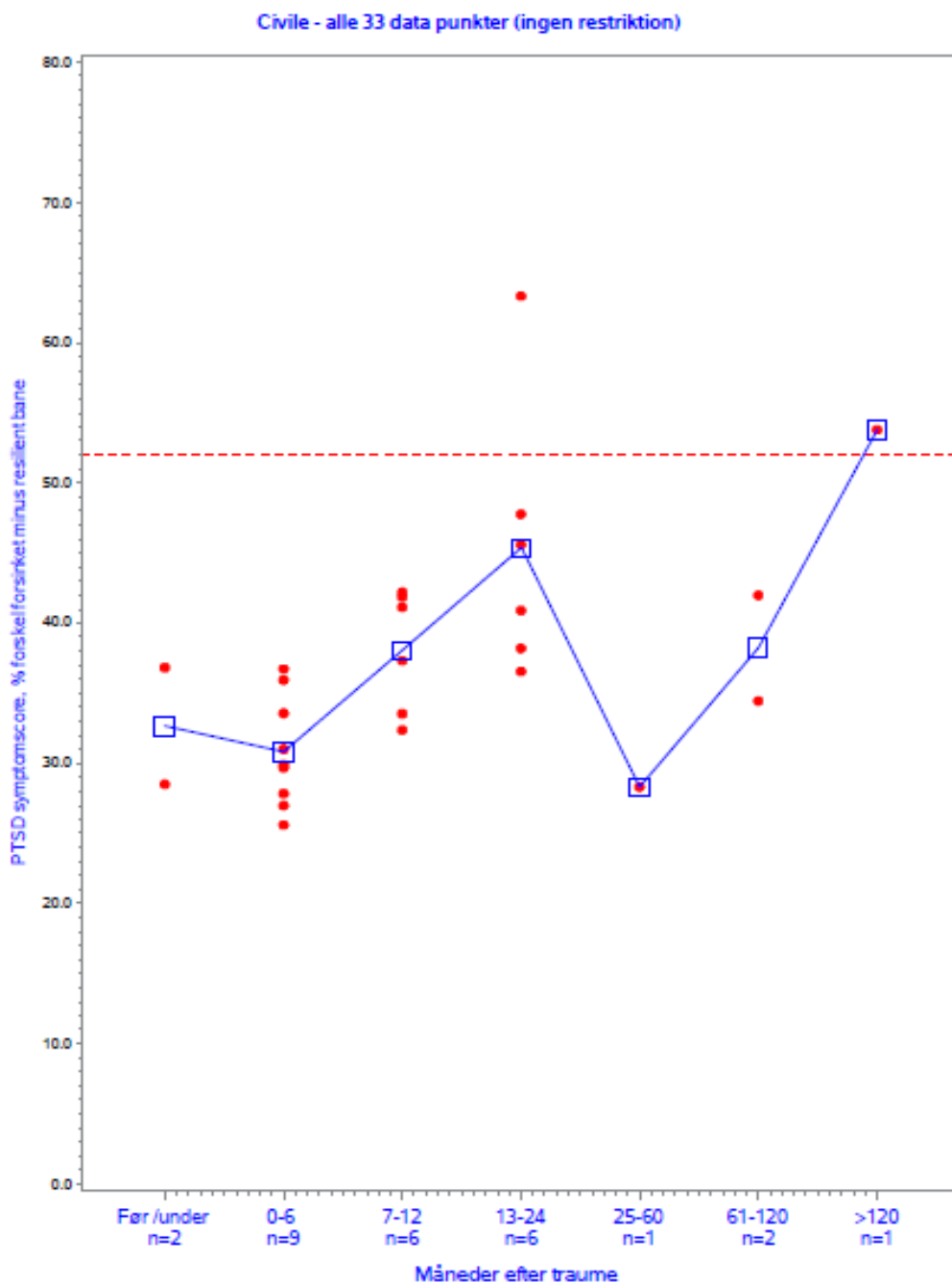
Figur a. Militært personel.



Figur b. Andre faggrupper



Figur c. Civile borgere



Varighed af tidsrum fra traume til debut forsinket PTSD debut (forsinkelsesintervallet). I 13 af de 29 studier med et forsinket/tiltagende PTSD forløb fandt den sidste opfølgingsundersøgelse sted mindst 3 år efter den/de traumatiske hændelser, og 10 af disse var i nogen grad oplysende med hensyn til den gennemsnitlige varighed af tidsrummet fra traume til debut af forsinket PTSD (Tabel 8). Ved visuel inspektion af de forsinkede PTSD forløbskurver i disse studier vurderes det gennemsnitlige PTSD sumscore at krydse den diagnostiske tærskel for sandsynlig PTSD mellem 3 og 10 år efter de traumatiske hændelser (Tabel 8). Ved denne vurdering er lagt til grund, at den diagnostiske tærskel for sandsynlig PTSD omtrentligt svarer til 50% af den maksimale PTSD symptonscore i de mest anvendte skalaer.

Tabel 8. Det gennemsnitlige tidsrum fra traumatisk hændelse til debut af forsinket PTSD i studier med analyse af PTSD symptomforløb og mindst 3 års opfølgning.

Reference	Population	Alle, N	Forsinket PTSD, %	Opfølgingsvarighed, år	Forsinkelsesinterval, år ¹
Donoho 2017 (75)	Soldiers	4049	2.5	10	2,5
Maslow 2015 (87)	WTC rescue workers	16488	6.4	10	3
Welch 2016 (99)	WTC residents/area workers	17962	8.2	10	3
Norris 2009 (89)	New York household members	1267	9,9	3,5	3,5
Eekhout 2016 (76)	1007	1007	9	5	5
Bryant 2015 (73)	Injured patients	10824	5.0	6	6
Wang 2018 (101)	Reserve component soldiers	2003	11.6	7	6
Palmer 2019 (92)	UK military personnel	1885	5.7	14	7
Feder 2016 (70)	WTC responders	1874	12.1	12	8
Adams 2019 (71)	WTC survivors	2295	6.7	11	10
Karstoft 2013 (83)	Veterans	369	8.4	20	Mellem 2 og 20 år
Orcutt 2004 (90)	Gulf war veterans	1327	43	72	Diagnostiske tærskel nås ikke under opfølgningen
Porter 2017 (95)	US Millenium cohort	22.080	5.1	9	Opfølgningen ikke synkroniseret med de traumatiske begivenheder

1) Antal år efter traumet, hvor det gennemsnitlige PTSD sumscore vurderes at krydse den diagnostiske tærskel for sandsynlig PTSD bedømt på PTSD symptomforløbskurver.

Traumesværhedsgrad og interaktion. Syv undersøgelser rapporterede signifikant højere risiko for forsinket/tiltagende PTSD symptomintensitet hos personer med mere alvorlig eksponering for traumer end personer med lavere traumatisk eksponering med en relativ risiko, der varierede mellem 1,07 (95% CI 1,02-1,12) og 3,58 (95% CI 2,95-4,34) (68, 70, 85, 87, 92, 94, 99), Tabel 9. Én undersøgelse fandt ikke øget risiko i forhold til sværhedsgraden af kamp eksponering – hverken i en gruppe med kampstress reaktion (combat reaction CSR) eller en anden uden (83), (73, 75, 76, 83, justeret OR 0,96 (95 % CI 0,63-1,48) og 0,87 (95% CI 0,55-1,36). Desuden observerede fire undersøgelser ikke signifikante sammenhænge mellem indikatorer for traumatiske sværhedsgrad og forsinket PTSD forløb, men disse studier rapporterede ikke relative risici {Dickstein, 2010 #6941}justeret OR henholdsvis 0,96 (95 % CI 0,63-1,48) og 0,87 (95% CI 0,55-1,36). Desuden observerede fire undersøgelser ikke signifikante sammenhænge mellem indikatorer for traumatiske sværhedsgrad og forsinket PTSD forløb (73-76), men disse studier rapporterede ikke relative risici. Undersøgelserne anvendte forskellige mål for hyppighed eller

sværhedsgrad af traumatiske hændelser, og derfor er forsøg på at beregne et fælles gennemsnitligt risikoestimat ikke muligt. De fleste undersøgelser var baseret på selvrapporeret oplevelse af trusler, hvilket introducerer risiko for bias som følge af manglende uafhængighed mellem eksponering og udfald (*såkaldt common-method bias*). Risikoestimatene blev i ni undersøgelser justeret for demografiske og socioøkonomiske faktorer, men ingen studier justerede for alle på forhånd definerede potentielle confoundere.

Fem studier rapporterede øget risiko for forsinket/tiltagende PTSD symptomforløb ved eksponering for stressende livsbegivenheder i opfølgingsperioden med relative risici fra 1,23 (95% CI 1,03-1,45) til 7,77 (95% CI 5,15-111) (70, 73, 85, 87, 94), Tabel 10. Alvorligheden af den traumatiske eksponering blev målt med forskellige spørgeskemametoder med fra 2 til 20 spørgsmål, hvoraf nogle vedrørte specifikke traumatiske hændelser. Ingen studier rapporterede effekter af interaktion mellem traumer og stressorer i opfølgingsperioden.

Tabel 9. Risiko for forsinket/tiltagende PTSD symptom score i relation til hyppighed eller sværhedsgrad af en traumatisk hændelse. Justeret OR med 95% CI.

Reference	Population	Måling af traume	Eksponeringskontrast	OR	95% CI	Justering ¹
Dickstein 2010 (74)	Fredsbevarende soldater	Skala for fredsbevarende begivenheder	Kampeksponering, ja/nej	Ingen signifikant effekt	NR	4
Karstoft 2013 (83)	Udsendte soldater med reaktion på kampstress	Oplevelse af trussel under kamp, skala med 4 point	Traumets sværhedsgrad versus ingen	0,96	0,63-1,48	Justering for latent klasse
	Udsendte soldater uden reaktion på kampstress	Oplevelse af trussel under kamp, skala med 4 point	Traumets sværhedsgrad versus ingen	0,87	0,55-1,36	Justering for latent klasse
	Udsendte soldater med reaktion på kampstress	Oplevelse af trussel under kamp, skala med 5 point	Niveau for trussel	1,90	1,08-3,35	Justering for latent klasse
	Udsendte soldater uden reaktion på kampstress	Oplevelse af trussel under kamp, skala med 5 point	Niveau for trussel	0,95	(0,64-1,43)	Justering for latent klasse
Lowe 2014 (85)	Beboere	Telefoninterview, 20 spørgsmål om traumer gennem livet	Antal traumatiske begivenheder	1,13	1,04-1,22	Justering for år siden hændelse
Bryant 2015 (73)	Tilskadekomne patienter	Journal data	Skadens sværhedsgrad på skala 1-5	Ingen signifikant effekt	NR	5
Maslow 2015 (87)	9/11 rednings-, genopretnings- og oprydningsarbejdere	Telefoninterview, ad hoc-spørgeskema om 7 traumatiske eksponeringer	Frygt for kvæstelse/ blive dræbt, ja / nej ²	3,58	2,95-4,34	4
Bromet 2016 (102)	9/11 respondenter, Politi	Seks spørgsmål om WTC-eksponeringsgrad	Middel (3-4) versus lav (0-2)	2,8	1,4-5,6	5
		Seks punkter om WTC-eksponeringsgrad	Høj (5-6) versus lav (0-2)	4,8	2,4-9,8	5

	9/11 respondenter, andre faggrupper	Seks punkter om WTC-eksponeringsgrad	Middel (3-4) versus lav (0-2)	1,9	1,2-2,9	5
		Seks punkter om WTC-eksponeringsgraden	Høj (5-6) versus lav (0-2)	3,4	1,9-6,2	5
Eekhout 2016 (76)	Udsendte soldater	<i>Deployment stressor list</i> , 19 spørgsmål	Grad af stressor niveau	Signifikant øget risiko	NR	Justering?
Feder 2016 (70)	World Trade Center Politi	<i>World Trade Center exposure inventory</i> , 10 spørgsmål	Optælling af 10 eksponeringer	1,13	1,03-1,23	Justering?
	World Trade Center, andre faggrupper	<i>World Trade Center exposure inventory</i> , 10 spørgsmål	Optælling af 10 eksponeringer	1,14	1,07-1,22	Justering?
Welch 2016 (99)	Beboere og områdearbejdere, World Trade Center angreb	Telefoninterview, ad hoc-spørgeskema om 7 traumatiske eksponeringer	Trussel om kvæstelse/død, ja / nej ²	1,44	1,21-1,71	5
Donoho 2017 (75)	Udsendte soldater	Ad hoc, 5 spørgsmål	Kampeksponeering, ja/nej	Ingen signifikant effekt	NR	6
Polusny 2017 (94)	National Guard soldater	<i>Deployment risk and resilience Inventory</i>	Kampeksponeering, skala?	1,07	1,02-1,12	Justering?
Palmer 2019 (92)	Udsendte soldater	Registerdata	Kampzone versus støtterolle	3,13	1,85-5,26	3
Lowe 2020(68)	Injured patients	Medicinske journaler	Overfald versus trafikulykke	2,67	1,32-5,4	4

NR: ikke rapporteret; NS: $p > 0,05$

¹ Antal determinanter der er justeret for via analyse eller design fra følgende liste af 6 på forhånd udvalgte kategorier af potentielle confoundere: køn, alder, socioøkonomisk position, tidligere mental sundhed, tidligere somatisk sundhed, overgreb som barn.

² Fem andre direkte og indirekte traume eksponeringsindices vedrørende 9/11 var alle signifikant relateret til forsinket/tiltagende PTSD symptomforløb.

Tabel 10. Risiko for forsinket/tiltagende PTSD symptomscore i relation til hyppighed eller sværhedsgrad af en posttraumatisk hændelse i opfølgingsperioden. Justeret OR med 95% CI.

Reference	Population	Måling af traume	Eksponeringskontrast	OR	95% CI	Justering ¹
Lowe 2014	Beboere	Telefoninterview, 20 spørgsmål om traumer gennem livet	Antal traumatiske hændelser 2 år efter baselineinterview	1,69	1,43-1,99	Justering i for år siden begivenheder
Bryant 2015	Tilskadekomne patienter	Selvrapport (<i>Recent lifeevent questionnaire</i>)	Traumatiske eller stressende livsbegivenheder sidste 12 måneder under opfølgningen	1,55	1,31-1,84	5 (kun bivariante signifikante inkluderet)
			Traumatiske eller stressende	1,05	0,90-1,11	5 (kun bivariante)

			livsbegivenheder sidste 24 måneder under opfølgningen			signifikante inkluderet)
Maslow 2015	9/11 Redning-, genopretnings- og oprydningsarbejdere	Telefoninterview, ad hoc- spørgeskema om 7 traumatiske eksponeringer	Tab af job på grund af 11. september, ja / nej	7,77	5,15- 11,72	4
Feder 2016	World Trade Center, Politi	Webbaseret undersøgelse af livsstressorer ved opfølgning	antal af 3 yderligere livsstressorer siden 9/11	1,42	1,09- 1,86	Justering?
	World Trade Center, andre faggrupper	Webbaseret undersøgelse af livsstressorer ved opfølgning	Antal af 3 yderligere livsstressorer siden 9/11	1,23	1,03- 1,45	Justering?
Polusny 2017	National Guard soldater	<i>Deployment risk and resilience Inventory</i>	Stressende livsbegivenheder efter udsendelse	1,44	1,05- 1,96	Justering?

¹Antal determinanter der er justeret for via analyse eller design fra følgende liste af 6 på forhånd udvalgte kategorier af potentielle confoundere: køn, alder, socioøkonomisk position, tidligere mental sundhed, tidligere somatisk sundhed, overgreb som barn.

Diskussion

Analyserne af PTSD symptomforløb viser, at der i en given population forekommer meget forskellige forløb efter en eller flere traumatiske begivenheder, hvilket også beskrevet i tidligere systematiske reviews (33, 68, 103). Det typiske forløb er ikke todelt med en gruppe, der er relativt upåvirkede og en anden med initialt høj forekomst af PTSD symptomer, der aftager med tiden. De typiske forløb omfatter også en gruppe med stabilt høje symptomniveauer (kronisk/høj stabil) og en gruppe med forsinket/tiltagende symptomer i måneder til år efter traumatet – og undertiden ses svigende symptomforløb.

I 13 af de 42 undersøgelsespopulationer resulterede analysen af symptomforløb ikke i påvisning af et forsinket/tiltagende PTSD symptomforløb, der er kendetegnet ved et stigende niveau af symptomer over tid, som måske/måske ikke når et plateau på et højt niveau under opfølgningen. Der kan være flere grunde til, at den statistiske analyse ikke påviser et sådant forløb, selvom det rent faktisk forekommer i populationen. For det første kan populationen være for lille til at detektere et sjældnere symptomforløb (103): andelen af studier med mindre end 500 deltagere var 46 % i undersøgelser uden forsinkede symptomforløb og 31 % i studier med forsinkede symptomforløb). For det andet kan opfølgningsperioden være for kort: den gennemsnitlige varighed af opfølgning var 66,7 måneder i undersøgelser, som ikke viste forsinkede symptomforløb og 105,5 måneder i undersøgelser, der gjorde. For det tredje kan kontekstuelle faktorer påvirke rapportering af PTSD-symptomer - for eksempel kan militærpersonale og fagfolk være tilbageholdende med at anerkende og rapportere PTSD-symptomer, fordi det kan være uforeneligt med arbejdsklimaet, med mestring af arbejdsopgaverne og med fastholdelse af jobbet: størstedelen af undersøgelserne, der detekterede forsinkede symptomforløb, vedrørte militærpersonale og andre faggrupper (75 % mod 24 %). Endelig kan der være et differentielt frafald under opfølgningen, fordi personer, der oplever forværrede PTSD-symptomer, kan være mindre tilbøjelige til at deltage i de senere opfølgingsvurderinger. Der blev dog ikke fundet nogen større forskel i frafaldet i studier med og uden forsinkede symptomforløb (67 % versus 63 %), men mange undersøgelser leverede ikke data om omfanget af frafald (39 % og henholdsvis 23 %). Sammenfattende giver den tredjedel af forløbsanalyserne, der ikke demonstrerer forsinkede symptomforløb, ikke stærke holdepunkter for, at forsinket PTSD uden brosymptomer ikke kan forekomme.

I 29 af de 42 undersøgelsespopulationer blev der faktisk påvist forsinkede/tiltagende PTSD symptomforløb. At PTSD symptomscore for denne gruppe stiger med tiden er en konsekvens af den analytiske metode, og er således et datadrevet og forventeligt fund. Ét spørgsmål af interesse i denne udredning er imidlertid, om forsinket PTSD i nogle tilfælde opstår uden *subthreshold* PTSD, der forbinder (bygger bro mellem) den traumatiske eksponering og den kliniske PTSD diagnose. Her viser data konsistent, at personer på vej til at udvikle forsinket PTSD i gennemsnit har forhøjede symptomniveauer allerede i løbet af det første år efter de traumatiske hændelser. Der er dog flere begrænsninger, som man skal være opmærksom på. For det første er variationen i de tidsspecifikke PTSD-symptomniveauer på tværs af undersøgelsespopulationerne ganske store, og kvantitative data om variation inden for det enkelte studie er kun rapporteret i få undersøgelser (69, 82, 104, 105). Derfor er en formaliseret metaanalyse ikke mulig. For det andet, skønt det gennemsnitlige niveau af PTSD-symptomer er væsentligt forhøjet i løbet af det første år efter den eller de traumatiske hændelser hos personer med forsinkede/tiltagende symptomer, kan der stadig være nogle (sandsynligvis få) med et stumpt symptomforløb, der er skjult i hele gruppen af personer med et forsinket symptomforløb. For det tredje, studier med kort opfølgningsperiode er ikke informative om forekomsten af forsinket PTSD med et langt interval uden symptomer. Ikke desto mindre fandtes i 14 populationer, der blev fulgt i mere end 5 år, væsentligt forhøjede PTSD symptomniveauer i de første år i gruppen med forsinket/tiltagende symptomforløb. For det fjerde må det erkendes, at ikke alle personer med forsinkede/tiltagende PTSD symptomforløb nødvendigvis udvikler den fulde klinisk konstaterede PTSD tilstand. Disse personer kan have et symptomforløb, der afviger fra gennemsnittet. For det femte kan stressfulde livsbegivenheder i opfølgningsperioden være væsentlige determinanter for forsinket PTSD (54), og det tages der ikke højde for i forløbsanalyserne. Hvis stressende livsbegivenheder under opfølgningen er vigtige, vil manglende redegørelse for disse formentlig mindske chancerne for at opdage forsinket PTSD uden brosymptomer.

Endelig er det usikkert om 25-30% flere eller mere udtalte PTSD symptomer – som det gennemsnitligt ses de første 1-2 år blandt personer med forsinket/stigende PTSD symptomer i sammenligning med personer med stabilt lave PTSD symptomer - er af klinisk relevans med hensyn til social og erhvervsmæssig funktion og behov for lægehjælp. På den anden side kan påtrængende og plagsomme mindelser, undgåelsesadfærd og øget vagtsomhed være tidlige tegn på forsinket PTSD, der kan hjælpe klinikerer med at etablere en sammenhæng mellem en nuværende lidelse og tidligere eksponering for traumatiske hændelser [se f.eks. (32)]. Imidlertid kan symptomer uden indvirkning på den sociale funktion være vanskelige at huske korrekt år senere og de kan ændres af kontekstuelle faktorer med relation til erstatningskrav (106).

Symptomforløbsstudier med lang opfølgning op til 14 år efter traumet indikerer, at det gennemsnitlige tidsrum mellem de traumatiske begivenheder og debut af forsinket PTSD kan være mindst 3-10 år, men der foreligger i disse studier ikke en klinisk PTSD diagnose, og der er ikke taget højde for stressorer og andre traumatiske hændelser i opfølgningsperioden.

Symptomforløbsdata tyder på, at PTSD-symptomerne blandt personer med et forsinket forløb stiger tiltager langsommere blandt militært personel, men data tillader ikke en nærmere statistisk evaluering af usikkerheden. Vi kan heller ikke vurdere, hvordan behandling i den indledende fase, for eksempel *debriefing*, påvirker symptomforløbene. På den anden side kan militærpersonale og til en vis grad også andre erhvervsgrupper som brandmænd og redningspersonale have tendens til at ignorere eller undertrykke rapportering af symptomer, fordi psykiatrisk sygdom er uforenelig med fortsat tjeneste.

Der er gode holdepunkter for, at traumets sværhedsgrad er en risikofaktor for PTSD generelt, men den epidemiologiske evidens, hvad angår forsinket PTSD, er modstridende. Nogle store prospektive studier støtter hypotesen, men eksponeringsvurderinger baseret på selvrapporterede data medfører risiko for bias, og andre undersøgelser støtter ikke hypotesen. Ydermere er der store forskelle på, hvordan sværhedsgraden af traumatiske hændelser er målt i de forskellige undersøgelser, hvilket også begrænser mulighederne for at drage generelle konklusioner. Et andet spørgsmål er, om traume eksponeringen er forskellig ved hurtigt indsættende og forsinket PTSD. I en retrospektiv undersøgelse af britiske veteraner var personer med forsinket PTSD blevet udsendt til flere krigszoner end dem med hurtigt indsættende PTSD. Det kan dog skyldes, at den første gruppe med færre initiale symptomer var i stand til at fortsætte i tjenesten gennem længere tid. Når der blev taget højde herfor, blev der i dette studie ikke fundet forskel i traumatisk eksponering mellem tidlig og forsinket PTSD (9).

Evidensen for, at stressende livsbegivenheder i perioden efter de primære traumatiske hændelser øger risikoen for forsinket PTSD, er stadig begrænsede, men en sådan sammenhæng synes plausibel. I en retrospektiv evaluering havde veteraner med forsinket PTSD en væsentligt højere eksponering for alvorlige stressfaktorer (såsom parforholdsproblemer, dårligt personligt helbred, nærtståendes død, kriminalitet, firing) i året før PTSD begyndte i sammenligning med den tilsvarende periode blandt veteraner med et fysisk handicap (9).

Konklusion

Flere store epidemiologiske undersøgelser af populationer udsat for traumer med prospektiv indsamling af data om symptomer giver konsistente holdepunkter for, at personer på vej til at udvikle forsinket PTSD i gennemsnit har ca. 25-30% flere og/eller mere udtalte PTSD symptomer i de første måneder efter traumet i sammenligning med personer med et stabilt symptomforløb på et lavt niveau. Det gælder både militært personel, andre faggrupper og civile og er ikke begrænset til studier med kort opfølgning. Disse fund udelukker dog ikke, at få personer uden PTSD symptomer i forsinkelsesintervallet er skjult i de gennemsnitlige og typiske symptomforløb. Forløbsanalyserne indikerer, at forsinkelsesintervallet kan være op til mindst 10 år men tager ikke højde for potential confounding, herunder stressorer under opfølgningen. Resultater vedrørende betydningen for symptomforløbet af traumets sværhedsgrad og stressende livsbegivenheder efter udsættelsen for traumer er sparsomme og delvist modstridende.

Yderligere afklaring vil forudsætte undersøgelser, der specifikt er designet til at belyse disse problemstillinger.

NEUROBIOLOGISK EVIDENS

Neurobiologiske modeller for PTSD kan give indsigt i den gradvise stigning i PTSD-symptomer over tid, som karakteriserer forsinket PTSD (også benævnt PTSD med forsinket ekspression). Dette kapitel er baseret på et *scoping review* af undersøgelser, der vedrører neurobiologiske fund af relevans for forløbet ved forsinket PTSD (Smid G et al, indsendt til publikation). En systematisk litteratursøgning udført i december 2020 i PsycINFO; Ovid Medline ALL, Ovid Evidence Based Medicine Reviews og Embase resulterede i 5.659 poster efter fjernelse af dubletter. Artiklerne var relevante, hvis de var (1) om traume og PTSD (2) om forsinket indtræden (3) om neurobiologi og (4) om årsagsmekanismer eller risikofaktorer. Ved hjælp af trinvis automatiseret søgeords screening af titler og abstracts efterfulgt af manuel screening af 438 poster, blev 60 relevante artikler valgt til vurdering af den fulde tekst. Af disse blev 38 artikler inkluderet i den kvalitative vurdering. De valgte artikler kan opdeles i humane studier (n = 22), dyreforsøg (n=4) og *reviews* (n=12). De inkluderede studier rapporterer om tre typer neurobiologiske mekanismer, neurale, neuroendokrine og neuroinflammatoriske. De følgende afsnit opsummerer resultaterne for hver af disse typer af mekanismer såvel som betydningen af adfærdsmæssige og kontekstuelle forhold.

Neurale mekanismer

Undersøgelser af neurale mekanismer ved PTSD har fokuseret på at identificere hjernestrukturer involveret i frygtindlæring og modellering af strukturelle og funktionelle egenskaber, der ligger til grund for PTSD-symptomer, debut og forløb.

Neurokredsløbet for frygt

Dyreforsøg har identificeret amygdala, den mediale præfrontale cortex (PFC) og hippocampus som de vigtigste anatomiske strukturer involveret i erhvervelse, regulering og eliminering af betinget frygt (107). *Amygdala*. Den bedst dokumenterede funktionelle abnormitet i humane PTSD-undersøgelser er øget amygdala-respons på følelsesmæssige stimuli, som kan være traumespecifikke eller uspecifikke. En hyperaktiv amygdala er forbundet med øget frygt og *hyperarousal* hos patienter med PTSD (108). Konsolidering af frygtkonditionering har vist sig at være medieret af epigenetiske ændringer i amygdala (109). I en undersøgelse af sunde traume eksponerede ambulancearbejdere blev der fundet øget volumen af venstre amygdala. Volumen af venstre amygdala var korreleret positivt med lave morgen- spytkortisolkoncentrationer(110), hvilket antyder amygdala-involvering i sensibiliserede neuroendokrine reaktioner (se nedenfor).

Hippocampus. Inspireret af evidens fra dyreforsøg, der viser, hvordan stressorer kan have en destruktiv virkning på hippocampus (en hjernestruktur, der er kritisk for læring og hukommelse), har humane studier ofte fundet reduceret hippocampus volumen hos patienter med PTSD (108). Det er foreslået, at en abnorm hippocampus kan mediere en PTSD-relateret manglende forståelse af sikre sammenhænge og kontekstuel hukommelse (108). Faktisk har epigenetiske ændringer i hippocampus vist sig at være specifikt involveret i mediering af kontekstuel frygtindlæring (109). Hos udsendte soldater blev reduktion af hippocampus volumen i tiden fra før til efter udsendelse fundet at være relateret til samtidige stigninger i PTSD-symptomer, mens lavt hippocampus volumen forud for udsendelsen ikke var relateret til PTSD-symptomer (111). Sidstnævnte er ikke i modstrid med tidligere resultater baseret på tvillingestudier, der tyder på, at mindre volumen af hippocampus er en disponerende risikofaktor for PTSD (110, 107). Sandsynligvis er virkningerne af disponerende og erhvervede neurale abnormiteter indbyrdes forbundne, således at reduceret volumen af hippocampus kan prædisponere for PTSD, men samtidig kan udvikling af PTSD forårsage et sekundært tab af hippocampus volumen over tid (107).

Dyreforskning vedrørende involvering af hippocampus i frygtindlæring har vist, at konsolidering af frygthukommelse kan påvises 24 timer efter træning, mens konsolidering af fjernhukommelse bliver tydelig mindst 7 dage efter træning, når hukommelsen lagret i hippocampus er integreret med vedligeholdelse i cortex (109). I dyremodeller for PTSD baseret på frygtkonditionering ved udsættelse for chok har det vist sig, at sensitivering for frygt ved udsættelse for et nyt auditiv signal stiger med tiden efter chok eksponering (109).

En undersøgelse af rotter udsat for neddykning under vand og fornyet eksponering en uge senere demonstrerede virkningen af traume påmindelser i både hippocampus og amygdala (112). Mens eksponering for undervandstraumer resulterede i forøget lokal feedback aktivitet i hippocampus, resulterede eksponering for traume påmindelsen i en yderligere stigning i lokal aktivitet (112).

Prefrontal cortex. Det har vist sig, at PFC har unormal funktion og struktur hos PTSD patienter, især er de mediale dele af PFC relateret til patienters nedsatte evne til følelsesmæssig regulering (108). Undersøgelser af neurale forbindelser (*connectivity*) har vist nedsat forbindelse mellem amygdala og/eller hippocampus og frontallappen, hvilket kan bidrage til de vanskeligheder, som patienter med PTSD har med at integrere kognitiv kontrol med det følelsesmæssige neurale system (108). Unormal struktur af amygdala med kraftigere respons på negative følelsesmæssige stimuli kan være prædisponerende neurale anomalier, der øger sandsynligheden for at udvikle PTSD efter udsættelse for traume (108). Reduceret volumen af mediale PFC-strukturer kan føre til sårbarhed i forhold til udvikling af PTSD (108).

Neurale netværksmodeller

Ifølge neurale netværksmodeller af PTSD bliver strukturen af de neurale netværk, der er involveret i behandlingen af traumatiske erindringer, gradvist ændret ved gentagelse af disse erindringer gennem iterativ læring, *top-down aktivering* og *pruning* (beskæring af neurale forbindelser) (113). Noradrenerge neuroner spiller en central rolle for dysfunktionel regulering af hukommelsen og bidrager til udvikling af påtrængende traumatiske erindringer ved PTSD (113). Modifikation af neurale netværk har en sekundær effekt på *kindling* i hippocampus, der yderligere påvirker individets følsomhed over for stressfaktorer (113). Frygtnetværksmodellen antager, at hvert nyt traume aktiverer den samme hukommelsesstruktur, da forskellige traumatiske oplevelser deler vigtige elementer (107). Med hver ny traumatisk begivenhed styrkes forbindelserne i det nye frygtnetværk. Med flere traumatiske begivenheder vil netværket indeholde modstridende oplysninger fra forskellige begivenheder. Derfor svækkes hukommelsen for specifikke traumer ved stigende traumatisk belastning efterfulgt af plagsomme erindringer (107). En person udsat for sekventielle traumer og som har udviklet PTSD efter en bestemt traumatisk begivenhed, kan udvikle påtrængende og belastende erindringer om tidligere traumatiske begivenheder, som ikke førhen har ført til symptomer. På grund af *pruning* forekommer uhensigtsmæssige fusioner af hukommelsesnetværk, der forklarer, hvordan en bestemt traumatisk begivenhed kan fungere som *trigger* af tidligere traumatiske erindringer (113). Triggere af påtrængende traumatiske erindringer bliver mere og mere subtile og generaliserede (113).

Neuroendokrine mekanismer

Neuroendokrine mekanismer involverer både neurale og endokrine (hormonelle) komponenter. To vigtige neuroendokrine systemer er involveret i stressresponsen. Det ene er det autonome nervesystem og det andet er hypotalamus-hypofyse-binyrebark aksens (HPA).

Det autonome nervesystem

Det autonome nervesystems reaktion på eksponering for stressorer involverer aktivering af neuroner i den største noradrenerge kerne i hjernen [*locus coeruleus* (LC)], som er involveret i regulering af *arousal* og autonom aktivitet, hvilket via sympatiske nervebaner fører til frigivelse af adrenalin fra binyremarven. Autonom aktivering er en risikofaktor, der prædikerer forløbet af PTSD (114). Nedsat aktivitet af det parasympatiske nervesystem i kombination med øget aktivitet af det sympatiske nervesystem er blevet observeret ved PTSD (115). Hos akut traumatiserede patienter prædikerede et højt niveau af noradrenalin i urinen PTSD efter 4 måneder og visse biomarkører for aktivitet i det autonome nervesystem (talje-til-hofte ratio og systolisk blodtryk) var relateret til udvikling af PTSD 4 og 12 måneder efter traumet (116). Gamma-aminosmørsyre (GABA) er omvendt relateret til intensitet og varighed af det centrale hyperadrenerge respons på tidspunkter med høj stresspåvirkning. Hos indlagte patienter med traumer prædikerede et lavere GABA-niveau ved baseline PTSD 12 måneder senere. Blandt ofre uden PTSD efter 6 uger udviklede 80% af personer med lave GABA-niveauer forsinket PTSD (117). Unge mennesker, der blev udsat for et bombeangreb, og som havde lave niveauer af sympatisk aktivitet under Triers Sociale Stress Test forud for angrebet, havde kun forhøjet risiko for at udvikle PTSD symptomer efter samtidig høj eksponering for mediedækning af angrebet (118). Disse resultater antyder, at udsættelse for yderligere stressorer kan være nødvendig for at udløse PTSD hos personer med lav sårbarhed for PTSD.

HPA-aksen

Ved udsættelse for stressorer aktiveres nerveceller i hypotalamus, som starter en kædereaktion, hvorved binyrebarken frigiver hormonet kortisol. Eksponering for kraftige følelsesmæssige stressfaktorer medfører sensitisering af HPA-aksen (øget følsomhed for nye stressorer). I nogle undersøgelser med akutte immunstressorer ser sensitisering af HPA-aksen ud til at udvikle sig over tid, men de fleste undersøgelser finder en stærk initial sensitisering, der gradvist falder i løbet af de efterfølgende dage (119). Kryds-sensitisering over for andre stressfaktorer ses især efter korterevarende (5-15 min) nye udfordrende stressfaktorer (119). Sensitisering af HPA-aksen kan forklare, hvorfor personer med PTSD reagerer usædvanligt kraftigt på stressorer med overdrevne adfærdsmæssige og biologiske reaktioner (120). En undersøgelse af traume eksponerede ambulancearbejdere fandt nedsat suppression af spyt kortisol i dexamethason-suppressions testen som tegn på øget HPA akse aktivitet og volumen af amygdala korrelerer positivt med lav morgen spyt kortisol (110). Disse fund tyder på, at asymptomatiske, traume eksponerede personer udvikler neurobiologiske reaktioner svarende til dem, som man ser hos patienter med PTSD. Det er imidlertid uklart, om og hvordan tidligere traume eksponering påvirker tidspunktet for PTSD-symptomer, når de udsættes for efterfølgende traumatiske hændelser. Adfærdsmæssig sensitisering er undersøgt i dyreforsøg og ses især efter tilføjelse af en ny korterevarende stressor. Sensitisering af adfærd ser ud til at vare længere end sensitisering af HPA-aksen, hvilket antyder, at der kan være langsigtede latente virkninger af den oprindelige eksponering (119).

Nye genetiske og epigenetiske fund relateret til PTSD-risiko versus modstandsdygtighed har fokuseret på modulatorer af HPA-aksen før og efter traumer (121, 122).

Neuroinflammatoriske mekanismer

Der er tiltagende evidens for, at cytokiner understøtter processer, der er involveret i patogenesen af PTSD såsom læring og hukommelse. Høje niveauer af proinflammatoriske cytokiner forbundet med traumer, betændelse og alvorlig psykologisk stress har vist sig at udøve direkte skadelige virkninger på hukommelsesfunktionen og den neurale plasticitet. Undersøgelser af overlevende med traumatisk hjerneskade (TBI) har givet yderligere indsigt i PTSD-progression over tid. Disse fund illustrerer kaskaden af neurobiologiske ændringer, der ligger til grund for progressiv symptomudvikling efter et traume.

Immunaktivering

Der er blevet foreslået forskellige molekylære mekanismer, der kan ligge til grund for immunaktivering efter eksponering for psykologiske traumer (123, 124). F.eks. viste en undersøgelse af patienter indlagt med stumpt brysttraume, at en nøgle mediator for systemisk inflammation prædikerede PTSD efter 6 måneder, herunder PTSD med forsinket indtræden (125). Hos soldater, der rapporterede høj eksponering for kampstress, var både høj T-celle-cytokinproduktion forbundet med tiltagende PTSD-symptomer som reaktion på stressende livsbegivenheder efter udsendelse. I udsatte soldater med lav kampstress såvel som hos dem med lav cytokinproduktion var stressende livsbegivenheder efter udsendelse ikke forbundet med tiltagende PTSD-symptomer. Disse data antyder, at kraftig eksponering for kampstress ikke i sig selv fører til øget følsomhed over for senere stressende livsbegivenheder, men forudsætter samtidig immunaktivering. Omvendt er immunaktivering heller ikke i sig selv tilstrækkelig til at medføre øget reaktivitet overfor stressende livsbegivenheder (126).

Øget reaktivitet af immunsystemet kan forårsage ændringer i struktur og funktion af hjerneregioner som amygdala, hippocampus og PFC gennem ændringer i niveauet af serotonin- og kynurenin-metabolitter og via direkte neurotoksiske virkninger af cytokiner (115). Neurotoksisk cytokin signalering kan forekomme i forbindelse med produktion af *reactive oxygen species* (ROS). En undersøgelse på basis af en dyremodel for PTSD med rovdyrseksponering/psykosocialt stress viste, at proinflammatoriske cytokiner og ROS var forhøjede i amygdala, hippocampus og PFC i rottehjernen, hvilket indikerer øget oxidativt stress niveau og inflammation. Det oxidative stress og inflammations niveau var også forhøjet i binyrer og cirkulerende blod og steg gradvist under stressregimet (127).

Traumatisk hjerneskade

Undersøgelser af overlevende med traumatisk hjerneskade (TBI) viser, at bevidsthedstab og amnesi forbundet med TBI ikke beskytter mod udvikling af PTSD. Blandt 55 deltagere med erindring om den traumatiske begivenhed havde 13 (23%) PTSD, mens kun 4 (6%) af de 65 deltagere uden erindring om den traumatiske begivenhed udviklede PTSD (128). I en undersøgelse af TBI-patienter var der ikke forskel på varigheden af posttraumatisk amnesi mellem patienter med akut henholdsvis forsinket PTSD (128). I et prospektiv kohortestudie af patienter med traumatisk skade var mildere TBI-patienter mere tilbøjelige til at udvikle PTSD 3 måneder efter skaden end patienter uden TBI. Der blev ikke fundet nogen sammenhæng mellem varigheden af amnesi PTSD-symptomer, men længere amnesi var forbundet med

mindre alvorlige påtrængende erindringer ved baseline (129). Fravær af tidlige påtrængende erindringer kan være forbundet med øget sandsynlighed for forsinket PTSD. I samme kohorte prædikterede initiale PTSD-sværhedsgrad, forekomst af mild TBI og indlæggelsens varighed sværhedsgraden af PTSD efter 24 måneder blandt patienter uden PTSD efter 3 måneder (129).

Hos soldater, der blev udsendt til Afghanistan, viste det sig, at TBI var forbundet med ændringer i frygtindlæring (130). Forekomst af flere TBI inden for en 2-3-årig periode forværede betinget frygt, og et højt niveau af indlært frygt bidrog til risikoen for PTSD efter TBI. Hos veteraner, der var blevet udsendt til Irak eller Afghanistan, og som ikke havde PTSD, depression eller følger efter hjernerystelse de første 2 måneder efter hjemkomst, prædikterede polymorfier i bestemte gener PTSD efter et år, - nemlig polymorfier i de gener, der koder for to proteiner relateret til neuronal genopretning [myelin basisk protein (MBP) og hjerneafledt neurotrofisk faktor (BDNF)]. MBP og BDNF kan i kombination beskytte mod skader efter TBI og kan fremme genopretning efter en hjerneskade (131).

Udover traumatisk hjerneskade kan eksponering for skadelige stoffer ledsage et psykologisk traume og spille en rolle for udvikling af forsinket PTSD. Et eksempel er profylaktisk behandling med cholinesterasehæmmere som beskyttelse af soldater truet af kemisk krigsførelse (132).

Adfærdsmæssige og kontekstuelle mekanismer

Følgesygdomme

Mentale og somatiske lidelser kan muligvis påvirke debut og forløb af PTSD.

Systemisk dysregulering. Baseret på prospektive undersøgelser, der viser, at biologiske afvigelser er til stede forud for udvikling af det fulde symptombillede, er PTSD blevet forstået som en systemisk lidelse karakteriseret ved metabolisk og immunologisk dysregulering, der afspejles i øget forekomst af kardiovaskulær og autoimmun sygdom (133). Det er forslået, at PTSD udvikles gennem flere trin (133), hvor de indledende faser er kendetegnet ved (1) asymptomatisk nedregulering af glucocorticoid-receptorfølsomhed og øget amygdala-reaktivitet; (2) symptomer på mild angst og stress, inflammatorisk cytokinaktivering og nedsat respons-hæmning i de frontale kognitive systemer; og (3) hæmmet adfærd og funktion, øget fysiologisk reaktivitet over for traumerelaterede stimuli og tendens til at fare sammen og langvarig autonom aktivitet ved provokation. Selvom en række biomarkører forbundet med risiko for PTSD og progression af symptomer er identificeret indenfor forskellige biologiske domæner, indebærer en trinvis udvikling, at specifikke biomarkører, som er relevante på ét tidspunkt - f.eks. øget hjertefrekvens umiddelbart efter traume eksponering – ikke nødvendigvis er det på et andet tidspunkt (121). Alvorligheden af den traumatiske eksponering kan være afgørende for udvikling af systemisk komorbiditet. I en prospektiv undersøgelse af kampsoldater og krigsfanger (134), var tidligere krigsfanger næsten tre gange mere tilbøjelige til at udvikle metabolisk syndrom end kampeksponerede kontroller; blodniveauer af CRP (et akutfase protein) var unormalt høje i en stor procentdel af de tidligere krigsfanger og var relateret til niveauet af fysiske og psykiske stressfaktorer, der blev oplevet under fangenskab. Kroniske og forsinkede PTSD symptomforløb var forbundet med forhøjede CRP-niveauer og metabolisk syndrom (134).

Dissociation. Peritraumatisk dissociation (oplevelse af depersonalisering og fornemmelse af uvirkelighed) i relation til eksponering for en traumatisk begivenhed, kan muligvis prædiktere forløbet af PTSD (114),

men har vist sig at være mindre udtalt ved forsinket PTSD sammenlignet med tidligt udviklet PTSD (9, 111). Dissociativ amnesi (fornemmelse af tidstab) kan forekomme efter udsættelse for traumer og kan optræde før symptomdebut ved forsinket PTSD (135). I en stor tværsnitsundersøgelse af dissociative symptomer og PTSD(136) var depersonalisering og derealisering forbundet med symptomer på genoplevelse af traumet.

Depression. Depression kan udløses af stresspåvirkninger og forekommer sammen med PTSD, og PTSD og depression har flere symptomer til fælles. Sensitisering i relation til depressive tilstande er beskrevet, idet betydningen af eksterne stressorer ved tilbagevendende episoder af depression gradvist kan blive mindre og mindre (120). Sensitisering og *kindling* er i stort omfang undersøgt i forbindelse med PTSD og en række andre psykiatriske lidelser og understreger fælles ætiologiske mekanismer, især i forhold til depressive lidelser.

Alzheimers sygdom. En kasuistisk meddelelse beskriver en veteran fra 2. verdenskrig, der efter adskillige årtier uden symptomer og med vellykket tilpasning til traumatiske erindringer udviklede Alzheimers sygdom, hvor det hermed forbundne kognitive autonomitab førte til udvikling af forsinket PTSD (137). Dyreforsøg har vist hvorledes stressbiologiske mekanismer kan interagere med neurodegenerativ sygdom resulterende i komorbiditet, herunder PTSD, senere i livet. I en musemodel af Alzheimers sygdom (138) var traumatisk eksponering forbundet med øget koncentration af beta-amyloid i cerebrospinalvæske både efter 1-2 måneder og efter 6-12 måneder. Øgede beta-amyloid niveauer kan ikke alene fremskynde udvikling af Alzheimers sygdom, men kan også medføre ændring i adfærd og regulering af kortikosteroider og dermed måske resultere i en højere forekomst af PTSD (138).

Andre adfærdsmæssige og polygene risikofaktorer. I en stor, prospektiv opfølgingsundersøgelse af traumatisk eksponerede i forbindelse med terror angrebet mod World Trade Center i 2001, kortlagde man et polygenisk risikoscore baseret på genetiske varianter, der vides at bidrage til psykopatologi (139). Polygenetiske risikoscores med relation til genoplevelse, generaliseret angst og skizofreni prædikterede et mere alvorligt PTSD symptomforløb med tiltagende kroniske symptomer gennem 17 år, og det polygeniske risikoscore for depression prædikterede PTSD. I en undersøgelse af kvinder, der deltog i det amerikanske *Nurses' Health Study* så man på sammenhængen mellem TV tidsforbrug og PTSD-symptomer efter udsættelse for traumer (140). Blandt kvinder, der udviklede PTSD under opfølgningen, var der en signifikant stejlere stigning i TV tidsforbrug før der opstod PTSD-symptomer sammenlignet med kvinder, der ikke udviklede PTSD-symptomer efter traumeeksponering. TV-forbrug efter traumeeksponering kan derfor være en markør for sårbarhed for udvikling af PTSD, men kan også være en konsekvens af at have PTSD.

Afsluttende bemærkninger

Neurobiologiske mekanismer, der ligger til grund for PTSD symptomer, debut og forløb er heterogene, da de involverer flere sammenkoblede systemer. Undersøgelser af hvert af disse underliggende systemer understøtter deres involvering i forsinkede reaktioner og/eller kapacitet til tidsafhængig øgning af systemets reaktivitet. Neurale mekanismer involverer neurokredsløbet, der ligger til grund for frygtkonditionering. Dette omfatter primært hippocampus, amygdala og den præfrontale cortex. Et aspekt af frygtkonditionering med særlig relevans for forsinket PTSD er den kognitive revaluering af både den ubetingede stimulus (dvs. selve den traumatiske begivenhed) og det betingede respons (dvs. individets efterfølgende reaktioner) (141). Revalueringer hos personer, der har tendens til at (1) være opmærksomme på de traumatiske aspekter af hændelser, (2) selektivt fokusere på styrken af deres frygtreaktioner og (3) overvurdere sværhedsgraden af deres frygtreaktioner, kan øge sandsynligheden for

gradvis PTSD-symptomprogression (141). En forøgelse af symptomernes sværhedsgrad over tid kan skyldes mangelfuld undertrykkelse af hukommelsesprocesser, hvilket afspejler utilstrækkelig præfrontal kontrol over hippocampus og andre hukommelsesrelaterede hjerneområder (141). Undersøgelser i både mennesker og dyremodeller viser konsistent tidsafhængigt øget aktivitet i neurokredsløbet med relation til frygt. Neurale netværksmodeller peger på betydningen af iterativ læring, *pruning* (beskæring) og *top-down* koordinering for generalisering af frygtresponset og for progressiv symptomudvikling af PTSD-tilstanden. Neuroendokrine mekanismer omfatter det autonome nervesystem og HPA-aksen, som begge aktiveres og sensibiliseres ved udsættelse for stress. Neuroinflammatoriske mekanismer involverer immunaktivering i relation til eksponering for svære psykologiske traumer eller følger efter traumatisk hjerneskade, hvor interaktion mellem immunsystemet og det endokrine system samt neurotoksisk betinget ekstraordinær aktivitet i immunsystemet, kan bidrage til langvarige og forsinkede neuroinflammatoriske reaktioner. Endelig omhandler adfærdsmæssige og kontekstuelle mekanismer betydningen af mellemliggende stressfaktorer, multiple traumatiske eksponeringer og mental og somatisk komorbiditet for forsinkede manifestationer af tidligere traumatisk eksponering.

Afgørende begreber baseret på studier af neurobiologiske mekanismer ved forsinket PTSD omfatter sensitisering, *kindling* og generalisering. Eksponering for traumatiske stressfaktorer kan øge den enkeltes reaktivitet over for efterfølgende stressfaktorer, en proces, der er blevet betegnet stress sensitisering. Den progressive udvikling af symptomer på PTSD efter eksponering for traumatiske hændelser kan være baseret på enten neural, neuroendokrin eller neuroinflammatorisk sensitisering over for stressorer eller kombinationer af disse mekanismer. Heterogenitet i sensitiserings-mekanismer kan ligge til grund for forskelle med hensyn til varigheden af den prodromale fase og tilstedeværelsen af prodromale symptomer.

Sensitisering og *kindling* kan begge være forbundet med PTSD. Sensitisering henviser til eksternt betingede reaktioner (f.eks. genoplevelse af traumatiske hændelser) som efterfølgende induceres af en lignende stressfaktor, mens *kindling* henviser til reaktioner, der forekommer spontant uden en åbenlys specifik stressor. *Kindling* kan følge efter sensitisering, når reaktioner udløses af successivt mindre alvorlige stressfaktorer over tid og til sidst optræder spontant. Endelig fører generalisering, der kan skyldes *pruning* (beskæring) inden for neurale netværk, til øget reaktivitet over for stadig mindre specifikke kontekstuelle signaler og krydsfølsomhed over for andre stressfaktorer.

Virkninger af traumatiske eksponeringer, der optræder med langvarig forsinkelse, involverer sandsynligvis adfærdsmæssige og kontekstuelle mekanismer. Eksponering for specifikke stressende livsbegivenheder, der ligner den tidligere traumatiske begivenhed, kan udløse specifikke erindringer, der initierer en kaskade af neurobiologiske reaktioner, der er karakteristiske for PTSD. Betydningen af gentagne eksponeringer for stressorer og kontekstuelle påmindelser er demonstreret i flere humane studier og i dyreforsøg.

Opmærksomheden henledes på forskellige metodologiske begrænsninger i den foreliggende forskning på området, herunder i nogle tilfælde små stikprøvestørrelser, potentiel bias relateret til selvrapporterede data, undertiden retrospektiv rapportering og begrænset varighed af opfølgingsundersøgelser. Der er mangel på prospektive opfølgingsundersøgelser, der undersøger virkningen af intervenserende stressfaktorer på forsinket PTSD-indtræden over længere tidsperioder. En kvantitativ syntese er ikke

mulig på grund af variationer i undersøgelsesmetodologi, den brede vifte af biomarkører og deres dynamiske interaktioner.

Afslutningsvis konkluderes, at forekomst af forsinket PTSD kan skyldes interaktion mellem en række underliggende neurobiologiske mekanismer, der kan påvirke sandsynligheden for manifestation af prodromale symptomer forud for den fuldt udviklede PTSD tilstand. Meget specifikke kontekstuelle påmindelser, stressende livsbegivenheder og sårbarhed forbundet med somatisk eller mental sygdom kan spille en rolle for forværring af PTSD symptomer som følge af tidligere traumatiske eksponeringer.

SAMLET DISKUSSION

Problemet. Det anerkendes bredt af det videnskabelige samfund, at PTSD optræder med mindst et halvt års forsinkelse i forhold til den eller de tilgrundliggende traumatiske hændelser hos et stort mindretal (3-5). Hvorvidt der slet ikke forekommer symptomer på PTSD i perioden mellem den traumatiske hændelse og tidspunktet for PTSD diagnosen eller om der forekommer symptomer i et vist omfang uden, at alle diagnostiske kriterier er opfyldt (i denne rapport benævnt *subthreshold PTSD*) er et væsentligt spørgsmål i denne rapport. Svaret kan virke mindre vigtigt i klinisk praksis, medmindre behandlingsmuligheder med dokumenteret effekt på *subthreshold PTSD* er tilgængelige, men det er af afgørende betydning i retsmedicinsk psykiatri og i forbindelse med retssager. Selvom det kan være ligetil at etablere en årsagsforbindelse mellem en traumatisk hændelse og umiddelbare virkninger, kan det være vanskeligt at vurdere årsagsforhold, når effekterne manifesteres op til flere år senere. I mangel af epidemiologiske data, der på en pålidelig måde kvantificerer risikoen for at udvikle PTSD symptombilledet uden reference til specifikke traumatiske eksponeringer, kan muligheden for at spore symptomer tilbage i tiden og herved 'bygge bro' mellem traume og sygdomstilstand være vigtig i forsikringsmedicinske sager. Andre vigtige spørgsmål vedrører varigheden af forsinkelses- intervallet og betydningen af population, traumets sværhedsgrad og stressorer i forsinkelses-intervallet.

Resultaterne. Vores systematiske gennemgang af mere end 30 prospektive undersøgelser med analyse af PTSD-symptomforløb indikerer konsistent, at personer med et forsinket/tiltagende symptomforløb i gennemsnit har et 25-30% højere niveau af PTSD symptomer i det indledende år efter den traumatiske hændelse sammenlignet med personer med et lavt stabilt PTSD symptom niveau. Det fandtes både for militært personel, andre faggrupper og civile, og i ingen af undersøgelserne var symptomniveauet i det første år på niveau med eller lavere blandt personer med et forsinket PTSD forløb i forhold til referencegruppen med et stabilt lavt niveau. Vi ved ikke, om personer med det forsinkede symptomforløb rent faktisk i sidste ende blev klinisk diagnosticeret med PTSD, men resultaterne af symptomforløbsanalyserne understøttes af resultaterne af 12 longitudinelle studier, der alle rapporterede forhøjede PTSD-symptomer i de første måneder hos personer med klinisk eller sandsynlig forsinket PTSD. Disse resultater baseret på prospektive studier er delvist i modstrid med en serie case-rapporter fra de sidste årtier af forrige århundrede, som beskriver PTSD blandt krigsveteraner, der blev diagnosticeret med PTSD op til 40 år efter alvorlige traumatiske hændelser, der formodes at være nødvendige, men ikke tilstrækkelige årsager til PTSD. Men modsætningen er kun tilsyneladende. De befolkningsbaserede undersøgelser har ikke statistisk styrke eller tilstrækkelig lang opfølgning til at vise, om nogle (få) personer overlevede uden symptomer i mange år. Det bemærkes, at alle case-reporter beskriver direkte traumatiske eksponeringer i den absolutte ekstreme ende af livstruende oplevelser, og alle synes at være udløst af nylige livsbegivenheder - ofte med specifikke ligheder med de initiale krigstraumer.

Begrænsninger. Analyserne af symptomforløb giver den mest omfattende viden om PTSD symptomernes tidsforløb, men har også flere begrænsninger. Det var ikke muligt at beregne et samlet estimat for forskelle i symptomforløb mellem personer med forsinkede symptomforløb og referencepopulationen med stabilt lavt symptomniveau på grund af store forskelle mellem populationer, symptomskalaer og latente vækstanalyser, men på trods heraf konvergerer data dog og peger i samme retning.

Ydermere var en statistisk vurdering af den vægtede gennemsnitlige indledende forskel på PTSD-symptomniveauer mellem de forsinkede og stabilt lave PTSD symptomforløb ikke mulig, fordi kun fire studier oplyste konfidensintervaller eller tilsvarende på de gennemsnitlige PTSD sumscores (68, 69, 82,

93). Imidlertid var det forsinkede symptomforløb i hver af disse studier signifikant over det resistente symptomforløb i den indledende fase. Utilstrækkelig statistisk styrke er ikke et problem, men den statistiske usikkerhed på størrelsesforskelle kan ikke beregnes.

Baseline deltagelse og frafald under opfølgningen oversteg 25% i størstedelen af undersøgelserne om symptomforløb, men det er svært at gennemskue, hvordan disse begrænsninger systematisk ville medføre en fejlagtig for stor forskel mellem forsinkede og resistente symptomforløb i den initiale periode. Desuden gav 13 undersøgelser, der rapporterede resultater fra frafaldsanalyser, tilsyneladende ikke anledning til bias af analyser af symptomforløb (72, 76, 79, 82, 84, 88-90, 92, 94, 95, 98, 99).

Analyserne af symptomforløb blev udført i løbet af de sidste to årtier, og alle undersøgelser anvendte data baseret på DSM-IV/DSM-IV-TR-kriterier. Selvom der blev anvendt ikke mindre end otte forskellige instrumenter og symptomscoringalgoritmer til at kvantificere PTSD-symptomer, synes sammenligneligheden på tværs af undersøgelser høj, fordi det samme sæt af 17 specificerede PTSD symptomer var dominerende.

Data om symptomdebut fra retrospektive undersøgelser. For at have så pålidelige og præcise tidstro data som muligt, er vores gennemgang - fraset kasuistikkerne - udelukkende baseret på undersøgelser med systematisk prospektiv registrering af PTSD-symptomer. Ikke desto nævnes her for fuldstændighedens skyld nogle få retrospektive undersøgelser med eksplicit fokus på symptomdebut. Selvom problemer med unøjagtig og fejlagtig genkaldelse af tidligere begivenheder og erfaringer kan overdrives (41), viser andre studier, at kontekstuelle faktorer kan have stor betydning for, hvorledes der rapporteres i spørgeskemaundersøgelser (46, 47), og at selvrapporterede data om eksponering kan være relateret til selv-vurderet helbred, men dog ikke PTSD-symptomer (142). De relevante retrospektive studier inkluderer en tværsnitsundersøgelse af 747 amerikanske krigsveteraner, som gennemgik et klinisk interview, da de i gennemsnit var 60 år gamle (49). Kun tre af 84 veteraner med aktuel PTSD oplevede symptomdebut mere end 6 måneder efter de relevante krigstraumer (0,4%) og ingen havde debut af symptomer senere end efter 6 år. En oplagt og vigtig begrænsning - som anerkendes af forfatterne - er at genkaldelse af eksponering og symptomdebut med 40-50 års forsinkelse er unøjagtig (3, 142, 143). Ikke desto mindre indikerer resultaterne af denne undersøgelse, der udtrykkeligt fokuserer på symptomdebut, at forsinket debut af PTSD uden *subthreshold* symptomer i tiden fra traume til diagnose er sjældent forekommende. Desuden fandt en norsk undersøgelse af overlevende efter katastrofen på en olieplatform i Nordsøen i 1980 en stærk sammenhæng mellem indledende stresssymptomer og vedvarende stresssymptomer 30 år senere, men ingen indikationer af forsinket PTSD uden indledende symptomer (144). Endelig rapporterede en undersøgelse af 142 britiske veteraner, der modtog krigspension på grund af PTSD eller fysisk handicap, at 90% i gruppen med forsinket debut havde PTSD-symptomer 6 måneder efter traumet, og i kun 2 tilfælde kom alle symptomer 'ud af det blå' (9).

Klinisk relevans af *subthreshold* PTSD symptomer. Det vigtigste fund i vores rapport er et i gennemsnit 25-30% højere niveau af PTSD symptomer de første måneder efter traumet blandt personer med forsinket symptomforløb. Det rejser spørgsmålet om en sådan forskel er marginal eller klinisk relevant. Det oftest anvendte spørgeskema i de inkluderede studier er *posttraumatic disorder checklist* (PCL) med 17 spørgsmål svarende til de 17 PTSD-symptomer i DSM-IV symptomklyngerne B-D (145). Respondenterne angiver, hvor meget de har været generet den sidste måned på en skala fra 1 (slet ikke) til 5 (ekstremt), og

derfor er sumscoren for alle 17 spørgsmål en værdi mellem 17 og 85. I de 18 PTSD symptomforløbsundersøgelser, der anvendte PCL skalaen, var den gennemsnitlige score i det første år efter traume 22,4 i den resistente symptomsforløbsgruppe og 41,5 i den forsinkede gruppe. Dette kan jævnføres med en score ≥ 44 eller ≥ 50 , der er foreslået som relevant kriterie for sandsynlig PTSD (145, 146).

Subthreshold PTSD er relateret til større forekomst af depression og selvmordstanker i veteran populationer (55) og andre faggrupper (147). For eksempel fandtes i en koreansk tværsnitsundersøgelse af 45.698 brandmænd en prævalens af PTSD i henhold til DSM-5-kriterier på 2,6% og af *subthreshold* PTSD defineret på basis af 6 forskellige sæt af symptomer på 1,8-18% (148). *Subthreshold* PTSD var ifølge alle definitioner signifikant forbundet med selvmordsadfærd, depression, alkoholmisbrugsproblemer og funktionsnedsættelse - selv i de bredeste definitioner af *subthreshold* PTSD baseret på mindst ét DSM-5 symptom i moderat til ekstrem grad (score 2 eller mere) fra hver af de fem symptomklynger B til F. Tilsvarende fandt McLaughlin et al, at tilstedeværelsen af to DSM-5 symptomer fra klyngerne B-E var stærkt relateret til klinisk betydende angstrelateret nedsat funktion og komorbid lidelse med OR henholdsvis 9,7 (95% CI 2,2-42,7) og 3,0 (95% CI 1,7-5,2) (149). Denne undersøgelse var baseret på WHO-administrerede tværsnitsdata fra 13 lande med i alt 23.936 personer. Alle data i disse undersøgelser var selvrapporterede.

Endelig viser meta-analyser, at *subthreshold* PTSD kan udvikle sig til forsinket fuld PTSD (4). Blandt personer, der initialt blev klassificeret som havende *subthreshold* PTSD, udviklede 26,2% fuldt PTSD med sen debut sammenlignet med 4,1% af personer med færre eller ingen indledende symptomer.

Sammenfattende vurderes på basis af det påviste symptomniveau i den initiale fase ved forsinket PTSD og adskillige undersøgelser af kliniske korrelater af *subthreshold* PTSD, at brosymptomer ved forsinket PTSD må anses for klinisk relevante.

Varighed af forsinkelsesintervallet. Mange longitudinelle studier viser samstemmende, at forsinket PTSD ofte debuterer i løbet af de første 3 år efter de traumatiske hændelser, men forløbsanalyser med lang opfølgningstid indikerer, at der kan gå op til 10 år og endelig peger de kasuistiske studier på debut efter flere årtier. Evidensen for årsagssammenhæng mellem specifikke traumer og PTSD, der debuterer efter mere end 3 år er dog begrænset. Ved vurderingen af individuelle tilfælde med mistanke om mangeårigt forsinket PTSD kan en række forhold udover standard PTSD kriterier bidrage til diagnostisk afklaring, herunder traumets sværhedsgrad (jo mere exceptionelt, desto større sandsynlighed for kausalitet), forløb og karakter af PTSD symptomer (jo mere PTSD symptomer med direkte reference til traumet (påtrængende plagsomme erindringer og undgåelsesadfærd) dominerer symptombilledet, desto større sandsynlighed for kausalitet), tilstedeværelse af trigger hændelser som har lighedspunkter/analogier med det primære traume og endelig forekomst af PTSD symptomer gennem hele forsinkelsesintervallet.

Alvorligheden af traumatiske eksponeringer. Det er almindeligt anerkendt og psykologisk plausibelt, at traumets sværhedsgrad og hyppighed er relateret til øget risiko for PTSD (7), men evidensen er mindre omfattende, når det kommer til forsinket PTSD. Kasuistikkerne, der beskriver forsinket PTSD, involverer udelukkende ekstrem direkte eksponering for alvorlige og ofte gentagne traumatiske hændelser. Nogle prospektive studier rapporterer øget risiko, andre ingen øget risiko. Dokumentationen af eksponeringen (traumets sværhedsgrad) synes dog mest omfattende i de undersøgelser, der identificerer øget risiko,

hvor også risiko for bias og confounding synes mindre. Sammenligning af de få undersøgelser om betydningen af traumets sværhedsgrad er imidlertid vanskelig på grund af forskellige mål for sværhedsgrad. Det samme gælder effekten af posttraumatiske livsstressorer. Da eksponeringen indgår i definitionen af PTSD, vil tilfælde med mindre alvorlig eksponering måske fejlagtigt ikke blive diagnosticeret, hvorved mere alvorlige hændelser vil se ud til at medføre en større risiko. *Common-method bias* på grund af selvrapporterede data om traumeeksponering og PTSD symptomer vil kunne afstedkomme samme problem. Undersøgelser af krigsveteraner med data om symptomer før udsendelse indikerer, at veteraner med forsinket PTSD allerede har mere psykiatrisk sygelighed før traumet, og derfor kan traumet i sig selv være af mindre betydning ved PTSD med forsinket debut sammenlignet med PTSD med tidlig debut.

Interaktion med stressende livsbegivenheder. Af særlig interesse ved vurdering af ætiologi for forsinket PTSD er undersøgelser af interaktion mellem det primære traume og senere forekomst af stressende livsbegivenheder. Kun få prospektive epidemiologiske undersøgelser har hidtil eksplicit omhandlet dette spørgsmål. Et studie af 814 hollandske soldater, der blev udsendt til Afghanistan med opfølgende vurderinger gennem 26 måneder efter hjemkomst, fandt, at stressfaktorer under opfølgningen prospektivt prædikerede et stejlere PTSD symptomforløb blandt soldater med svær kamp eksponering sammenlignet med soldater med lav kamp eksponering (54). Et andet studie undersøgte PTSD symptomforløb blandt eksponerede i relation til 9/11 World Trade Center angrebet i 2011, hvoraf nogle senere blev udsat for orkanen Sandy, der ramte New York i 2013 (150). Blandt personer med 9/11 traumatisk eksponering havde de, der også oplevede høj eksponering for orkanen Sandy, højere risiko for sandsynlig forsinket PTSD end dem med lav eksponering for orkanen. Disse resultater er forenelige med hypotesen om, at orkanen Sandy kan have forværret *subthreshold* symptomer på 9/11-relateret PTSD, og at igangværende stressorer kan spille en central rolle for PTSD symptomforløbet over tid (151). Neurobiologisk indsigt støtter hypotesen om betydningen af sensitisering og udløsende virkninger af fornyet traumatisk eksponering. Der er et åbenlyst behov for at bekræfte disse fund i epidemiologiske undersøgelser.

KONKLUSIONER

- (1) *Hypotese 1.* Flere prospektive undersøgelser med analyse af PTSD symptomudvikling over tid viser samstemmende, at de fleste personer med forsinket udvikling af PTSD symptomer har forhøjede niveauer af PTSD-symptomer i det indledende år efter den traumatiske hændelse, og disse resultater støttes af epidemiologiske undersøgelser med andre designs. Begrænsninger omfatter betydelige forskelle mellem undersøgelserne, hvilket udelukker formaliseret metaanalyse, fravær af klinisk PTSD diagnostik og muligvis bias som følge af selektion og frafald.
- (2) *Hypotese 2.* Tilstedeværelsen af *subthreshold* PTSD-symptomer i langt de fleste tilfælde af forsinket PTSD udelukker ikke forsinket udvikling uden brosymptomer i sjældnere tilfælde, hvilket understøttes af kasuistiske rapporter. Med få undtagelser er forsinket PTSD uden brosymptomer kun rapporteret hos militære veteraner med ekstremt alvorlige og livstruende krigserfaringer og synes som regel at være forudgået af en udløsende stressende livsbegivenhed - ofte med specifikke lighedspunkter med krigstraumerne. At kasuistikker næsten udelukkende rapporteres

hos veteraner, udelukker ikke, at lignende tilfælde kan forekomme i andre faggrupper og blandt civile.

- (3) *Hypotese 3.* Der er indikationer på, at forsinket PTSD kan optræde med mindst 3-10 års forsinkelse efter traumatiske hændelser, men evidensen er baseret på deskriptive forløbsundersøgelser uden relevante referencegrupper eller kontrol for potential confounding, herunder ikke mindst betydningen af andre stressorer i forsinkelsesintervallet. Forsinkelsesintervaller af årtiers varighed er alene baseret på ældre kasuistiske meddelelser.
- (4) *Hypotese 4. Subthreshold* PTSD-symptomer ser ud til at udvikle sig langsommere hos militært personel end hos civile med andre faggrupper placeret herimellem, men evidensen er hovedsageligt baseret på analyser af PTSD symptomudviklingsforløb. Manglende oplysninger om variation og betydelige forskelle mellem studierne forhindrer meta-analyse og statistisk vurdering. Endvidere kan forskelle i andelen med hurtigt-indsættende PTSD (*immediate-onset*) skævvride den andel, der udvikler forsinket PTSD.
- (5) *Hypotese 5.* Der er stærk evidens for, at traumets sværhedsgrad er en risikofaktor for hurtigt indsættende PTSD, men den epidemiologiske evidens for forholdene ved forsinket PTSD er modstridende. Nogle store prospektive studier med mindre risiko for bias og confounding støtter hypotesen, at svære traumer alt andet lige er forbundet med større risiko for forsinket PTSD. Men da eksponeringen (traumet) indgår i definitionen af PTSD, kan det tænkes, at ikke alle tilfælde med mindre alvorlig eksponering bliver diagnosticeret, hvorved det fejlagtigt ser ud som om svære traumer er forbundet med større risiko. Såkaldt *common-method bias* på grund af selvrapporert traumeeksponering vil også kunne medføre bias i samme retning (falsk større risiko ved svære traumer sammenlignet med lettere traumer). Desuden understøtter andre undersøgelser ikke hypotesen, og forskellige målemetoder vanskeliggør sammenligninger.
- (6) *Hypotese 6.* Enkelte nyere epidemiologiske studier støttet af eksperimentelle og humane neurobiologiske data tyder på, at stressende livsbegivenheder kan udløse overgang fra subthreshold PTSD til fuld PTSD ved interaktion med effekter af det primære traume.

EVALUERING I HENHOLD TIL KRITERIER FOR ÅRSAG

Arbejdsmiljøforskningsfonden foreskriver, at der i udredningsrapporter anvendes et sæt kriterier for graden af evidens for en årsagssammenhæng mellem en eksponering for en specifik risikofaktor og et specifikt udfald (sygdom) defineret af dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin.

Følgende kategorier anvendes:

+++ stærk evidens for en årsagssammenhæng ++ moderat evidens for en årsagssammenhæng + begrænset dokumentation for en årsagssammenhæng 0 utilstrækkelig evidens for en årsagssammenhæng - tyder mangel på en årsagssammenhæng. En parentes angiver et evidensniveau mellem det i parentes angivne og det underliggende niveau.

En udtømmende beskrivelse af kategorierne findes i Bilag 5. Vægtning af evidensen på basis af disse kategorier er mindre relevant for denne rapport, der primært præsenterer beskrivende information og

narrativ sammenfatning af observerede data, men giver alligevel en nyttig ramme for rangordning af evidensen.

	Hypotese	Vurdering af evidensniveau i henhold til DASAMs retningslinjer ¹
I	Forsinket PTSD forudgås sædvanligvis af <i>subthreshold</i> PTSD-symptomer inden for de første 6 måneder efter den traumatiske hændelse	++
II	Forsinket PTSD kan i nogle tilfælde udvikle sig efter et forsinkelsesinterval uden symptomer over baggrundsniveauet	(+)
III	Forsinkelsesintervallet mellem traume og forsinket PTSD debut kan være mindst 3-10 år	(+)
IV	<i>Subthreshold</i> symptomer på PTSD udvikler sig langsommere hos militært personel end hos civile med andre faggrupper placeret herimellem.	+
V	Højere sværhedsgrad af traumatiske hændelser er relateret til højere risiko for at udvikle forsinket PTSD	+
VI	Stressende livsbegivenheder kan udløse fuld PTSD blandt personer sensibiliseret ved en forudgående traumatisk begivenhed	(+ +)

Kommentarer:

Punkt 1. Flere prospektive undersøgelser med analyse af PTSD-symptomudvikling over tid viser samstemmende, at de fleste personer med forsinket udvikling af PTSD symptomer har forhøjede niveauer af PTSD-symptomer i det indledende år efter den traumatiske hændelse, og disse resultater støttes af epidemiologiske undersøgelser med andre designs. Begrænsninger omfatter betydelige forskelle mellem undersøgelserne, hvilket udelukker formaliseret metaanalyse, fravær af klinisk PTSD diagnostik og muligvis bias som følge af selektion og frafald.

Punkt 2. Evidensen er svag, fordi den hovedsagelig er baseret på kasuistiske meddelelser og ikke understøttes af systematiske epidemiologiske undersøgelser, der på den anden side ikke udelukker muligheden for forsinket PTSD uden forudgående symptomer i nogle tilfælde. Forsinket indtræden efter et langt asymptomatisk interval er med få undtagelser kun rapporteret hos krigsveteraner med ekstremt alvorlige livstruende hændelser og synes som hovedregel at være forudgået af nyligt udløsende stressende livsbegivenhed - ofte med specifikke lighedspunkter med krigstraumerne. At kasuistikker næsten udelukkende rapporteres hos veteraner, udelukker ikke, at lignende tilfælde kan forekomme i andre faggrupper og blandt civile.

Punkt 3. Evidensen er baseret på deskriptive forløbsundersøgelser uden relevante referencegrupper eller kontrol for potential confounding, herunder ikke mindst betydningen af andre stressorer i forsinkelsesintervallet. Forsinkelsesintervaller af årtiers varighed er alene baseret på ældre kasuistiske meddelelser.

Punkt 4. Evidensen er hovedsageligt baseret på analyser af PTSD symptomudviklingsforløb. Manglende oplysninger om variation og betydelige forskelle mellem studierne forhindrer meta-analyse og statistisk

vurdering. Endvidere kan forskelle i andelen med hurtigt-indsættende PTSD (*immediate-onset*) skævvride den andel, der udvikler forsinket PTSD.

Punkt 5. Den epidemiologiske evidens for forholdene ved forsinket PTSD er modstridende. Nogle store prospektive studier med mindre risiko for bias og confounding støtter hypotesen at svære traumer alt andet lige er forbundet med større risiko for forsinket PTSD. Men da eksponeringen (traumet) indgår i definitionen af PTSD, kan det tænkes, at ikke alle tilfælde med mindre alvorlig eksponering bliver diagnosticeret, hvorved det fejlagtigt ser ud som om svære traumer er forbundet med større risiko. Sådant *common-method bias* på grund af selvrapporteret traumeeksponering vil også kunne medføre bias i samme retning (falsk større risiko ved svære traumer sammenlignet med lettere traumer). Desuden understøtter andre undersøgelser ikke hypotesen, og forskellige målemetoder vanskeliggør sammenligninger.

Punkt 6. Enkelte nyere epidemiologiske studier støttet af eksperimentelle og humane neurobiologiske data tyder på, at stressende livsbegivenheder kan udløse overgang fra subthreshold PTSD til fuld PTSD ved interaktion med effekter af det primære traume, men der er et stort behov for replikation i yderligere undersøgelser.

REFERENCER

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3th ed. DSM III 1980. 3th ed. ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.
2. Brewin CR. "I wouldn't start from here"--an alternative perspective on PTSD from the ICD-11: comment on Friedman (2013). *J Trauma Stress*. 2013;26(5):557-9.
3. Andrews B, Brewin CR, Philpott R, Stewart L. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1319-26.
4. Smid GE, Mooren TT, van der Mast RC, Gersons BP, Kleber RJ. Delayed posttraumatic stress disorder: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of prospective studies. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(11):1572-82.
5. Utzon-Frank N, Breinegaard N, Bertelsen M, Borritz M, Eller NH, Nordentoft M, et al. Occurrence of delayed-onset post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Scand J Work Environ Health*. 2014;40(3):215-29.
6. O'Donnell ML, Varker T, Creamer M, Fletcher S, McFarlane AC, Silove D, et al. Exploration of delayed-onset posttraumatic stress disorder after severe injury. *Psychosom Med*. 2013;75(1):68-75.
7. Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA, Brewin CR. Considering PTSD for DSM-5. *Depress Anxiety*. 2011;28(9):750-69.
8. Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA, Strain J, Horowitz M, Spiegel D. Classification of trauma and stressor-related disorders in DSM-5. *Depress Anxiety*. 2011;28(9):737-49.
9. Andrews B, Brewin CR, Stewart L, Philpott R, Hejdenberg J. Comparison of immediate-onset and delayed-onset posttraumatic stress disorder in military veterans. *J Abnorm Psychol*. 2009;118(4):767-77.
10. Solomon Z, Kotler M, Shalev A, Lin R. Delayed onset PTSD among Israeli veterans of the 1982 Lebanon War. *Psychiatry*. 1989;52(4):428-36.
11. Ramchandani D. Distinguishing features of delayed-onset posttraumatic stress disorder. *Bull Menninger Clin*. 1990;54(2):247-54.
12. Pomerantz AS. Delayed onset of PTSD: delayed recognition or latent disorder? *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1609.
13. Herrmann N, Eryavec G. Delayed onset post-traumatic stress disorder in World War II veterans. *Can J Psychiatry*. 1994;39(7):439-41.
14. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. DSM-5 2013. 5th ed. ed. Arlington VA: American Psychiatric Association 2013.
15. World Health Organisation. International Classification of Diseases 11th Revision, ICD-11. The global standard for diagnostic health information. Geneva: World Health Organisation; 2018.
16. Global Mental Health Academy ICD-11: World Health Organisation; 2019. Available from: <https://gmhacademy.dialogedu.com/icd11/signin>.
17. Friedman MJ. Finalizing PTSD in DSM-5: getting here from there and where to go next. *J Trauma Stress*. 2013;26(5):548-56.
18. North CS, Surís AM, Smith RP, King RV. The evolution of PTSD criteria across editions of DSM. *Ann Clin Psychiatry*. 2016;28(3):197-208.
19. Brewin CR, Cloitre M, Hyland P, Shevlin M, Maercker A, Bryant RA, et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD. *Clin Psychol Rev*. 2017;58:1-15.
20. Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. *Can J Psychiatry*. 2002;47(10):923-9.
21. Frans O, Rimmö PA, Aberg L, Fredrikson M. Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in the general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(4):291-9.

22. de Vries GJ, Olf M. The lifetime prevalence of traumatic events and posttraumatic stress disorder in the Netherlands. *J Trauma Stress*. 2009;22(4):259-67.
23. Creamer M, Burgess P, McFarlane AC. Post-traumatic stress disorder: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-being. *Psychological medicine*. 2001;31(7):1237-47.
24. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):626-32.
25. Armour C, Shevlin M, Elklit A, Mroczek D. A Latent Growth Mixture Modeling Approach to PTSD Symptoms in Rape Victims. *Traumatology (Tallahass Fla)*. 2012;18(1):20-8.
26. Solomon Z, Mikulincer M. Trajectories of PTSD: a 20-year longitudinal study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):659-66.
27. Wadsworth ME, Santiago CD, Einhorn L. Coping with displacement from Hurricane Katrina: predictors of one-year post-traumatic stress and depression symptom trajectories. *Anxiety Stress Coping*. 2009;22(4):413-32.
28. North CS, Pfefferbaum B, Tivis L, Kawasaki A, Reddy C, Spitznagel EL. The course of posttraumatic stress disorder in a follow-up study of survivors of the Oklahoma City bombing. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(4):209-15.
29. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):1048-60.
30. Bromet E, Sonnega A, Kessler RC. Risk factors for DSM-III-R posttraumatic stress disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *Am J Epidemiol*. 1998;147(4):353-61.
31. Elklit A, Blum A. Psychological adjustment one year after the diagnosis of breast cancer: a prototype study of delayed post-traumatic stress disorder. *Br J Clin Psychol*. 2011;50(4):350-63.
32. Bryant RA, Harvey AG. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a prospective evaluation. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36(2):205-9.
33. 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.
34. Rosellini AJ, Liu H, Petukhova MV, Sampson NA, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Recovery from DSM-IV post-traumatic stress disorder in the WHO World Mental Health surveys. *Psychological medicine*. 2018;48(3):437-50.
35. Brewin CR, Andrews B, Hejdenberg J, Stewart L. Objective predictors of delayed-onset post-traumatic stress disorder occurring after military discharge. *Psychol Med*. 2012;42(10):2119-26.
36. Atkinson RM, Henderson RG, Sparr LF, Deale S. Assessment of Viet Nam veterans for posttraumatic stress disorder in Veterans Administration disability claims. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1118-21.
37. McFarlane AC. The longitudinal course of posttraumatic morbidity. The range of outcomes and their predictors. *J Nerv Ment Dis*. 1988;176(1):30-9.
38. Briggs AC. A case of delayed post-traumatic stress disorder with 'organic memories' accompanying therapy. *Br J Psychiatry*. 1993;163:828-30.
39. Christenson RM, Walker JI, Ross DR, Maltbie AA. Reactivation of traumatic conflicts. *Am J Psychiatry*. 1981;138(7):984-5.
40. Van Dyke C, Zilberg NJ, McKinnon JA. Posttraumatic stress disorder: a thirty-year delay in a World War II veteran. *Am J Psychiatry*. 1985;142(9):1070-3.
41. Diamond NB, Armson MJ, Levine B. The Truth Is Out There: Accuracy in Recall of Verifiable Real-World Events. *Psychol Sci*. 2020;31(12):1544-56.
42. Hamilton JW. Unusual long-term sequelae of a traumatic war experience. *Bull Menninger Clin*. 1982;46(6):539-41.
43. Pary R, Turns D, Tobias CR. A case of delayed recognition of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1986;143(7):941.

44. Richmond JS, Beck JC. Posttraumatic stress disorder in a World War II veteran. *Am J Psychiatry*. 1986;143(11):1485-6.
45. Lim LC. Delayed emergence of post-traumatic stress disorder. *Singapore Med J*. 1991;32(1):92-3.
46. LaGuardia RL, Smith G, Francois R, Bachman L. Incidence of delayed stress disorder among Vietnam era veterans: the effect of priming on response set. *Am J Orthopsychiatry*. 1983;53(1):18-26.
47. Brauer C, Kolstad H, Orbaek P, Mikkelsen S. The sick building syndrome: a chicken and egg situation? *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;79(6):465-71.
48. Frueh BC, Elhai JD, Grubaugh AL, Monnier J, Kashdan TB, Sauvageot JA, et al. Documented combat exposure of US veterans seeking treatment for combat-related post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:467-72; discussion 73-5.
49. Frueh BC, Grubaugh AL, Yeager DE, Magruder KM. Delayed-onset post-traumatic stress disorder among war veterans in primary care clinics. *Br J Psychiatry*. 2009;194(6):515-20.
50. Roepke AM, Benson L, Tsukayama E, Yaden DB. Prospective writing: Randomized controlled trial of an intervention for facilitating growth after adversity. *The Journal of Positive Psychology*. 2018;13(6):627-42.
51. Kinzie JD, Boehnlein JK, Riley C, Sparr L. The effects of September 11 on traumatized refugees: reactivation of posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190(7):437-41.
52. Macleod AD. The reactivation of post-traumatic stress disorder in later life. *Aust N Z J Psychiatry*. 1994;28(4):625-34.
53. Bensimon M, Solomon Z, Horesh D. The utility of Criterion A under chronic national terror. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2013;50(2):81-3.
54. Smid GE, Kleber RJ, Rademaker AR, van Zuiden M, Vermetten E. The role of stress sensitization in progression of posttraumatic distress following deployment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48(11):1743-54.
55. Bergman HE, Przeworski A, Feeny NC. Rates of Subthreshold PTSD Among U.S. Military Veterans and Service Members: A Literature Review. *Mil Psychol*. 2017;29(2):117-27.
56. North CS, Smith EM, Spitznagel EL. One-year follow-up of survivors of a mass shooting. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1696-702.
57. Zhang G, North CS, Narayanan P, Kim YS, Thielman S, Pfefferbaum B. The course of postdisaster psychiatric disorders in directly exposed civilians after the US Embassy bombing in Nairobi, Kenya: a follow-up study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012.
58. O'Donnell ML, Elliott P, Lau W, Creamer M. PTSD symptom trajectories: from early to chronic response. *Behaviour research and therapy*. 2007;45(3):601-6.
59. Berninger A, Webber MP, Niles JK, Gustave J, Lee R, Cohen HW, et al. Longitudinal study of probable post-traumatic stress disorder in firefighters exposed to the World Trade Center disaster. *Am J Ind Med*. 2010;53(12):1177-85.
60. Goodwin L, Jones M, Rona RJ, Sundin J, Wessely S, Fear NT. Prevalence of delayed-onset posttraumatic stress disorder in military personnel: is there evidence for this disorder?: Results of a prospective UK cohort study. *J Nerv Ment Dis*. 2012;200(5):429-37.
61. Green MM, McFarlane AC, Hunter CE, Griggs WM. Undiagnosed post-traumatic stress disorder following motor vehicle accidents. *Med J Aust*. 1993;159(8):529-34.
62. Hepp U, Moergeli H, Buchi S, Bruchhaus-Steinert H, Kraemer B, Sensky T, et al. Post-traumatic stress disorder in serious accidental injury: 3-year follow-up study. *Br J Psychiatry*. 2008;192(5):376-83.
63. Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M, McFarlane AC, Silove D. A multisite analysis of the fluctuating course of posttraumatic stress disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):839-46.

64. Buckley TC, Blanchard EB, Hickling EJ. A prospective examination of delayed onset PTSD secondary to motor vehicle accidents. *J Abnorm Psychol.* 1996;105(4):617-25.
65. Gray MJ, Bolton EE, Litz BT. A longitudinal analysis of PTSD symptom course: delayed-onset PTSD in Somalia peacekeepers. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72(5):909-13.
66. Horesh D, Solomon Z, Keinan G, Ein-Dor T. The clinical picture of late-onset PTSD: A 20-year longitudinal study of Israeli war veterans. *Psychiatry Res.* 2013(12):10.
67. North CS, Oliver J. Analysis of the longitudinal course of PTSD in 716 survivors of 10 disasters. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(8):1189-97.
68. Lowe SR, Ratanatharathorn A, Lai BS, van der Mei W, Barbano AC, Bryant RA, et al. Posttraumatic stress disorder symptom trajectories within the first year following emergency department admissions: pooled results from the International Consortium to predict PTSD. *Psychological medicine.* 2020:1-11.
69. Andersen SB, Karstoft KI, Bertelsen M, Madsen T. Latent trajectories of trauma symptoms and resilience: the 3-year longitudinal prospective USPER study of Danish veterans deployed in Afghanistan. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(9):1001-8.
70. Feder A, Mota N, Salim R, Rodriguez J, Singh R, Schaffer J, et al. Risk, coping and PTSD symptom trajectories in World Trade Center responders. *J Psychiatr Res.* 2016;82:68-79.
71. Adams SW, Allwood MA, Bowler RM. Posttraumatic Stress Trajectories in World Trade Center Tower Survivors: Hyperarousal and Emotional Numbing Predict Symptom Change. *J Trauma Stress.* 2019;32(1):67-77.
72. Boasso AM, Steenkamp MM, Nash WP, Larson JL, Litz BT. The relationship between course of PTSD symptoms in deployed U.S. Marines and degree of combat exposure. *J Trauma Stress.* 2015;28(1):73-8.
73. Bryant RA, Nickerson A, Creamer M, O'Donnell M, Forbes D, Galatzer-Levy I, et al. Trajectory of post-traumatic stress following traumatic injury: 6-year follow-up. *Br J Psychiatry.* 2015;206(5):417-23.
74. Dickstein BD, Suvak M, Litz BT, Adler AB. Heterogeneity in the course of posttraumatic stress disorder: trajectories of symptomatology. *J Trauma Stress.* 2010;23(3):331-9.
75. Donoho CJ, Bonanno GA, Porter B, Kearney L, Powell TM. A Decade of War: Prospective Trajectories of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Deployed US Military Personnel and the Influence of Combat Exposure. *American journal of epidemiology.* 2017;186(12):1310-8.
76. Eekhout I, Reijnen A, Vermetten E, Geuze E. Post-traumatic stress symptoms 5 years after military deployment to Afghanistan: an observational cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(1):58-64.
77. Galovski TE, Peterson ZD, Fox-Galalis A. Trajectories of Posttraumatic Stress and Depression in Police and Community Members Following the Violence during Civil Unrest in Ferguson, Missouri. *Am J Community Psychol.* 2018;62(3-4):433-48.
78. Ginzburg K, Ein-Dor T. Posttraumatic stress syndromes and health-related quality of life following myocardial infarction: 8-year follow-up. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(6):565-71.
79. Gouweloos-Trines J, Te Brake H, Sijbrandij M, Boelen PA, Brewin CR, Kleber RJ. A longitudinal evaluation of active outreach after an aeroplane crash: Screening for post-traumatic stress disorder and depression and assessment of self-reported treatment needs. *European Journal of Psychotraumatology.* 2019;10(1).
80. Habibović M, Denollet J, Pedersen SS. Posttraumatic stress and anxiety in patients with an implantable cardioverter defibrillator: Trajectories and vulnerability factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(7):817-23.
81. Hobfoll SE, Palmieri PA, Johnson RJ, Canetti-Nisim D, Hall BJ, Galea S. Trajectories of resilience, resistance, and distress during ongoing terrorism: the case of Jews and Arabs in Israel. *J Consult Clin Psychol.* 2009;77(1):138-48.
82. Johannesson KB, Arinell H, Arnberg FK. Six years after the wave. Trajectories of posttraumatic stress following a natural disaster. *J Anxiety Disord.* 2015;36:15-24.
83. Karstoft KI, Armour C, Elklit A, Solomon Z. Long-term trajectories of posttraumatic stress disorder in veterans: the role of social resources. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(12):e1163-8.

84. Le Brocque RM, Hendrikz J, Kenardy JA. Parental response to child injury: examination of parental posttraumatic stress symptom trajectories following child accidental injury. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(6):646-55.
85. Lowe SR, Galea S, Uddin M, Koenen KC. Trajectories of posttraumatic stress among urban residents. *Am J Community Psychol*. 2014;53(1-2):159-72.
86. Lowe SR, Meyers JL, Galea S, Aiello AE, Uddin M, Wildman DE, et al. RORA and posttraumatic stress trajectories: main effects and interactions with childhood physical abuse history. *Brain Behav*. 2015;5(4):e00323.
87. Maslow CB, Caramanica K, Welch AE, Stellman SD, Brackbill RM, Farfel MR. Trajectories of Scores on a Screening Instrument for PTSD Among World Trade Center Rescue, Recovery, and Clean-Up Workers. *J Trauma Stress*. 2015;28(3):198-205.
88. Nash WP, Boasso AM, Steenkamp MM, Larson JL, Lubin RE, Litz BT. Posttraumatic stress in deployed Marines: prospective trajectories of early adaptation. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(1):155-71.
89. Norris FH, Tracy M, Galea S. Looking for resilience: understanding the longitudinal trajectories of responses to stress. *Soc Sci Med*. 2009;68(12):2190-8.
90. Orcutt HK, Erickson DJ, Wolfe J. The course of PTSD symptoms among Gulf War veterans: a growth mixture modeling approach. *J Trauma Stress*. 2004;17(3):195-202.
91. Orcutt HK, Bonanno GA, Hannan SM, Miron LR. Prospective trajectories of posttraumatic stress in college women following a campus mass shooting. *J Trauma Stress*. 2014;27(3):249-56.
92. Palmer L, Thandi G, Norton S, Jones M, Fear NT, Wessely S, et al. Fourteen-year trajectories of posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms in UK military personnel, and associated risk factors. *J Psychiatr Res*. 2019;109:156-63.
93. Pietrzak RH, Van Ness PH, Fried TR, Galea S, Norris FH. Trajectories of posttraumatic stress symptomatology in older persons affected by a large-magnitude disaster. *J Psychiatr Res*. 2013;47(4):520-6.
94. Polusny MA, Erbes CR, Kramer MD, Thuras P, DeGarmo D, Koffel E, et al. Resilience and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in National Guard Soldiers Deployed to Iraq: A Prospective Study of Latent Class Trajectories and Their Predictors. *J Trauma Stress*. 2017;30(4):351-61.
95. Porter B, Bonanno GA, Frasco MA, Dursa EK, Boyko EJ. Prospective post-traumatic stress disorder symptom trajectories in active duty and separated military personnel. *J Psychiatr Res*. 2017;89:55-64.
96. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Compensation claim lodgement and health outcome developmental trajectories following whiplash injury: A prospective study. *Pain*. 2010;150(1):22-8.
97. Sakuma A, Ueda I, Shoji W, Tomita H, Matsuoka H, Matsumoto K. Trajectories for Post-traumatic Stress Disorder Symptoms Among Local Disaster Recovery Workers Following the Great East Japan Earthquake: Group-based Trajectory Modeling. *J Affect Disord*. 2020;274:742-51.
98. Wang J, Ursano RJ, Gonzalez OI, Russell DW, Dinh H, Hernandez L, et al. Association of suicidal ideation with trajectories of deployment-related PTSD symptoms. *Psychiatry Res*. 2018;267:455-60.
99. Welch AE, Caramanica K, Maslow CB, Brackbill RM, Stellman SD, Farfel MR. Trajectories of PTSD Among Lower Manhattan Residents and Area Workers Following the 2001 World Trade Center Disaster, 2003-2012. *J Trauma Stress*. 2016;29(2):158-66.
100. Zerach G, Levi-Belz Y, Solomon Z. Trajectories of suicidal ideation and posttraumatic stress symptoms among former prisoners of war: a 17-year longitudinal study. *J Psychiatr Res*. 2014;49:83-9.
101. Wang C, Rapp P, Darmon D, Trongnetrpunya A, Costanzo ME, Nathan DE, et al. Utility of P300 ERP in monitoring post-trauma mental health: A longitudinal study in military personnel returning from combat deployment. *J Psychiatr Res*. 2018;101:5-13.
102. Bromet EJ, Hobbs MJ, Clouston SA, Gonzalez A, Kotov R, Luft BJ. DSM-IV post-traumatic stress disorder among World Trade Center responders 11-13 years after the disaster of 11 September 2001 (9/11). *Psychological medicine*. 2016;46(4):771-83.

103. van de Schoot R, Sijbrandij M, Depaoli S, Winter SD, Olff M, van Loey NE. Bayesian PTSD-Trajectory Analysis with Informed Priors Based on a Systematic Literature Search and Expert Elicitation. *Multivariate Behav Res.* 2018;53(2):267-91.
104. Pietrzak RH, Feder A, Singh R, Schechter CB, Bromet EJ, Katz CL, et al. Trajectories of PTSD risk and resilience in World Trade Center responders: an 8-year prospective cohort study. *Psychological medicine.* 2014;44(1):205-19.
105. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Similar factors predict disability and posttraumatic stress disorder trajectories after whiplash injury. *Pain.* 2011;152(6):1272-8.
106. Hall RC, Hall RC. Detection of malingered PTSD: an overview of clinical, psychometric, and physiological assessment: where do we stand? *J Forensic Sci.* 2007;52(3):717-25.
107. Wilker S, Kolassa IT. The formation of a neural fear network in posttraumatic stress disorder: Insights from molecular genetics. *Clinical Psychological Science.* 2013;1(4):452-69.
108. Admon R, Milad MR, Hendler T. A causal model of post-traumatic stress disorder: Disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends in Cognitive Sciences.* 2013;17(7):337-47.
109. Zovkic IB, Meadows JP, Kaas GA, Sweatt J. Interindividual variability in stress susceptibility: A role for epigenetic mechanisms in PTSD. *Frontiers in Psychiatry Vol 4 2013, ArtID 60.* 2013;4.
110. Cacciaglia R, Nees F, Grimm O, Ridder S, Pohlack ST, Diener SJ, et al. Trauma exposure relates to heightened stress, altered amygdala morphology and deficient extinction learning: Implications for psychopathology. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76:19-28.
111. Admon R, Leykin D, Lubin G, Engert V, Andrews J, Pruessner J, et al. Stress-induced reduction in hippocampal volume and connectivity with the ventromedial prefrontal cortex are related to maladaptive responses to stressful military service. *Human Brain Mapping.* 2013;34(11):2808-16.
112. Ardi Z, Ritov G, Lucas M, Richter-Levin G. The effects of a reminder of underwater trauma on behaviour and memory-related mechanisms in the rat dentate gyrus. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2014;17(4):571-80.
113. McFarlane AC, Yehuda R, Clark CR. Biologic models of traumatic memories and post-traumatic stress disorder. The role of neural networks. *Psychiatr Clin North Am.* 2002;25(2):253-70, v.
114. McFarlane AC. Posttraumatic stress disorder: A model of the longitudinal course and the role of the risk factors. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2000;61:15-23.
115. Kim YK, Amidfar M, Won E. A review on inflammatory cytokine-induced alterations of the brain as potential neural biomarkers in post-traumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2019;91:103-12.
116. Gandubert C, Scali J, Ancelin ML, Carriere I, Dupuy AM, Bagnolini G, et al. Biological and psychological predictors of posttraumatic stress disorder onset and chronicity. A one-year prospective study. *Neurobiology of Stress.* 2016;3:61-7.
117. Vaiva G, Boss V, Molenda S, Rosenstrauch C, Ducrocq F, Fontaine M, et al. Plasma gamma aminobutyric acid levels after a trauma exposure and development of posttraumatic stress disorder. *Revue Francophone du Stress et du Trauma.* 2005;5(3):131-9.
118. Busso DS, McLaughlin KA, Sheridan MA. Media exposure and sympathetic nervous system reactivity predict PTSD symptoms after the Boston Marathon bombings. *Depression and Anxiety.* 2014;31(7):551-8.
119. Belda X, Fuentes S, Daviu N, Nadal R, Armario A. Stress-induced sensitization: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beyond. *Stress.* 2015;18(3):269-79.
120. McFarlane AC. The delayed and cumulative consequences of traumatic stress: Challenges and issues in compensation settings. *Psychological Injury and Law.* 2010;3(2):100-10.
121. Michopoulos V, Norrholm SD, Jovanovic T. Diagnostic Biomarkers for Posttraumatic Stress Disorder: Promising Horizons from Translational Neuroscience Research. *Biological Psychiatry.* 2015;78(5):344-53.

122. Serova LI, Nwokafor C, Van Bockstaele EJ, Reyes BAS, Lin X, Sabban EL. Single prolonged stress PTSD model triggers progressive severity of anxiety, altered gene expression in locus coeruleus and hypothalamus and effected sensitivity to NPY. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29(4):482-92.
123. do Prado CH, Grassi-Oliveira R, Daruy-Filho L, Wieck A, Bauer ME. Evidence for immune activation and resistance to glucocorticoids following childhood maltreatment in adolescents without psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(11):2272-82.
124. Uddin M, Aiello AE, Wildman DE, Koenen KC, Pawelec G, de Los Santos R, et al. Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(20):9470-5.
125. Wang XW, Karki A, Du DY, Zhao XJ, Xiang XY, Lu ZQ. Plasma levels of high mobility group box 1 increase in patients with posttraumatic stress disorder after severe blunt chest trauma: a prospective cohort study. *Journal of Surgical Research*. 2015;193(1):308-15.
126. Smid GE, van Zuiden M, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Vermetten E. Cytokine production as a putative biological mechanism underlying stress sensitization in high combat exposed soldiers. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:534-46.
127. Wilson C, McLaughlin LD, Nair A, Ebenezer PJ, Dange R, Francis J. Inflammation and oxidative stress are elevated in the brain, blood, and adrenal glands during the progression of post-traumatic stress disorder in a predator exposure animal model. *PLoS ONE* Vol 8(10), 2013, ArtID e76146. 2013;8(10).
128. Alway Y, Gould KR, McKay A, Johnston L, Ponsford J. The evolution of post-traumatic stress disorder following moderate-to-severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(9):825-31.
129. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, Clark C, McFarlane AC. Post-traumatic amnesia and the nature of post-traumatic stress disorder after mild traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2009;15(6):862-7.
130. Glenn DE, Acheson DT, Geyer MA, Nievergelt CM, Baker DG, Risbrough VB, et al. Fear learning alterations after traumatic brain injury and their role in development of posttraumatic stress symptoms. *Depression & Anxiety*. 2017;34(8):723-33.
131. Roy MJ, Costanzo M, Gill J, Leaman S, Law W, Ndongue R, et al. Predictors of Neurocognitive Syndromes in Combat Veterans. *Cureus*. 2015;7(7):e293.
132. Soreq H. Gulf War syndrome, psychological and chemical stressors. *Stress of war, conflict and disaster*. 2010:487-94.
133. McFarlane AC, Lawrence-Wood E, Van Hooff M, Malhi GS, Yehuda R. The Need to Take a Staging Approach to the Biological Mechanisms of PTSD and its Treatment. *Current Psychiatry Reports*. 2017;19(2):10.
134. Solomon Z, Levin Y, Assayag EB, Furman O, Shenhar-Tsarfaty S, Berliner S, et al. The Implication of Combat Stress and PTSD Trajectories in Metabolic Syndrome and Elevated C-Reactive Protein Levels: A Longitudinal Study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;78(9):e1180-e6.
135. Smid G, Mast R, Gersons B. Delayed posttraumatic stress disorder. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2003;45(5):265-76.
136. Stein DJ, Koenen KC, Friedman MJ, Hill E, McLaughlin KA, Petukhova M, et al. Dissociation in posttraumatic stress disorder: Evidence from the World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*. 2013;73(4):302-12.
137. Monfort E, Trehel G. Post-traumatic stress disorder secondary to Alzheimer's disease: Emergence of an underlying pathology in the oldest old. *Annales Medico-Psychologiques*. 2017;175(9):776-80.
138. Justice NJ, Huang L, Tian JB, Cole A, Pruski M, Hunt AJ, Jr., et al. Posttraumatic stress disorder-like induction elevates beta-amyloid levels, which directly activates corticotropin-releasing factor neurons to exacerbate stress responses. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(6):2612-23.
139. Waszczuk MA, Docherty AR, Shabalin AA, Miao J, Yang X, Kuan PF, et al. Polygenic prediction of PTSD trajectories in 9/11 responders. *Psychological medicine*. 2020:1-9.

140. Jung SJ, Winning A, Roberts AL, Nishimi K, Chen Q, Gilsanz P, et al. Posttraumatic stress disorder symptoms and television viewing patterns in the Nurses' Health Study II: A longitudinal analysis. *PLoS ONE* Vol 14(3), 2019, ArtID e0213441. 2019;14(3).
141. Davey GC. UCS revaluation and conditioning models of acquired fears. *Behaviour research and therapy*. 1989;27(5):521-8.
142. Wessely S, Unwin C, Hotopf M, Hull L, Ismail K, Nicolaou V, et al. Stability of recall of military hazards over time. Evidence from the Persian Gulf War of 1991. *Br J Psychiatry*. 2003;183:314-22.
143. Hotopf M, Wessely S. Can epidemiology clear the fog of war? Lessons from the 1990-91 Gulf War. *Int J Epidemiol*. 2005;34(4):791-800.
144. Holgersen KH, Klockner CA, Boe HJ, Weisaeth L, Hølen A. Disaster survivors in their third decade: trajectories of initial stress responses and long-term course of mental health. *J Trauma Stress*. 2011;24(3):334-41.
145. Brewin CR. Systematic review of screening instruments for adults at risk of PTSD. *J Trauma Stress*. 2005;18(1):53-62.
146. Ruggiero KJ, Del Ben K, Scotti JR, Rabalais AE. Psychometric properties of the PTSD Checklist-Civilian Version. *J Trauma Stress*. 2003;16(5):495-502.
147. Brancu M, Mann-Wrobel M, Beckham JC, Wagner HR, Elliott A, Robbins AT, et al. Subthreshold posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review of DSM-IV prevalence and a proposed DSM-5 approach to measurement. *Psychol Trauma*. 2016;8(2):222-32.
148. Kim JI, Oh S, Park H, Min B, Kim JH. The prevalence and clinical impairment of subthreshold PTSD using DSM-5 criteria in a national sample of Korean firefighters. *Depress Anxiety*. 2020;37(4):375-85.
149. McLaughlin KA, Koenen KC, Friedman MJ, Ruscio AM, Karam EG, Shahly V, et al. Subthreshold posttraumatic stress disorder in the world health organization world mental health surveys. *Biol Psychiatry*. 2015;77(4):375-84.
150. Gargano LM, Li J, Millien L, Alper H, Brackbill RM. Exposure to multiple disasters: The long-term effect of Hurricane Sandy (October 29, 2012) on NYC survivors of the September 11, 2001 World Trade Center attack. *Psychiatry Res*. 2019;273:719-24.
151. Galatzer-Levy IR, Brown AD, Henn-Haase C, Metzler TJ, Neylan TC, Marmar CR. Positive and negative emotion prospectively predict trajectories of resilience and distress among high-exposure police officers. *Emotion*. 2013;13(3):545-53.

BILAG 1: RESUME AF KASUISTISKE RAPPORTER

Case 1 [Christenson 1981 (1)]. En 55-årig veteran fra 2. verdenskrig var som ung stationeret i det sydlige Stillehav og havde overlevet to søslag, hvor adskillige af hans kammerater blev dræbt. Efter landgang på en ø var der mistanke om at børn blev brugt som selvmordsbomber, og i den forbindelse skød og dræbte han en 10-årig dreng. Efterfølgende ubehagelige og plagsomme genoplevelser af denne begivenhed, som gradvist blev mindre i løbet af nogle år. Efter krigen førte han en almindelig civil tilværelse, giftede sig og havde en stabil arbejdstilknytning indtil han tre år før henvisning til psykiatrisk behandling pludselig forlod sit job, begyndte at drikke og blev skilt. Det viste sig, at han, mens han arbejdede som tekniker på et hospital, var blevet bedt om at tage sig af en 9-årig dreng, der blev bragt til hospitalet. Uventet fandt han drengen død, blev forfærdet, forlod hospitalet og vendte aldrig tilbage. Han blev indlagt med alvorlig angst, mareridt om sin krigsoplevelse om den dræbte dreng, somatiske klager og depressive symptomer. Forudsat at PTSD-diagnosen er korrekt, er det dog ikke overbevisende, at dette er et tilfælde af forsinket PTSD uden prodromale symptomer (1).

Case 2 [Hamilton 1982 (2)]. En 55-årig veteran fra 2. verdenskrig, der under krigen utilsigtet foranledigede, at en kvinde i panik dræbte sit barn. Han havde lejlighedsvis mareridt om episoden i årene efter krigen, i hvilken periode han blev gift og skilt to gange og arbejdede som fragttogs-konduktør. Han blev indlagt på hospital efter at være gået amok, ødelagde meget af sin lejlighed og truede sin 27-årige gravide kæreste, hvorefter han udviklede PTSD-lignende symptomer. De diagnostiske kriterier for PTSD er ikke gennemgået systematisk og artiklen diskuterer ikke differential diagnoser.

Case 3 [Van Dyke 1985 (3)]. En 61-årig veteran fra 2. verdenskrig tjente i en alder af 20 under Ardenneroffensiven som maskingeværskytte og dræbte flere fjendtlige soldater på nært hold. Han blev akut forvirret i tre dage, da en artillerigranat dræbte gruppens sergent og assistentskytte tæt ved. Han reagerede med chok og vantro, da han opdagede, at nogle af de dræbte fjendtlige soldater var drenge klædt i tyske uniformer og bevæbnet med attrap geværer. Af de 40 mænd, der startede sammen i starten af kampen, var kun han og tre andre tjenestedygtige ved krigens slutning. Efter krigen levede han et almindeligt civil liv, nød at bo sammen med sin familie og havde job som arkitekt, men opfattede høj støj som skyderi og så ikke krigsfilm. I en alder af omkring 45 blev han tvunget til at gå på pension på grund af diabetes kompliceret med forhøjet blodtryk, øjensygdom og gradvis forringelse af helbredet. Derefter blev han gradvist mere og mere påvirket af søvnløshed på grund af mareridt, der specifikt var relateret til hans krigserfaring og drabet på ubevæbnede teenagesoldater, der i mareridtene tog form af hans egne teenage-børnebørn. Et besøg på de Europæiske slagmarker og gravene med hans dræbte kammerater udløste alvorlige følelsesmæssige reaktioner. Det er forfatterens vurdering, at begivenhederne under 2. verdenskrig var effektivt undertrykt indtil de blev genoplivet af dårligt helbred og tab af job i en tidlig alder og dermed udløste en sent optrædende PTSD tilstand.

Case 4 [Pary 1986 (4)]. En veteran fra 2. verdenskrig tjente i 1943-45 som agter skytte på et B-17 bombefly, der blev skudt ned over Tyskland. Han sprang ud med faldskærm fra det brændende fly, men blev opdaget og holdt i fangenskab under grufulde forhold - han tabte 25 kg på 3 måneder som krigsfange. Efter krigen fandt han et job, giftede sig og levede et tilsyneladende normalt liv, men kæmpede med angstanfald, dårlig søvn og undgåelse af krigsrelaterede situationer. Da han 35 år senere deltog i en undersøgelse, der henvendte sig til tidligere krigsfanger, optrådte flashback og mareridt med stigende sværhedsgrad og hyppighed. Man vurderede, at det snarere drejede sig om sen diagnostik end om sen debut af PTSD.

Case 5 [Richmond 1986 (5)]. En 60-årig veteran fra 2. verdenskrig udviklede svære mareridt om drabet af en ubevæbnet tysk soldat, da han selv mange år senere udviklede glaukom (en øjensygdom). I en alder af 19 blev hans enhed overrasket af tyske tropper, og han gemte sig i et granathul, hvor også en ung tysk ubevæbnet soldat forsøgte at gemme sig. Uvidende om at soldaten var ubevæbnet, skød han seks gange og ramte soldaten mellem øjnene. Han fjernede et billede af soldaten og hans kæreste fra den døde krop og fortalte aldrig om hændelsen, før han efter operationen for glaukom udviklede angst, depression og frygt for at blive blind. Han havde gennem årene ofte mareridt, som han kontrollerede ved at se på billedet og mentalt visualisere detaljerne i skyderiet - men dette ritual var ikke længere virksomt efter hans operation for glaukom. Hans symptomer aftog ved psykoterapi.

Case 6 [Solomon 1989 (6)]. En israelsk soldat blev 26 år gammel diagnosticeret med PTSD i henhold til DSM-III-R kriterier på en psykiatrisk ambulant klinik. Han deltog gennem 3 uger i kampe under Libanon-krigen i 1982 og var i denne periode udsat for adskillige traumatiske hændelser, herunder at blive brugt som lokkedue til at trække ild på tæt hold, at være tæt ved, da hans foresatte blev dræbt, og at overvære en nær ven blive sprængt af et missil. Han afsluttede den planlagte tjeneste. Efter hjemkomsten havde han mareridt i forbindelse med hændelserne en gang om ugen, men var ellers asymptomatisk, indtil han 10 måneder senere modtog endnu et pålæg om at møde for hæren. Han udviklede i løbet af få dage alvorlige mentale symptomer og blev uarbejdsdygtig. I dette tilfælde synes de forsinkede symptomer udløst af endnu en indkaldelse til hæren. Forsinkelsen var ret kort, og han oplevede milde PTSD-symptomer mellem første eksponering og diagnosen. Det beskrevne tilfælde indgik i en tilfældig stikprøve på 150 tilfælde, hvor PTSD indtrådte mere end 6 måneder efter aktiv kamp og blev kategoriseret som tilhørende de 10% med forsinket PTSD med ingen eller få symptomer i latenstiden.

Case 7 [Solomon 1989 (6)]. En mandlig frisør var som 23-årig involveret i Libanon-krigen som sanitetssoldat, der opererede bag fronten. Han blev meget ængstelig og ude af sig selv den anden nat på vagt, da hans enhed kom under voldsomt bombardement. Senere modtog han sin fætter til behandling. Denne skreg i smerte, havde mistet en del af foden og var ramt gennem ryg og mave. Fra nu af led han uafbrudt af støt stigende PTSD-symptomer, indtil han blev diagnosticeret med PTSD (DSM-III-R kriterier) 1,5 år efter krigen. Denne case indgik også i en tilfældig stikprøve på 150 israelske soldater med forsinket PTSD og blev kategoriseret som tilhørende de 33% af tilfældene, som havde forsinket optræden af PTSD med nogen PTSD symptomer i perioden fra traume til konstatering af tilstanden.

Case 8 [Solomon 1989 (6)]. En erfaren læge tjente bag frontlinjerne i fire krige i Israel fra 1967 til 1982 og oplevede flere gange intens beskydning af sin enhed og blev engang fløjet i helikopter midt ind i en kampzone for at behandle sårede soldater. Ved denne lejlighed udviklede han en akut stress reaktion (combat stress reaction), og skønt han fortsatte med at tjene som læge udkrystalliseredes de mentale symptomer langsomt til en PTSD tilstand, som intensiveredes ved hvert efterfølgende militært engagement før det endelig blev diagnosticeret omkring 16 år efter den første krigsoplevelse.

Case 9 [Ramchandani 1990 (7)]. En 64-årig veteran fra 2. verdenskrig, der i en alder af 22 blev befriet fra tysk fangelejr af russiske styrker. I den forbindelse blev han vidne til, at berusede russiske soldater voldtog en 16-årig datter af en tysk landmand, som havde givet dem husly. Han blev rasende på det tidspunkt, men følte sig ude af stand til at forhindre forbrydelsen. Efter krigen blev han gift, startede en forretning og var ved godt helbred indtil han i en alder af 63 begyndte at få mareridt, genoplevelse af krigsforbrydelsen, søvnløshed, rastløshed, tristhed og skyldfølelse. Symptomerne blev udløst af et tv-program om en fiktiv invasion af USA af Rusland og fejringen af hans barnebarns 15-års fødselsdag. Der er ingen oplysninger om nedsat erhvervsmæssig eller social funktion.

Case 10 [Ramchandani 1990 (7)]. En 40 -årig veteran fra Vietnam krigen, der i en alder af 19 tjente 13 måneder som frontsoldat. Under en patrulje beordrede han sine mænd til at åbne ild mod en hytte i en landsby, der kun viste sig at være beboet af civile, herunder et 3-4-årigt vietnamesisk barn, der døde af alvorlige forbrændinger. Han oplevede også at træde på en mine, der dræbte tre andre soldater. Efter krigen tilpassede han sig det civile liv, startede en advokatpraksis, blev gift og fik et barn, der var 4 år, da han blev involveret i en trafikulykke, hvor han uden held forsøgte at genoplive en bevidstløs 3 -årig pige fra et andet køretøj. Kort efter blev han ude af stand til at arbejde på grund af søvnløshed, gentagne mareridt af kampoplevelserne i kombination med bilulykken. Han blev deprimeret, ængstelig og irriteret, skilt fra sin kone og opgav sin advokatpraksis.

Case 11 [Ramchandani 1990 (7)]. En 75 årig veteran fra 2. verdenskrig, der tjente 3 år som flymekaniker på et bombefly i Europa. Han kom dårligt ud af det sammen med den piloten i hans flybesætning, som han mente var inkompetent som pilot. Det lykkedes ham at blive henvist til en anden enhed, men en uge senere styrtede flyet med hans gamle besætning ned under en mission. Han følte sig skyldig over ikke at have advaret sine yngre besætningsmedlemmer. Han tilpassede sig almindeligt civilt liv efterfølgende, etablerede et firma og havde en stor lykkelig familie. Efter en længe ønsket rejse til Europa begyndte han at få påtrængende minder om sine krigsoplevelser og blev mere og mere irriteret, ængstelig og deprimeret og havde virkelighedstro flashbacks, som om han så en film med sine egne oplevelser.

Case 12 [Lim 1991 (8)]. En køretøjs mekaniker der som 30-årig under en natøvelse var involveret i en ulykke, hvor hans pansrede køretøj skred ud og hang udover kanten af en klippe med overhængende nedstyrtningsfare. Der gik 10 minutter før det lykkedes ham at komme på sikker grund. Han undgik efterfølgende ulykkesstedet, var urolig og frygtsom ved at køre i kuperet terræn og blev nervøs ved tanken om ulykken. Han passede dog sit arbejde indtil fire år senere, da han var vidne til en ulykke, hvor en praktikant fik en finger amputeret på et identisk pansret køretøj. Han begyndte at få søvnløshed, tilbagevendende mareridt og påtrængende tanker om sin egen ulykke, og der blev stillet diagnosen forsinket PTSD. Af hvem og på hvilke kriterier diagnosen blev konstateret, er ikke beskrevet. Patienten reagerede godt på antidepressiv medicin, og alvorlig depression synes at være en relevant differential diagnose.

Case 13 [Pomerantz 1991 (9)]. En 63 -årig amerikansk veteran, der som ung soldat under Korea krigen kvalte flere koreanske soldater, da han og hans kammerater flygtede fra en krigsfangelej, hvor de var indkvarteret under umenneskelige forhold. Efter krigen fik han arbejde i sin hjemby, blev gift, fik tre børn og bidrog til sociale aktiviteter i lokalsamfundet. Han havde ingen psykiatriske symptomer gennem 40 år frem til pensionering på grund af obstruktiv lungesygdom, da han var i starten af 60'erne. Kort efter begyndte han at få hyppige mareridt, hvor han genoplevede drabene på de koreanske vagter. Han kunne vågne med et sæt ved udsættelse for støj og han trak sig tilbage fra sociale aktiviteter. Hans kone havde aldrig været vidne til sådanne symptomer før. Man vurderede, at hans fysiske svækkelse gjorde ham 'forsvarsløs' mod hans latente psykologiske stress tilstand.

Case 14 [Briggs 1993 (1)]. En selvstændig forretningsmand blev som 46-årig henvist som følge af en 6 måneder varende depression. Han havde 18 måneder tidligere været involveret i en livstruende bilulykke, hvor han fik brud på begge ben og brystben og måtte skæres fri af bilens vrage. Han opsøgte psykolog på grund af mareridt og genoptog sit arbejde uden psykiske symptomer i løbet af 1 måneds tid. De depressive symptomer startede 18 måneder senere og blev udløst af en togulykke i London med mange dræbte. Da han så en tv-udsendelse om ulykken, brød han ud i gråd og fik angstanfald. Han blev diagnosticeret med forsinket PTSD på basis af DSM-III-R-kriterierne med samtidig depression. Man

vurderede under de psykoterapeutiske sessioner at togulykken var udløsende for en PTSD-tilstand, der havde været latent siden den initiale alvorlige trafikulykke. I dette tilfælde var der ingen varige fysiske skader, som kunne forklare de forsinkede symptomer, og forsinkelsen var temmelig kort.

Case 15 [Herrmann 1994 (11)]. En 68-årig veteran fra 2. verdenskrig, der i en alder af 18 år gjorde tjeneste i tre år som skytte i et bombefly. Han var med på 27 ekstremt farefulde missioner over Tyskland og Holland, og der var store tab i hans eskadrille. Han oplevede ingen følelsesmæssige forstyrrelser under krigen eller de første år herefter. Han havde vedvarende erhvervsarbejde, et godt ægteskab og konsulterede aldrig en psykiater. I forbindelse med fremadskridende gigtlidelse 30 år senere oplevede han stigende følelsesmæssige problemer, havde mareridt, flashbacks med krigstidsoplevelser og opfyldte DSM-III-R kriterierne for PTSD men ikke andre psykiatriske diagnoser. Det blev antaget, at forsinket debut af PTSD blev udløst af smerter og frygt relateret til gigtlidelsen. Der er ingen oplysninger om PTSD-symptomer i årene før diagnosen.

Case 16 [Herrmann 1994 (11)]. En 72-årig veteran fra 2. verdenskrig tilbragte fra 22-årsalderen tre år ved fronten og deltog i kampe om natten, i nærkampe og blev såret af maskingeværild. Efter krigen drak han stærkt og tilbragte mest tid med kammerater fra hans enhed, men så aldrig psykiater og blev senere afholden. Som 58-årig begyndte han at få mareridt med krigstidsindhold og belastende og påtrængende genoplevelse af kampscener. Da hans kone døde, havde han svært ved at finde arbejde og han blev mere og mere socialt isoleret. Han kunne efterhånden ikke klare sig selv og det meste af dagen gik med lange ensomme vandreture. Det blev antaget, at den forsinkede debut blev udløst af konens dødsfald selvom manden ikke selv forbandt sin mentale lidelse med tabet af kone og job. Der nævnes ikke PTSD-symptomer de første 30 år efter krigen.

Referencer

1. Christenson RM, Walker JI, Ross DR, Maltbie AA. Reactivation of traumatic conflicts. *Am J Psychiatry.* 1981;138(7):984-5.
2. Hamilton JW. Unusual long-term sequelae of a traumatic war experience. *Bull Menninger Clin.* 1982;46(6):539-41.
3. Van Dyke C, Zilberg NJ, McKinnon JA. Posttraumatic stress disorder: a thirty-year delay in a World War II veteran. *Am J Psychiatry.* 1985;142(9):1070-3.
4. Pary, R., D. Turns, and C.R. Tobias, *A case of delayed recognition of posttraumatic stress disorder.* *Am J Psychiatry,* 1986. 143(7): 941.
5. Richmond JS, Beck JC. Posttraumatic stress disorder in a World War II veteran. *Am J Psychiatry.* 1986;143(11):1485-6.
6. Solomon Z, Kotler M, Shalev A, Lin R. Delayed-onset PTSD among Israeli veterans of the 1982 Lebanon War. *Psychiatry.* 1989;52(4):428-36.
7. Ramchandani D. Distinguishing features of delayed-onset posttraumatic stress disorder. *Bull Menninger Clin.* 1990;54(2):247-54.
8. Lim LC. Delayed emergence of post-traumatic stress disorder. *Singapore Med J.* 1991;32(1):92-3.
9. Pomerantz AS. Delayed-onset of PTSD: delayed recognition or latent disorder? *Am J Psychiatry.* 1991;148(11):1609.
10. Briggs AC. A case of delayed post-traumatic stress disorder with 'organic memories' accompanying therapy. *Br J Psychiatry.* 1993;163:828-30.
11. Herrmann N, Eryavec G. Delayed-onset post-traumatic stress disorder in World War II veterans. *Can J Psychiatry.* 1994;39(7):439-41.

BILAG 2: SAMMENDRAG AF LONGITUDINELLE STUDIER

Bilaget inkluderer resuméer af longitudinelle undersøgelser af forsinket PTSD med kvantitative data om PTSD-symptomniveauer i de første 0-6 måneder efter traumat. Undersøgelser, der blev udelukket efter fuldtekstlæsning sammenfattes også. Undersøgelserne er sorteret efter udgivelsesår og efternavn på første-forfatteren (jf. Tabel 4). **Relevante figurer er ikke inkluderet i herværende danske oversættelse bestemt for offentliggørelse på grund af bestemmelser om ophavsret.**

McFarlane et al 1988 (1). Et ofte citeret stort prospektivt studie af australske brandmænd identificerede 62 brandfolk med forsinket PTSD (20%) i løbet af en 29 måneder lang opfølgingsperiode. Bestræbelser på at undgå forstyrrende og påtrængende erindringer i den indledende fase efter den traumatiske hændelse var mere fremherskende blandt brandmænd med forsinket PTSD end blandt eksponerede brandmænd uden PTSD, men i øvrigt rapporteres ikke data om PTSD symptomer forud for diagnosen.

Green et al 1993 (2) fulgte 24 patienter, der var involveret i motorkøretøjsulykker gennem 18 måneder efter ulykken, og identificerede 5 personer med forsinket PTSD, som alle havde *subthreshold* PTSD ved den første vurdering.

Buckley et al 1996 (3) rapporterede, at alle personer med forsinket PTSD et år efter en motorcykelulykke ($n = 7$) havde *subthreshold* PTSD 3 dage efter ulykken (3). Score for påtrængende erindringer var forøget ved forsinket PTSD sammenlignet med de 38 forulykkede uden PTSD (gennemsnitsscore 3,9 versus 1,1, $p < 0,001$). Den samlede CAPS-score var forhøjet (38,7 versus 28,2, $p < 0,05$) ved forsinket PTSD i den præmære undersøgelse. Dette er et meget omfattende prospektivt studie, men antal tilfælde med forsinket PTSD er få.

Bryant et al 2002 (4) identificerede 23 personer med ikke-forsinket og 5 personer med forsinket PTSD blandt 103 overlevende efter motorkøretøjsulykker, der blev undersøgt 1, 6 og 24 måneder efter ulykken med PTSD-modul fra *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)* udført af erfarne kliniske psykologer. De 5 personer med forsinket PTSD havde alle forhøjede niveauer af påtrængende erindringer og undgåelsesadfærd 1 og 6 måneder efter ulykken sammenlignet med personer uden PTSD. Forfatterne understreger, at der er behov for forsigtig fortolkning på grund af det lille antal. Symptomforløbene (trajectories) i denne artikel er defineret på basis af PTSD-status ved den sidste opfølgning og adskiller sig således fra symptomforløb baseret på latent klasseanalyse.

Gray et al 2004 (5) studerede PTSD-symptomforløb blandt 1040 amerikanske deltagere i en fredsbevarende styrke i Somalia 4 og 18 måneder efter hjemkomst fra udsendelsen. Der anvendtes selvrapporterede data målt på Mississippi-skalaen og *Posttraumatic Stress Disorder Checklist (PCL-skalaen, score 17-85)*. I alt 68 opfyldte DSM-IV-kriterierne for forsinket PTSD (6,5%), og den gennemsnitlige PCL-score ved den første undersøgelse i denne gruppe var højere (en sumscore på omkring 35 enheder) end i den resistente gruppe (omkring 25 enheder). Standardfejlen oplyses ikke. Undersøgelsen tyder på *subthreshold* PTSD-symptomer før senere indtræden af det fulde PTSD symptombillede.

Hepp et al 2008 (6) brugte *Clinician Administered Posttraumatic Stress Disorder (CAPS)* skalaen (score 0-136) til at undersøge 121 alvorligt kvæstede patienter fra en intensivafdeling 1, 6, 12 og 36 måneder efter en trafikulykke og identificerede 6 med forsinket PTSD defineret ved, at alle DSM-III-R-kriterierne for A (stressorkriterierne), B (genoplevelse), C (undvigeadfærd) og D (vagsomhed) symptomer var opfyldt efter 6 måneder men ikke tidligere. *Subthreshold* PTSD blev defineret som både A og B symptomer i kombination med enten C eller D symptomer. I alt udviklede 6 personer PTSD med forsinket start, hvoraf den ene ikke havde *subthreshold* PTSD inden for de første 1-6 måneder. Påtrængende erindringer ved baselineundersøgelsen var en determinant for forsinket PTSD ($\beta = 0,24$, $p < 0,05$).

Berninger et al 2010 (7) brugte *Posttraumatic Stress Disorder Checklist (PCL-m, score 1-17)* til at undersøge 5.656 brandmænd 1-4 måneder og igen 3-4 år efter World Trade Center angrebet og identificerede 391 med sandsynlig forsinket PTSD defineret ved mindst to bekræftende svar vedrørende

arousal, mindst et bekræftende svar vedrørende genoplevelse og mindst tre bekræftende svar vedrørende undvigeadfærd/tilbagetrækning i kombination med en total score på mindst ni bekræftende svar. Subtreshold sandsynlig PTSD blev defineret af en samlet score på 5-8 svarende til den øverste kvartil af fordelingen. Subtreshold sandsynlig PTSD var en stærk prædikator for sandsynlig forsinket PTSD (OR_{adj} 5,6 (95% CI 4,4-7,7)), selv efter justering for en række potentielle confoundere.

Goodwin et al 2012 (8) brugte *Posttraumatic Stress Disorder Checklist* (PCL-civil, score 17-85) til at undersøge 1.397 britiske militærfolk i et to-fase kohortestudie vurderet med ca. 3 års mellemrum og identificerede 44 personer med sandsynlig forsinket PTSD defineret ved en samlet score på 50 ved opfølgningen og mindre end 50 ved baseline. Subtreshold sandsynlig PTSD blev defineret ved en total score på 40-49. Subtreshold sandsynlig PTSD var en stærk prædikator for sandsynlig forsinket PTSD (OR_{adj} 4.9 (95% CI 2.1-11.6)), selv efter justering for andre variable. Endvidere havde gruppen med forsinket PTSD højere gennemsnitlig PTSD-symptomscore end personer uden PTSD ved den første undersøgelse [33,3 (SD 9,2) versus 22,4 (SD 6,8), $p < 0,001$].

Bryant et al 2013 (9) undersøgte forekomsten af *subtreshold* og fuld PTSD på basis af the *Clinician Administered Posttraumatic Stress Disorder Scale* (CAPS) i en prospektiv undersøgelse af 1084 konsekutivt indlagte traumatisk kvæstede patienter fra 4 australske hospitaler (for det meste trafikulykker) og udførte opfølgning 3, 12 og 24 måneder efter traumatet blandt 785 (9). Blandt 48 patienter med PTSD efter 2 år (6,2%) var kun 3 (0,5%) uden subtreshold eller fuld PTSD efter 1 år, hvilket indikerer, at risikoen for forsinket PTSD uden brosymptomer er ubetydelig, hvis overhovedet til stede. Patienter uden symptomer mellem 6 og 12 måneder, som senere blev symptomatiske, er dog ikke kommet med i undersøgelsen. Undersøgelsen viste også, at mild traumatisk hjerneskade og stressfaktorer efter ulykken prædikterede forsinket PTSD.

Horesh et al 2013 (10) udførte en omfattende evaluering af det kliniske billede og PTSD symptomudvikling blandt 675 veteraner med forsinket PTSD relateret til kampzone eksponering under Libanon-krigen. Det gennemsnitlige antal PTSD symptomer blandt veteranerne et, to og 20 år efter de traumatiske hændelser var på alle tidspunkter signifikant højere end hos veteraner uden PTSD til trods for at de fleste af disse også rapporterede mindst et symptom. Således var det gennemsnitlige PTSD-symptomscore målt med *post-traumatic stress disorder inventory* (score 1-13) blandt 53 veteraner med forsinket PTSD diagnosticeret 20 år efter krigen 2,55 18 år tidligere og 2,62 19 år tidligere, mens de tilsvarende værdier blandt veteraner uden PTSD var henholdsvis 1,73 og 1,56. Tilsvarende var den gennemsnitlige PTSD-score blandt 58 veteraner med PTSD diagnosticeret 2 år efter krigen 3,31 ved vurderingen et år tidligere. Det ser ud til, at forsinket PTSD også i denne undersøgelse typisk udvikles i forlængelse af subtreshold posttraumatiske symptomer.

North et al 2013 (11) brugte *the clinician administered Diagnostic Interview Schedule (DIS for DSM-III-R and DSM-IV-TR (onset))* i en undersøgelse af 716 overlevende efter 10 katastrofer, der fandt sted mellem 1987 og 1995. Undersøgelsen fandt sted inden for 3 måneder efter de traumatiske begivenheder med opfølgning efter 1-3 år. Katastroferne omfattede en oversvømmelse, en tornado, et jordskælv, en ildstorm, 5 terrorangreb og et flystyrt. Alle 46 tilfælde med diagnosticeret PTSD ved opfølgning, men uden PTSD ved den indledende vurdering, fik de første PTSD-symptomer i løbet af 6 måneder og langt de fleste havde mindst et symptom allerede i den første måned. Undvigeadfærd/tilbagetrækning (*numbing*) syntes at blive rapporteret først.

O'Donnell et al 2013 (12) brugte *Clinician Administered Posttraumatic Stress Disorder Scale* (CAPS, score 0-136) til i telefoninterview at undersøge 834 alvorligt kvæstede patienter fra 4 centre rundt om i Australien 3 og 12 måneder efter ulykken og identificerede 39 med forsinket PTSD defineret ved opfyldelse af alle DSM-IV-R kriterierne B (genoplevelse), C (undvigeadfærd/tilbagetrækning), D (hyperarousal) og F (nedsat funktion) efter 6 måneder, men ikke efter 3 måneder. Partiel PTSD blev defineret af to af de tre DSM-IV-symptom grupper B, C, D i tillæg til F-kriteriet og subtreshold PTSD ved

mindst et symptom fra hver symptomgruppe B, C, D ud over F-kriteriet. Blandt de 39 med forsinket PTSD havde 17 partiel/subtreshold PTSD, og 22 havde 'minimale' PTSD-symptomer ved 3 måneders vurderingen. Efter tre måneder var den gennemsnitlige samlede CAPS-score 28,9 (SD 14,6) i gruppen med forsinket debut med minimale symptomer (n = 22) og 47,4 i gruppen med partiel/subtreshold PTSD, men der var ingen forskel i scores for arousal og undvigende adfærd mellem de to grupper. CAPS-score blandt personer uden PTSD oplyses ikke. Forekomsten af forsinket PTSD i denne undersøgelse er højere end i adskillige andre rapporter. Årsagerne til dette er usikre. Traumets sværhedsgrad samt smerter prædikerede forsinket PTSD i denne undersøgelse.

Tolv prospektive studier med klinisk registrering af PTSD, der af forskellige årsager ikke er oplysende om subtreshold symptomer ved forsinket PTSD.

1. Ingen tilfælde med forsinket PTSD.

North et al 1997 (13) brugte *Clinician Administered Diagnostic Interview Schedule (DIS)* til at undersøge 136 overlevende fra en masseskydning 1 og 12 måneder efter traumat. Alle 12 tilfælde med verificeret PTSD ved opfølgingsundersøgelsen opfyldte DSM-III-kriterierne for PTSD allerede i de første måneder efter traumat. Tidligere psykiatrisk lidelse var en stærk prædiktør for PTSD i denne undersøgelse, der også indikerer lav pålidelighed af symptomrapportering over tid.

O'Donnell et al 2007 (14) undersøgte PTSD-symptomforløb med *Clinician Administered Posttraumatic Stress Disorder Scale (CAPS-skala)* inden udskrivning fra hospital og igen efter 3 og 12 måneder i 307 fortløbende patienter, der fik en akut traumatisk skade - for det meste i forbindelse med trafikulykker. Ti procent blev ved klinisk telefoninterview efter 12 måneder diagnosticeret med PTSD. Denne gruppe havde signifikant øgede niveauer af alle tre PTSD symptomklynger inden udskrivning fra hospital sammenlignet med dem, der ikke udviklede PTSD, og disse symptomer eskalerede over tid. Genoplevelse var initialt højest med en mindre stejl hældning. Undgåelsesadfærd var lavest initialt, men med den stejlest stigende hældning. Resultaterne viser, at personer, der udvikler forsinket PTSD har et distinkt andet symptomforløb sammenlignet med personer der ikke gør. Imidlertid blev personer med forsinket PTSD ikke analyseret separat. Forfatterne advarer mod at generalisere til andre grupper af traumatiserede uden fysiske kvæstelser eller med mindre alvorlige skader, idet de mener, at fokus på fysisk helbredelse kan forsinke den psykologiske bearbejdning af begivenheden (og dermed forsinke PTSD-symptomer hos personer med skader). Dette er et af få prospektive studier med klinisk diagnose af PTSD.

Zhang et al 2013 (15) brugte *Clinician Administered Diagnostic Interview Schedule (DIS)* til at undersøge 128 civile overlevende fra den amerikanske ambassadebombning i 1998 i Nairobi inden for den første måned efter angrebet og igen efter 3 år. Alle 36 tilfælde med verificeret PTSD ved opfølgingsundersøgelsen opfyldte DSM-IV-TR-kriterierne for PTSD ved den første undersøgelse efter hændelsen. Der blev således ikke observeret tilfælde med forsinket PTSD.

2. Prospektive studier af forsinket PTSD, men uden initiale PTSD-scores.

Watson et al. 1988 (16) undersøgte en stikprøve på 63 veteraner med PTSD og fandt, at 49% havde en forsinkelse på mindst 6 måneder før de første PTSD-symptomer viste sig. Sidstnævnte undersøgelse var baseret på retrospektiv genkaldelse af tidspunkt for symptomstart, som næppe er nøjagtig.

Green et al 1990 (17) identificerede 14 år efter Buffalo Creek-dæmningskatastrofen i 1972 11% med forsinket PTSD, men systematisk og pålidelig kortlægning af symptomstart og -udvikling mange år senere er næppe realistisk.

Mayou et al 1993 (18) fulgte 188 ofre for trafikulykker i op til et år og rapporterede, at 6 af disse opfyldte kriterierne for PTSD efter et år, men ikke 3 måneder efter ulykken. Senere præsenterede de samme forfattere en større stikprøve (n = 546), der blev fulgt 3 år. 3,6% af deltagerne (n = 15), der ikke opfyldte

DSM-IV PTSD-kriterierne efter tre måneder eller 1 år, blev diagnosticeret med PTSD efter 3 år og repræsenterer således tilfælde af forsinket PTSD. Desværre blev niveauet af PTSD-symptomer ved de 2 første undersøgelser ikke rapporteret.

Blanchard et al 1996 (19) undersøgte 132 ofre for motorkøretøjsulykker gennem 1 år og fandt, at den samlede score for hyperarousal og undvigeadfærd 1-4 måneder efter ulykken prædikerede PTSD efter 1 år, men undersøgelsen belyser ikke forekomst af symptomer under den diagnostiske tærskel ved forsinket PTSD.

Ehlers et al 1998 (20) foretog en prospektiv undersøgelse af 967 konsekutive patienter indbragt til akutklinik efter en køretøjsulykke. I alt 49 (6,3%) af de overlevende, der ikke opfyldte PTSD-kriterierne efter tre måneder, havde PTSD efter 12 måneder, men niveauet af PTSD symptomer ved 3-måneders vurderingen oplyses ikke.

Carty et al 2006 (21) fandt i en prospektiv undersøgelse af overlevende efter akutte traumer, at 10% (n=5) med forsinket PTSD ikke havde partiel eller subthreshold PTSD 3 måneder efter ulykken, men da PTSD symptomer ikke blev vurderet mellem 3 og 6 måneder efter ulykken er det usikkert om disse tilfælde opfylder DSM-IV- og ICD-10-kriterierne for forsinket PTSD.

Cukor et al 2011 (22) undersøgte hjælpepersonel ved WTC-angrebet og identificerede en undergruppe med forsinket PTSD, men rapporterede ikke data om PTSD-symptomer i de første måneder efter angrebet.

3. Undersøgelser som er irrelevante af andre grunde.

Bromet et al 2016 (23) undersøgte PTSD symptomforløb med *Posttraumatic Stress Disorder Checklist* (PCL-WTC, interval 17-85) blandt 3.231 World Trade Center-respondenter (faggrupper involveret i rednings- og genopretningsarbejde) ved op til 9 lejligheder efter angrebet den 11/9 2001, sidste gang 11-13 år efter katastrofen. Symptomforløbene blev defineret på basis af PTSD-diagnostisk status ved den sidste opfølgning (DSM-IV SCID-interviews). De 9,7% med PTSD og de 7,9% med remitteret PTSD 11-13 år efter angrebene havde et symptomforløb fra et højere startniveau, mens de 5,9% med partiel PTSD ikke adskilte sig fra referencegruppen. Efter 2,5 år havde denne gruppe dog en PCL-sumscore, der var signifikant højere end referencegruppen. Den justerede risiko for PTSD efter 13 år var stærkt relateret til WTC-eksponeringsgraden (ad hoc-spørgeskema med 6 spørgsmål) hos både politifolk og ikke-traditionelle redningsarbejdere (bygningsarbejdere, rengøringsassistenter med mere). Kunstigt høje risikoestimer som følge af *common method bias* er sandsynlig. Effekt af posttraumatiske stressfaktorer undersøges ikke. Symptomforløbene er i denne artikel defineret på basis af PTSD-status ved den sidste opfølgning og adskiller sig således fra symptomforløb baseret på latent klasseanalyse. Da tidspunktet for PTSD-indtræden ikke er kendt, er denne artikel ikke informativ med hensyn til forekomsten af prodromale symptomer ved forsinket PTSD.

Magruder et al 2016 (24) undersøgte forekomsten af PTSD blandt 4.138 Vietnam veteraner i 1992 (med efterfølgende evaluering af tidligere PTSD) og igen i 2012. I 2012 blev observeret 195 veteraner (5,2% af 3.755) uden PTSD i 1992 eller tidligere (24). Om disse tilfælde af forsinket PTSD havde subthreshold PTSD symptomer i 1992 eller tidligere vides ikke. Tilsvarende er der ingen analyser af forekomst af traumer i den mangeårige opfølgingsperiode, og det er derfor usikkert, om PTSD tilfælde observeret mere end 30 år efter krigen rent faktisk er relateret til traumatiske hændelser under Vietnam krigen.

Referencer

1. McFarlane AC. The longitudinal course of posttraumatic morbidity. The range of outcomes and their predictors. *J NervMentDis.* 1988;176(1):30-9.
2. Green MM, McFarlane AC, Hunter CE, Griggs WM. Undiagnosed post-traumatic stress disorder following motor vehicle accidents. *Med J Aust.* 1993;159(8):529-34.

3. Buckley TC, Blanchard EB, Hickling EJ. A prospective examination of delayed-onset PTSD secondary to motor vehicle accidents. *J Abnorm Psychol.* 1996;105(4):617-25.
4. Bryant RA, Harvey AG. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a prospective evaluation. *Aust N Z J Psychiatry.* 2002;36(2):205-9.
5. Gray MJ, Bolton EE, Litz BT. A longitudinal analysis of PTSD symptom course: delayed-onset PTSD in Somalia peacekeepers. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72(5):909-13.
6. Hepp U, Moergeli H, Buchi S, Bruchhaus-Steinert H, Kraemer B, Sensky T, et al. Post-traumatic stress disorder in serious accidental injury: 3-year follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2008;192(5):376-83.
7. Berninger A, Webber MP, Niles JK, Gustave J, Lee R, Cohen HW, et al. Longitudinal study of probable post-traumatic stress disorder in firefighters exposed to the World Trade Center disaster. *Am J Ind Med.* 2010;53(12):1177-85.
8. Goodwin L, Jones M, Rona RJ, Sundin J, Wessely S, Fear NT. Prevalence of delayed-onset posttraumatic stress disorder in military personnel: is there evidence for this disorder?: Results of a prospective UK cohort study. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200(5):429-37.
9. Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M, McFarlane AC, Silove D. A multisite analysis of the fluctuating course of posttraumatic stress disorder. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(8):839-46.
10. Horesh D, Solomon Z, Keinan G, Ein-Dor T. The clinical picture of late-onset PTSD: A 20-year longitudinal study of Israeli war veterans. *Psychiatry Res.* 2013(12):10.
11. North CS, Oliver J. Analysis of the longitudinal course of PTSD in 716 survivors of 10 disasters. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(8):1189-97.
12. O'Donnell ML, Varker T, Creamer M, Fletcher S, McFarlane AC, Silove D, et al. Exploration of delayed-onset posttraumatic stress disorder after severe injury. *Psychosom Med.* 2013;75(1):68-75.
13. North CS, Smith EM, Spitznagel EL. One-year follow-up of survivors of a mass shooting. *Am J Psychiatry.* 1997;154(12):1696-702.
14. O'Donnell ML, Elliott P, Lau W, Creamer M. PTSD symptom trajectories: from early to chronic response. *Behav Res Ther.* 2007;45(3):601-6.
15. Zhang G, North CS, Narayanan P, Kim YS, Thielman S, Pfefferbaum B. The course of postdisaster psychiatric disorders in directly exposed civilians after the US Embassy bombing in Nairobi, Kenya: a follow-up study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(2):195-203.
16. Watson CG, Kucala T, Manifold V, Vassar P, Juba M. Differences between posttraumatic stress disorder patients with delayed and undelayed-onsets. *J Nerv Ment Dis.* 1988;176(9):568-72.
17. Green BL, Lindy JD, Grace MC, Gleser GC, Leonard AC, Korol M, et al. Buffalo Creek survivors in the second decade: stability of stress symptoms. *Am J Orthopsychiatry.* 1990;60(1):43-54.
18. Mayou R, Bryant B, Duthie R. Psychiatric consequences of road traffic accidents. *BMJ (Clinical research ed).* 1993;307(6905):647-51.
19. Blanchard EB, Hickling EJ, Barton KA, Taylor AE, Loos WR, Jones-Alexander J. One-year prospective follow-up of motor vehicle accident victims. *Behav Res Ther.* 1996;34(10):775-86.
20. Ehlers A, Mayou RA, Bryant B. Psychological predictors of chronic posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *J Abnorm Psychol.* 1998;107(3):508-19.
21. Carty J, O'Donnell ML, Creamer M. Delayed-onset PTSD: a prospective study of injury survivors. *J Affect Disord.* 2006;90(2-3):257-61.
22. Cukor J, Wyka K, Mello B, Olden M, Jayasinghe N, Roberts J, et al. The longitudinal course of PTSD among disaster workers deployed to the World Trade Center following the attacks of September 11th. *J Trauma Stress.* 2011;24(5):506-14.
23. Bromet EJ, Hobbs MJ, Clouston SA, Gonzalez A, Kotov R, Luft BJ. DSM-IV post-traumatic stress disorder among World Trade Center responders 11-13 years after the disaster of 11 September 2001 (9/11). *Psychol Med.* 2016;46(4):771-83.
24. Magruder KM, Goldberg J, Forsberg CW, Friedman MJ, Litz BT, Vaccarino V, et al. Long-Term Trajectories of PTSD in Vietnam-Era Veterans: The Course and Consequences of PTSD in Twins. *J Trauma Stress.* 2016;29(1):5-16.

BILAG 3: DOKUMENTATION AF LITERATURSØGNING

(KUN SYMPTOMSFORLØBSANALYSER)

3a Søgestrengene anvendt ved Medline søgning 31.12.2020.

(PTSD or posttraumatic stress disorder) and (trajectory or trajectories or latent growth) NOT systematic review[pt] NOT letter [sb] NOT editorial [sb] Filters: **Humans, English, Adult: 19+ years** Sort by: **First Author**

((("stress disorders, post traumatic"[MeSH Terms] OR ("stress"[All Fields] AND "disorders"[All Fields] AND "post traumatic"[All Fields]) OR "post-traumatic stress disorders"[All Fields] OR "ptsd"[All Fields] OR ("stress disorders, post traumatic"[MeSH Terms] OR ("stress"[All Fields] AND "disorders"[All Fields] AND "post traumatic"[All Fields]) OR "post-traumatic stress disorders"[All Fields] OR ("posttraumatic"[All Fields] AND "stress"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "posttraumatic stress disorder"[All Fields])) AND ("trajectories"[All Fields] OR "trajectory"[All Fields] OR "trajectory s"[All Fields] OR ("trajectories"[All Fields] OR "trajectory"[All Fields] OR "trajectory s"[All Fields]) OR (("latent"[All Fields] OR "latently"[All Fields] OR "latents"[All Fields]) AND ("growth and development"[MeSH Subheading] OR ("growth"[All Fields] AND "development"[All Fields]) OR "growth and development"[All Fields] OR "growth"[All Fields] OR "growth"[MeSH Terms] OR "growths"[All Fields]))) NOT "systematic review"[Publication Type]) NOT "letter"[Publication Type]) NOT "editorial"[Publication Type]

Translations

PTSD: "stress disorders, post-traumatic"[MeSH Terms] OR ("stress"[All Fields] AND "disorders"[All Fields] AND "post-traumatic"[All Fields]) OR "post-traumatic stress disorders"[All Fields] OR "ptsd"[All Fields]

posttraumatic stress disorder: "stress disorders, post-traumatic"[MeSH Terms] OR ("stress"[All Fields] AND "disorders"[All Fields] AND "post-traumatic"[All Fields]) OR "post-traumatic stress disorders"[All Fields] OR ("posttraumatic"[All Fields] AND "stress"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "posttraumatic stress disorder"[All Fields]

trajectory: "trajectories"[All Fields] OR "trajectory"[All Fields] OR "trajectory's"[All Fields]

trajectories: "trajectories"[All Fields] OR "trajectory"[All Fields] OR "trajectory's"[All Fields]

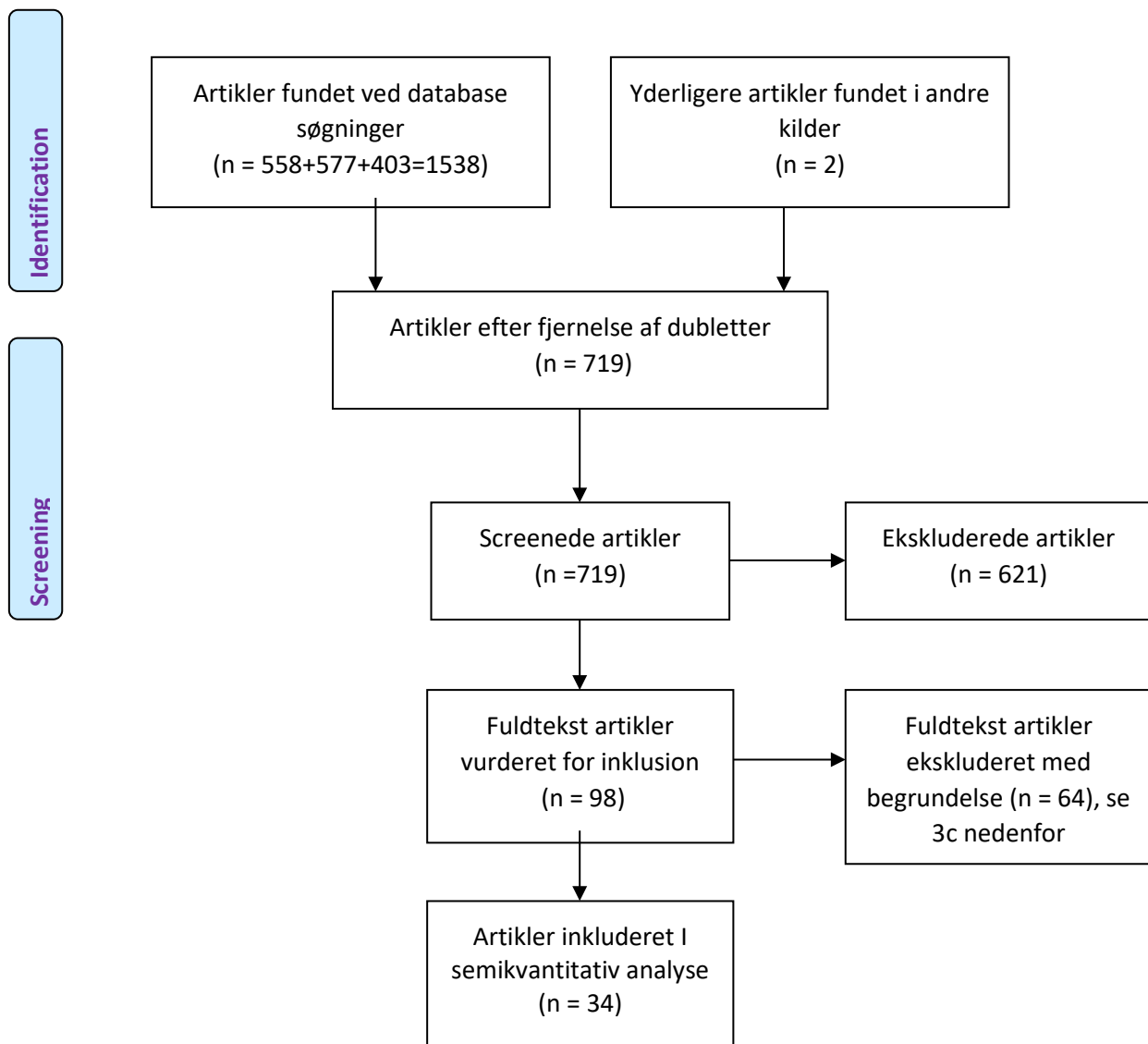
latent: "latent"[All Fields] OR "latently"[All Fields] OR "latents"[All Fields]

growth: "growth and development"[Subheading] OR ("growth"[All Fields] AND "development"[All Fields]) OR "growth and development"[All Fields] OR "growth"[All Fields] OR "growth"[MeSH Terms] OR "growths"[All Fields]

letter [sb]: letter [PT]

editorial [sb]: editorial [PT]

3b Flow diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for

Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

3c Begrundelse for eksklusion

Liste over artikler, der baseret på fuldttekst læsning af original artikel ikke opfylder inklusionskriterierne (n= 64) sorteret efter efternavn på første-forfatteren.

Reference	Første begrundelse	Anden begrundelse	Noter
Arnberg et al. 2015 (1)	Ingen longitudinel analyse	Ingen referencegruppe	19 års opfølgning, ingen omtale af forsinket PTSD hos overlevende fra flyulykker
Bakker et al 2019 (2)	<100 (n = 21)		30 års opfølgning, indikationer på stigning i PTSD-symptomer efter 30 år blandt eksponerede sammenlignet med kontroller
Belsher et al 2018 (3)	Tid siden traumatiske begivenheder ikke angivet		Longitudinelle kliniske symptomforløb af PTSD-sværhedsgrad faldt de første 6 måneder og vedvarede derefter de næste 6 måneder
Benyamini et al. 2009 (4)	Udfaldet er selv vurderet helbred		
Berntsen et al. 2012 (5)	Data rapporteret i Andersen 2014 inklusive en 2,5-årig opfølgning		
Bohnert et al 2018 (6)	<3 målinger		Kun 6 og 12 måneders post-deployering
Bray et al. 2016 (7)	Tid siden traumatisk begivenhed ikke oplyst		Ingen tegn på brosymptomer
Cabrera et al. 2016 (8)	Aggressions-symptomforløb		
Chopra et al. 2014 (9)	Tid siden traumatisk begivenhed ikke oplyst		
Currier et al. 2014 (10)	Opfølgning <6 måneder		
Dekel et al. 2014 (11)	Ingen PTSD symptomforløb over tid		Kun p- værdier. Tiltagende PTSD-symptomer blandt tidligere krigsfanger fra 1991 over 2003 til 2008, men ingen grafer
DeRoos -Cassini et al. 2010 (12)	Ingen vurderinger efter 6 måneder		
Fink et al 2017 (13)	Timing siden traumatisk begivenhed ikke angivet	Blanding af forskellige traumer	
Galatzer-Levy et al 2013a (14)	Udvælgelse af deltagere med høj PTSD- symptom score	Behandlings-evaluering	Tilskadedkomne patienter indlagt på hospitaler
Galatzer-Levy et al 2013b (15)	Generelle stress symptomforløb, ikke PTSD		Ellers relevant undersøgelse af politibetjente
Galea et al. 2008 (16)	Ingen PTSD-symptomforløb over tid		
Gargano et al 2019 (17)	Ingen PTSD-symptomforløb over tid		
Gaska et al 2019 (18)	Ingen PTSD-symptomer		Omtaler risiko for utilsigtet hændelse s ved forskellige symptomforløb
Gelkopf et al 2013	<3 målinger		

Reference	Første begrundelse	Anden begrundelse	Noter
(19)			
Goodwin et al. 2017 (20)	Ingen PTSD-symptomforløbsanalyse		
Gray et al. 2004 (21)	<3 målinger		
Greene et al. 2014 (22)	Ingen PTSD-symptomer		Vedrører mental sundhed blandt tidligere krigsfangers hustruer
Greene-Cramer et al. 2020 (23)	Ingen vurderinger > 6 måneders efter begivenhed		Vedrører humanitære hjælpearbejdere
Hobfoll et al. 2009 (24)	<3 målinger		
Holgersen et al. 2010 (25)	Ingen PTSD-symptomforløbsanalyse		
Hussain et al. 2013 (26)	<3 målinger		
Johannesson et al. 2011 (27)	<3 målinger		
Jones et al. 2019 (28)	<3 målinger		
Kelber et al. 2019 (29)	Udvalgte PTSD-patienter		Undersøges fra diagnose og frem (ikke bagud)
Kenardy et al. 2017 (30)	Ingen PTSD symptomforløbsanalyse		
Labinsky et al. 2006 (31)	Ingen PTSD symptomforløbsanalyse	<100 deltagere	
Ljungman et al. 2015 (32)	Ingen PTSD symptomforløbsanalyse		
Madsen et al. 2014 (33)	PTSD forløb rapporteret i en tidligere artikel		
Malgaroli et al. 2020 (34)	Behandlingsundersøgelse		
Mancini et al. 2015 (35)	Om metoder		
Marshall et al. 2015 (36)	Ingen PTSD symptomforløbsanalyse		
Maercker et al. 2013 (37)	<3 prospektive vurderinger		
Magruder et al. 2016 (38)	<3 prospektive vurderinger		
Meli et al. 2020 (39)	Forløb for både bekræftet og afkræftet akut koronarsyndrom	Forløb baseret på sammensatte z-scores	
Osenbach et al. 2014 (40)	Udvælgelse af deltagere med PCL-score > 35	Behandlingsevaluering	
Paxson et al. 2012 (41)	En senere opfølgning af den samme population er inkluderet (Lowe 2020)		
Perez Benitez et al. 2013 (42)	Vedrører patienter med angstlidelse med comorbid PTSD		
Ponce de Leon et al. 2018 (43)	Data offentliggjort af Andersen 2014		
Phelps et al. 2018 (44)	Behandlingsforløb (PTSD hos veteraner)		

Reference	Første begrundelse	Anden begrundelse	Noter
Pietrzak et al. 2013 (45)	En senere opfølgning af den samme population er inkluderet (Feder 2016)		
Ravn et al (46)	Ingen vurderinger efter 6 måneder		
Russell et al. 2019 (48)	Ingen vurdering senere end 6 måneder efter udsendelse		
Schwarzer et al. 2016 (49)	Ingen symptomforløbsanalyse		Symptomforløb justeret for køn og alder af en vis interesse
Snir et al. 2017 (50)	Vedrører SI i henhold til CSA og PTSD	Data rapporteret i en tidligere artikel	
Solomon et al. 2006 (51)	Rapporteret i en senere artikel med flere deltagere (Ginzberg 2011)	Ingen symptomforløbsanalyse	
Solomon et al. 2009 (52)	Rapporteret i en senere artikel (Ginzberg 2011)		Fokus på symptomklynger. Hyperarousal efter det 1. år forudsiger senere progression
Solomon et al. 2018 (53)	Første vurdering 17 år efter krigen	Retrospektiv evaluering af symptomer	Yom Kippur undersøgelse af tidligere krigsfanger
Sørensen et al 2016 (54)	Vedrører kognitiv funktion	PTSD-baner rapporteret i anden artikel	
Tang et al 2007 (55)	<3 målinger	<1 års opfølgning	
Tay et al. 2016 (56)	<3 målinger		
Thiel de Bocanegra et al 2005 (57)	<3 målinger		
Thordardottir et al. 2019 (58)	Ingen PTSD symptomforløbsanalyse		
Tsai et al 2017 (59)	Ingen PTSD symptomforløbsanalyse		
Vaage et al. 2010 (60)	Ingen symptomforløbsanalyse		
Van der Wal et al. 2019 (61)	Data rapporteret i anden artikel (Eekhout I 2016)		
Walker et al. 2017 (62)	Ingen PTSD symptomforløbsanalyse		
WU e al 2006 (63)	Ingen måling senere end 6 måneder efter udsendelse		
Yehuda e al 2015 (64)	<3 målinger	<100 deltagere	

Ekskluderede artikler

1. Arnberg FK, Eriksson NG, Hultman CM, Lundin T. Traumatic bereavement, acute dissociation, and posttraumatic stress: 14 years after the MS Estonia disaster. *J Trauma Stress*. 2011;24(2):183-90.
2. Bakker LP, Småstuen MC, Reichelt JG, Gjerstad CL, Tønnessen A, Weisæth L, et al. The trajectory of symptom burden in exposed and unexposed survivors of a major avalanche disaster: a 30 year long-term follow-up study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):175.
3. Belsher BE, Evatt DP, Liu X, Freed MC, Engel CC, Beech EH, et al. Collaborative Care for Depression and Posttraumatic Stress Disorder: Evaluation of Collaborative Care Fidelity on Symptom Trajectories and Outcomes. *J Gen Intern Med*. 2018;33(7):1124-30.
4. Benyamini Y, Ein-Dor T, Ginzburg K, Solomon Z. Trajectories of self-rated health among veterans: a latent growth curve analysis of the impact of posttraumatic symptoms. *Psychosom Med*. 2009;71(3):345-52.

5. Berntsen D, Johannessen KB, Thomsen YD, Bertelsen M, Hoyle RH, Rubin DC. Peace and war: trajectories of posttraumatic stress disorder symptoms before, during, and after military deployment in Afghanistan. *Psychol Sci*. 2012;23(12):1557-65.
6. Bohnert KM, Sripada RK, Ganoczy D, Walters H, Valenstein M. Longitudinal patterns of PTSD symptom classes among US National Guard service members during reintegration. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(9):911-20.
7. Bray RM, Engel CC, Williams J, Jaycox LH, Lane ME, Morgan JK, et al. Posttraumatic Stress Disorder in U.S. Military Primary Care: Trajectories and Predictors of One-Year Prognosis. *J Trauma Stress*. 2016;29(4):340-8.
8. Cabrera OA, Adler AB, Bliese PD. Growth mixture modeling of post-combat aggression: Application to soldiers deployed to Iraq. *Psychiatry Res*. 2016;246:539-44.
9. Chopra MP, Zhang H, Pless Kaiser A, Moye JA, Llorente MD, Oslin DW, et al. PTSD is a chronic, fluctuating disorder affecting the mental quality of life in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(1):86-97.
10. Currier JM, Holland JM, Drescher KD. Residential treatment for combat-related posttraumatic stress disorder: identifying trajectories of change and predictors of treatment response. *PLoS One*. 2014;9(7):e101741.
11. Dekel S, Solomon Z, Horesh D, Ein-Dor T. Posttraumatic stress disorder and depressive symptoms: joined or independent sequelae of trauma? *J Psychiatr Res*. 2014;54:64-9.
12. deRoos-Cassini TA, Mancini AD, Rusch MD, Bonanno GA. Psychopathology and resilience following traumatic injury: a latent growth mixture model analysis. *Rehabil Psychol*. 2010;55(1):1-11.
13. Fink DS, Lowe S, Cohen GH, Sampson LA, Ursano RJ, Gifford RK, et al. Trajectories of posttraumatic stress symptoms after civilian or deployment traumatic event experiences. *Psychol Trauma*. 2017;9(2):138-46.
14. Galatzer-Levy IR, Ankri Y, Freedman S, Israeli-Shalev Y, Roitman P, Gilad M, et al. Early PTSD symptom trajectories: persistence, recovery, and response to treatment: results from the Jerusalem Trauma Outreach and Prevention Study (J-TOPS). *PLoS One*. 2013;8(8):e70084.
15. Galatzer-Levy IR, Brown AD, Henn-Haase C, Metzler TJ, Neylan TC, Marmar CR. Positive and negative emotion prospectively predict trajectories of resilience and distress among high-exposure police officers. *Emotion*. 2013;13(3):545-53.
16. Galea S, Ahern J, Tracy M, Hubbard A, Cerda M, Goldmann E, et al. Longitudinal determinants of posttraumatic stress in a population-based cohort study. *Epidemiology*. 2008;19(1):47-54.
17. Gargano LM, Li J, Millien L, Alper H, Brackbill RM. Exposure to multiple disasters: The long-term effect of Hurricane Sandy (October 29, 2012) on NYC survivors of the September 11, 2001 World Trade Center attack. *Psychiatry Res*. 2019;273:719-24.
18. Gaska KA, Kimerling R. Patterns of Adverse Experiences and Health Outcomes Among Women Veterans. *Am J Prev Med*. 2018;55(6):803-11.
19. Gelkopf M, Solomon Z, Bleich A. A longitudinal study of changes in psychological responses to continuous terrorism. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2013;50(2):100-9.
20. Goodwin L, Norton S, Fear NT, Jones M, Hull L, Wessely S, et al. Trajectories of alcohol use in the UK military and associations with mental health. *Addict Behav*. 2017;75:130-7.
21. Gray MJ, Bolton EE, Litz BT. A longitudinal analysis of PTSD symptom course: delayed-onset PTSD in Somalia peacekeepers. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(5):909-13.
22. Greene T, Lahav Y, Bronstein I, Solomon Z. The role of ex-POWs' PTSD symptoms and trajectories in wives' secondary traumatization. *J Fam Psychol*. 2014;28(5):666-74.
23. Greene-Cramer BJ, Hulland EN, Russell SP, Eriksson CB, Lopes-Cardozo B. Patterns of posttraumatic stress symptoms among international humanitarian aid workers. *Traumatology*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1037/trm0000286> :No-Specified.

24. Hobfoll SE, Palmieri PA, Johnson RJ, Canetti-Nisim D, Hall BJ, Galea S. Trajectories of resilience, resistance, and distress during ongoing terrorism: the case of Jews and Arabs in Israel. *J Consult Clin Psychol.* 2009;77(1):138-48.
25. Hølgersen KH, Boe HJ, Klöckner CA, Weisaeth L, Holen A. Initial stress responses in relation to outcome after three decades. *J Nerv Ment Dis.* 2010;198(3):230-3.
26. Hussain A, Weisæth L, Heir T. Posttraumatic stress and symptom improvement in Norwegian tourists exposed to the 2004 tsunami—a longitudinal study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:232.
27. Johannesson KB, Lundin T, Fröjd T, Hultman CM, Michel PO. Tsunami-exposed tourist survivors: signs of recovery in a 3-year perspective. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(3):162-9.
28. Jones H, Dorahy MJ, Britt E, Rowlands A, Renouf C, Carter JD, et al. Predictors of Posttraumatic Stress Symptom Trajectories Following the Fatal 2011 Christchurch, New Zealand Earthquake. *J Trauma Stress.* 2019;32(2):206-14.
29. Kelber MS, Smolenski DJ, Workman DE, Morgan MA, Garvey Wilson AL, Campbell MS, et al. Typologies of Combat Exposure and Their Effects on Posttraumatic Stress Disorder and Depression Symptoms. *J Trauma Stress.* 2019;32(6):946-56.
30. Kenardy J, Heron-Delaney M, Hendrikz J, Warren J, Edmed SL, Brown E. Recovery trajectories for long-term health-related quality of life following a road traffic crash injury: Results from the UQ SuPPORT study. *J Affect Disord.* 2017;214:8-14.
31. Labinsky E, Blair W, Yehuda R. Longitudinal assessment of dissociation in Holocaust survivors with and without PTSD and nonexposed aged Jewish adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1071:459-62.
32. Ljungman L, Hovén E, Ljungman G, Cernvall M, von Essen L. Does time heal all wounds? A longitudinal study of the development of posttraumatic stress symptoms in parents of survivors of childhood cancer and bereaved parents. *Psychooncology.* 2015;24(12):1792-8.
33. Madsen T, Karstoft KI, Bertelsen M, Andersen SB. Postdeployment suicidal ideations and trajectories of posttraumatic stress disorder in Danish soldiers: a 3-year follow-up of the USPER study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(9):994-1000.
34. Malgaroli M, Hull TD, Wiltsey Stirman S, Resick P. Message Delivery for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: Longitudinal Observational Study of Symptom Trajectories. *J Med Internet Res.* 2020;22(4):e15587.
35. Mancini AD, Bonanno GA, Sinan B. A brief retrospective method for identifying longitudinal trajectories of adjustment following acute stress. *Assessment.* 2015;22(3):298-308.
36. Marshall EM, Frazier P, Frankfurt S, Kuijter RG. Trajectories of posttraumatic growth and depreciation after two major earthquakes. *Psychol Trauma.* 2015;7(2):112-21.
37. Maercker A, Gäbler I, O'Neil J, Schützwohl M, Müller M. Long-term trajectories of PTSD or resilience in former East German political prisoners. *Torture.* 2013;23(1):15-27.
38. Magruder KM, Goldberg J, Forsberg CW, Friedman MJ, Litz BT, Vaccarino V, et al. Long-Term Trajectories of PTSD in Vietnam-Era Veterans: The Course and Consequences of PTSD in Twins. *J Trauma Stress.* 2016;29(1):5-16.
39. Meli L, Birk J, Edmondson D, Bonanno GA. Trajectories of posttraumatic stress in patients with confirmed and rule-out acute coronary syndrome. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;62:37-42.
40. Osenbach JE, Lewis C, Rosenfeld B, Russo J, Ingraham LM, Peterson R, et al. Exploring the longitudinal trajectories of posttraumatic stress disorder in injured trauma survivors. *Psychiatry.* 2014;77(4):386-97.
41. Paxson C, Fussell E, Rhodes J, Waters M. Five years later: recovery from post traumatic stress and psychological distress among low-income mothers affected by Hurricane Katrina. *Soc Sci Med.* 2012;74(2):150-7.
42. Pérez Benítez CI, Zlotnick C, Dyck I, Stout R, Angert E, Weisberg R, et al. Predictors of the long-term course of comorbid PTSD: a naturalistic prospective study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2013;17(3):232-7.
43. Ponce de Leon B, Andersen S, Karstoft K-I, Elklit A. Pre-deployment dissociation and personality as risk factors for post-deployment post-traumatic stress disorder in Danish soldiers deployed to Afghanistan. *European Journal of Psychotraumatology.* 2018;9(1).

44. Phelps AJ, Steele Z, Cowlshaw S, Metcalf O, Alkemade N, Elliott P, et al. Treatment Outcomes for Military Veterans With Posttraumatic Stress Disorder: Response Trajectories by Symptom Cluster. *J Trauma Stress*. 2018;31(3):401-9.
45. Pietrzak RH, Van Ness PH, Fried TR, Galea S, Norris FH. Trajectories of posttraumatic stress symptomatology in older persons affected by a large-magnitude disaster. *J Psychiatr Res*. 2013;47(4):520-6.
46. Ravn SL, Karstoft KI, Sterling M, Andersen TE. Trajectories of posttraumatic stress symptoms after whiplash: A prospective cohort study. *Eur J Pain*. 2019;23(3):515-25.
47. Rosellini AJ, Liu H, Petukhova MV, Sampson NA, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Recovery from DSM-IV post-traumatic stress disorder in the WHO World Mental Health surveys. *Psychol Med*. 2018;48(3):437-50.
48. Russell DW, Russell CA. The evolution of mental health outcomes across a combat deployment cycle: A longitudinal study of a Guam-based National Guard unit. *PLoS ONE*. 2019;14(10).
49. Schwarzer R, Cone JE, Li J, Bowler RM. A PTSD symptoms trajectory mediates between exposure levels and emotional support in police responders to 9/11: a growth curve analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:201.
50. Snir A, Levi-Belz Y, Solomon Z. Is the war really over? A 20-year longitudinal study on trajectories of suicidal ideation and posttraumatic stress symptoms following combat. *Psychiatry Res*. 2017;247:33-8.
51. Solomon Z, Mikulincer M. Trajectories of PTSD: a 20-year longitudinal study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):659-66.
52. Solomon Z, Horesh D, Ein-Dor T. The longitudinal course of posttraumatic stress disorder symptom clusters among war veterans. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):837-43.
53. Solomon Z, Bachem R, Levin Y, Crompton L, Ginzburg K. Long-term trajectories of posttraumatic stress disorder: Categorical versus continuous assessment. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*. 2018;81(4):376-90.
54. Sørensen HJ, Andersen SB, Karstoft KI, Madsen T. The influence of pre-deployment cognitive ability on post-traumatic stress disorder symptoms and trajectories: The Danish USPER follow-up study of Afghanistan veterans. *J Affect Disord*. 2016;196:148-53.
55. Tang CS. Trajectory of traumatic stress symptoms in the aftermath of extreme natural disaster: a study of adult Thai survivors of the 2004 Southeast Asian earthquake and tsunami. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195(1):54-9.
56. Tay AK, Rees S, Steel Z, Tam N, Soares Z, Soares C, et al. Six-year trajectories of post-traumatic stress and severe psychological distress symptoms and associations with timing of trauma exposure, ongoing adversity and sense of injustice: a latent transition analysis of a community cohort in conflict-affected Timor-Leste. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010205.
57. Thiel de Bocanegra H, Moskalenko S, Chan P. PTSD and depression among displaced Chinese workers after the World Trade Center attack: a follow-up study. *J Urban Health*. 2005;82(3):364-9.
58. Thordardottir EB, Gudmundsdottir H, Gudmundsdottir B, Hrólfssdóttir AM, Aspelund T, Hauksdottir A. Development and predictors of psychological outcomes following the 2008 earthquake in Iceland: a longitudinal cohort study. *Scand J Public Health*. 2019;47(2):269-79.
59. Tsai J, Pietrzak RH. Trajectories of posttraumatic growth among US military veterans: a 4-year nationally representative, prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(5):483-92.
60. Vaage AB, Thomsen PH, Silove D, Wentzel-Larsen T, Van Ta T, Hauff E. Long-term mental health of Vietnamese refugees in the aftermath of trauma. *Br J Psychiatry*. 2010;196(2):122-5.
61. van der Wal SJ, Gorter R, Reijnen A, Geuze E, Vermetten E. Cohort profile: the Prospective Research In Stress-Related Military Operations (PRISMO) study in the Dutch Armed Forces. *BMJ Open*. 2019;9(3):e026670.
62. Walker WC, Franke LM, Sima AP, Cifu DX. Symptom Trajectories After Military Blast Exposure and the Influence of Mild Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2017;32(3):E16-e26.
63. Wu KK, Cheung MW. Posttraumatic stress after a motor vehicle accident: a six-month follow-up study utilizing latent growth modeling. *J Trauma Stress*. 2006;19(6):923-36.

64. Yehuda R, Bierer LM, Pratchett LC, Lehrner A, Koch EC, Van Manen JA, et al. Cortisol augmentation of a psychological treatment for warfighters with posttraumatic stress disorder: Randomized trial showing improved treatment retention and outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:589-97.

BILAG 4: SAMMENFATNINGER AF PTSD SYMPTOMFORLØBS STUDIER (TRAJECTORY ANALYSES)

Korte resuméer af 34 prospektive studier (42 populationer) af PTSD symptomforløb identificeret med latent vækstanalyse, der opfylder inklusionskriterierne.

Adams et al. 2019 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL*, sumscore 17-85) blandt 2.355 overlevende fra tårnene efter World Trade Center terrorangrebene i 2001. Spørgeskemaer blev udfyldt 2,5, 5,5 og 10,5 år efter begivenheden og fire PTSD symptomforløb blev identificeret (1). Et forsinket PTSD symptomforløb blev observeret hos 6,7% med moderat forhøjede niveauer de første år og med en dramatisk stigning i PTSD-sumscore efter 5 år. Hyperarousal ved den første undersøgelse prædikerede det forsinkede/tiltagende symptomforløb (og det kroniske symptomforløb). Desuden prædikerede niveauet for WTC-eksponering og post 9/11 stressfaktorer symptomforløbene, men analyser af de enkelte PTSD symptomforløb er ikke foretaget. Den forsinkede stigning af PTSD symptomer efter 5 år kan være udløst af post 9/11 stressorer forenelig med stress-sensitiserings hypotesen, men kan også være uafhængig af de primære traume WTC traumatiske hændelser.

Andersen et al. 2014 undersøgte PTSD-symptomforløb (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL*, sumscore 17-85) blandt 561 danske soldater ved 6 lejligheder før, under og efter udsendelse til Afghanistan med en sidste opfølgning 2,5 år efter hjemkomst (2). Der blev identificeret seks PTSD symptomforløb inklusive et forsinket symptomforløb (5,7%) og et faldende-tiltagende (2,0%) symptomforløb. Ved det forsinkede forløb var der forhøjede PTSD symptomer allerede ved 3-7 måneders undersøgelsen, og ved det faldende-tiltagende startede symptomerne fra et højt niveau efter tilbagevenden. De fluktuerende PTSD symptomforløb var relateret til faktorer før udsendelse såsom mental sundhed og kampeksponering, men ikke til stressfaktorer efter udsendelse.

Armor C et al. 2012 undersøgte PTSD symptomforløb (*Harvard Trauma Questionnaire HTQ*, 30 spørgsmål, sumscore 0-30) blandt 255 danske voldtægtsofre 3, 6 og 12 måneder efter hændelsen (3) og identificerede kun to PTSD symptomforløb i denne gruppe af næsten udelukkende kvinder, - en gruppe med et lavt stabilt niveau af gennemsnitligt HTQ-score (35%) og en gruppe med et højt let faldende niveau (65%). Derfor er der ingen indikation på forsinket PTSD i denne gruppe med meget høje niveauer PTSD symptom niveauer, men opfølgingsperioden er kort.

Boasso et al 2015 undersøgte forløbet af PTSD symptomer (*Clinician Administered PTSD Scale, CAPS*, sumscore 0-136) blandt 982 udsendte amerikanske marinesoldater i en longitudinel undersøgelse med evalueringer 1 måned før udsendelse og igen 1, 5 og 8 måneder efter udsendelse (4). Tre forskellige PTSD symptomforløb blev identificeret inden for hver af tre tertiler, der opdelte gruppen på basis af kampeksponeringsgrad (*Combat Exposure Scale, CES*). Fra det højeste til det laveste niveau af CES var forekomsten af forsinkede PTSD symptomforløb henholdsvis 18%, 16% og 8%. Alle steg fra lave niveauer mod højere/høje niveauer en måned efter tilbagevenden fra udsendelsen. Risikoen for forsinkede PTSD symptomforløb i relation til kampeksponering eller stressfaktorer efter udsendelse blev ikke analyseret på grund af for få personer. Behandling efter tilbagevenden kan have ændret PTSD symptomforløbene for dem med den mest alvorlige kampeksponering.

Bryant et al. 2015 undersøgte PTSD symptomforløb (*Clinician Administered PTSD Scale, CAPS*, sumscore 0-136) blandt 1084 traumatisk kvæstede patienter, der blev vurderet under indlæggelse på hospital og 3, 12 og 72 måneder senere (5). De identificerede 5 PTSD symptomforløb inklusive et forsinket/stigende symptomforløb (10%), der i overensstemmelse med tidligere undersøgelser af den samme patientgruppe (27, 50) udviste forhøjede PTSD-symptumniveauer allerede ved baseline og efter 3 måneder. Livsbegivenheder inklusive både overfald og traumer som tab af job og skilsmisse prædikerede det forsinkede/tiltagende symptomforløb efter 12 måneder, men ikke efter 24 måneder. Begrænsninger er et stort tab under opfølgningen.

Dickstein et al 2010 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL*, sumscore 17-85) blandt 635 amerikanske soldater udstationeret på en fredsbevarende mission i Kosovo i 6 måneder med data indsamlet før og under udsendelse samt 3,5 og 8,5 måned efter hjemkomst (6). Et forsinket symptomforløb blev observeret hos 3% i form af en jævn stigning fra et forhøjet niveau umiddelbart efter udsendelsen. Kampeksponering var ikke forbundet med det forsinkede symptomforløb. Imidlertid var frafaldet stort, idet kun 27% deltog i den afsluttende undersøgelse. Posttraumatiske stressfaktorer blev ikke undersøgt.

Donoho et al 2016 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL*, sumscore 17-85) i en stikprøve på 8.178 udsendte militærpersoner fra *Millennium Cohorten* (7). Soldaterne leverede selvrapporterede inden udsendelse og 12, 48 og 120 måneder efter hjemkomst. PTSD symptomforløb blev stratificeret efter kampooplevelse under udsendelsen. I begge grupper blev der observeret et forsinket symptomforløb med en prævalens på henholdsvis 7,7% (kamp) og 2,6% (ingen kamp). PTSD symptomforløbene var ens med stigning fra let forhøjede værdier før udsendelse, men stærkt forhøjede scores ved 12 måneders vurderingen efter hjemkomst. Mens den forsinkede symptomforløb blev prædikeret af antallet af stressende livsbegivenheder før udsendelse, blev effekter af sådanne stressfaktorer efter udsendelse ikke rapporteret.

Eekhout et al. 2016 vurderede PTSD symptomforløb (*Self-Rating Inventory for Posttraumatic Stress Disorder SRIP, sumscore 22-88*) 1 måned før udsendelse og 1, 6, 12, 24 og 60 måneder efter en 4-måneders udsendelsesperiode til Afghanistan blandt 1007 Hollandske soldater (8). Tre forskellige PTSD symptomforløb inklusive et forsinket forløb (9% af alle) blev beskrevet. Sidstnævnte var præget af et stabilt niveau i de første 2 år - dog højere end den resistente gruppe - men med en betydelig stigning fra 2 til 5 år. Niveauet for deployeringsstressorer var højere hos personer med et forsinket symptomforløb, men der blev ikke præsenteret en analyse af den mulige interaktionseffekt af post-deployment-stressorer og kampstressorer på forekomst PTSD symptomforløb. Data er delvist de samme som rapporteret af Smid et al., men med en længere opfølgning. Soldater med det forsinkede symptomforløb var udsat for et betydeligt højere niveau af stressorer under udsendelsen end soldater med det resistente symptomforløb. Effekt af posttraumatiske stressfaktorer er ikke oplyst.

Feder et al. 2016 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic Stress Disorder Check List PCL sumscore, range 17-85*) blandt 4.487 rednings- og genopretningsarbejdere i gennemsnit 3, 6, 8 og 12 år efter World Trade Center angrebet 9/11 (9). De rapporterede et stadigt tiltagende symptomforløb i alle årene startende fra baggrundsniveauet ved 3 år hos 12,1% af politifolkene og et let og stejlt stigende PTSD symptomforløb blandt henholdsvis 19,4% og 5,9% i de andre faggrupper. Flere faktorer ved baseline prædikerede ikke-resistente PTSD symptomforløb. Sociale stressorer efter 11/9 (skilsmisse, tab af job, gæld, alvorlig sygdom), traumatiske hændelser efter 11/9 (alvorlig ulykke, naturkatastrofe, vold, seksuel chikane) og medicinske tilstande var alle signifikant forbundet med det forsinkede/tiltagende symptomforløb sammenlignet med det resistente symptomforløb. Gensidigt justerede uafhængige risikoestimer oplyses ikke. Rapportering af eksponeringer efter angrebet er retrospektive, og derfor er *recall bias* et potentielt problem, der kan afstedkomme fejlagtigt høje risikoestimer.

Galovski et al. 2018 undersøgte PTSD-symptomforløb (*Posttraumatic Stress Disorder Check List PCL PCL-5, DSM-V-kriterier, interval 0-80*) blandt 311 borgere under civil uro og 255 retshåndhævende myndigheder i gennemsnit 0, 6 og 12 måneder efter traumatiske begivenheder og fandt hos 6% en initial forværring og derefter forbedring af symptomforløb startende fra et symptomniveau over baggrundsniveauet (det resistente symptomforløb) (10). Der identificeres således ikke et forsinket symptomforløb med et stigende symptomniveau efter 6 måneder i denne population med en ret kort opfølgning. Stressorer under opfølgningen er der ikke taget højde for.

Ginzburg et al. 2011 undersøgte PTSD symptomforløb (*Impact of Event Scale IES, score 1-13 PTSD symptomforløbsanalyse ja / nej*) blandt 363 israelske soldater, der modtog behandling for kampstress reaktioner (CSR) under Libanon-krigen i 1982 og blandt 301 soldater uden kamp stressreaktioner i

gennemsnit 1, 2, 3 og 20 år efter krigen. PTSD-symptomscoren faldt støt i begge grupper - fra et højt niveau i den førstnævnte og et lavt niveau i den sidstnævnte gruppe (11). CSR-gruppen oplevede signifikant højere intensitet af PTSD symptomer på alle tidspunkter - også efter 20 år, hvilket er foreneligt med langvarige virkninger af kampoplevelsen i gruppen med CSR. I undersøgelsen analyseres dog ikke, hvordan eksponeringer og forhold efter krigen kan have ændret PTSD symptomforløbene, og der identificeres ikke forsinkede symptomforløb.

Gouweloos -Trines J et al 2019 undersøgte PTSD symptomforløb (*Traumascreeing questionnaire TSQ, score 0-10, PTSD symptomforløbsanalyse ja / nej, genoplevelse 5 spørgsmål og ophidselse 5 spørgsmål*) blandt 112 borgere, der overlevede et flystyrt nær Amsterdam, hvor 9 mennesker blev dræbt (12). Semistrukturerede interviews blev gennemført 2, 9 og 44 måneder efter ulykken. Fem PTSD symptomforløb blev identificeret inklusive et resistent (42,7%) og et forsinket (10,4%) symptomforløb. MINI diagnostiske interviews blev gennemført, men den kumulative prævalens af PTSD er ikke angivet (fokus i dette papir var på behandlingsbehov). Symptomscore efter 2 måneder var forhøjet i kategorien forsinket PTSD sammenlignet med den resistente kategori (3,8 versus 2,5 - 6 anses for sandsynlig PTSD-tærskel). Data er angivet i tabeller snarere end grafer.

Habibovic et al. 2017 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic Stress Diagnostic Scale PTS, 17 DSM-IV items rated 0-3, range 0-51*) blandt 249 patienter med første gangs implantation af hjerte defibrillatorer (13). Efter baseline-vurderingen på implantationstidspunktet blev patienterne vurderet efter 3, 6 og 12 måneder. De fire identificerede PTSD symptomforløb inkluderede ikke et forsinket symptomforløb - muligvis på grund af den korte opfølgning eller på grund af for vagt definerede potentielle traumatiske begivenheder.

Hobfoll et al. 2011 undersøgte PTSD-symptomforløb (*PTSD Symptom Scale Interview PSS-I, 17 DSM-IV-poster, bedømt 0-3, interval 0-51*) blandt 1196 palæstinensiske voksne, der blev udsat for løbende politisk vold efter i gennemsnit 6, 12 og 18 måneder. De fandt blandt 76,5% aftagende symptomer fra et primært forhøjet niveau og blandt 23,2% kroniske symptomer på et vedvarende højt niveau (14). PTSD symptomforløbene viste ikke tegn på forekomst af forsinket PTSD uden initiale PTSD symptomer, men opfølgingsperioden var kun 18 måneder. Selvom antifadaen var aftagende i løbet af opfølgingsperioden var vold, begrænsninger af friheden og dårlig økonomi fortsat betydelig.

Johannesson et al. 2015 undersøgte PTSD symptomforløb (*Impact of Event Scale Revideret IES_R, 22 spørgsmål 0-4, sumscore 0-88*) blandt 2.268 svenske turister 1, 3 og 6 år efter den Indiske Ocean tsunami i 2004 (15) og fandt 72,3% med resistent, 11,2% med moderat kronisk, 4,6% med svær kronisk og 11,9% med et aftagende symptomforløb. Symptomintensitet steg markant i gruppen med moderat kronisk symptomforløb, men fra et niveau, der var meget højere end baggrunds niveauet. IES_R-tærsklen for sandsynlig PTSD er 30 (15). Respondenterne i denne gruppe var mere tilbøjelige til at rapportere om yderligere stressorer efter det indledende svære traume. PTSD symptomforløbene tyder ikke på forekomst af forsinket PTSD uden initialt højere PTSD symptomer i løbet af en 6-årig opfølgning.

Karstoft KI et al. 2013 undersøgte PTSD symptomforløb (*Impact of Event Scale, interval 0-13 PTSD symptomforløbsanalyse, ja / nej*) blandt 369 israelske soldater, der fik behandling for kamprelaterede akutte stressreaktioner (CSR) under Libanon-krigen i 1982 og 306 soldater uden kampstressreaktioner i gennemsnit 1, 2 og 20 år efter krigen (16). Undersøgelsespopulationen er den samme som rapporteret af Ginzburg to år tidligere (11), men giver en mere omfattende latent vækstanalyse, som afslørede fire PTSD symptomforløb i begge grupper sammenlignet med kun to i de tidligere analyser. Forsinkede PTSD forløb blev identificeret efter 2 år. I gruppen uden CSR afveg det oprindelige niveau efter det første år efter udsendelsen ikke fra baggrunds niveauet (den modstandsdygtige gruppe) og nåede høje niveauer i begge grupper efter 20 år. Bekræftede PTSD-tilfælde efter 20 år blev ikke rapporteret. Den mulige virkning af livshændelser og yderligere traumer i opfølgingsperioden blev ikke undersøgt. Samlet set er data forenelige med forsinket PTSD uden brosymptomer, men populationen er lille, sikkerhedsgrænser er ikke givet, og justering for yderligere stressfaktorer og traumer under opfølgningen blev ikke inddraget i analyserne.

Le Brocque et al. 2010 undersøgte forældrenes PTSD symptomforløb (*Impact of Event Scale, 15 items, 4-point Likert skala 0-5, range 0-75, cutoff 27*) efter at deres børn var impliceret i en ulykke (17). Undersøgelsen omfattede 189 forældre, der blev vurderet kort efter ulykken og efter 6 og 24 måneder. Analyserne viste ikke forsinket PTSD symptomforløb i denne gruppe.

Lowe et al 2014 undersøgte PTSD symptomforløb i (*Posttraumatic Stress Disorder Check List, PCL-C, sumscore 17-85*) blandt 981 byboere i Michigan, USA, der ved baseline i et telefoninterview identificerede den 'værste' traumatiske begivenhed fra en liste over 19 begivenheder gennem hele levetiden (18). Den gennemsnitlige tid fra denne begivenhed til interview var 14,5 år. Opfølgningssamtale blev gennemført efter 1 og 2 år (tre målinger i alt). Fire PTSD symptomforløb blev identificeret, 72,5% tilhørte den resistente gruppe, 12,3 en aftagende gruppe, 4,6% en kronisk gruppe og 10,6% en gruppe med forsinkede/tiltagende PTSD symptomer fra første til anden, men ikke fra anden til tredje undersøgelse. PTSD symptomforløbene afspejler et snævert tidsvindue mange år efter det formodede traume og giver ingen støtte (eller det modsatte) til hypotesen om forsinket PTSD uden brosymptomer. Denne undersøgelse afviger fra andre undersøgelser ved at omfatte en population uden eksponering for nogen specifik foruddefineret potentiel traumatisk begivenhed på et bestemt tidspunkt.

Lowe et al. 2015 undersøgte PTSD symptomforløb (*Impact of Event Scale-R*) blandt 715 kvinder med lav indkomst, der før orkanen Katrina deltog i en befolkningsbaseret undersøgelse, og som 1, 4 og 12 år efter orkanen blev interviewet telefonisk (19). Den latente klasse vækst analyse identificerede tre PTSD symptomforløb: et moderat faldende (69,3%), et stærkt faldende (23,1%) og et højt stabilt (7,6%) forløb. Sidstnævnte indikerede en let stigning i symptomscore fra et forhøjet niveau før baseline, men denne tendens var ikke signifikant. Data giver ikke indikationer for forsinket PTSD uden tidlige symptomer i en 12-årig opfølgingsperiode.

Lowe et al. 2020 undersøgte PTSD symptomforløb (*Clinician Administered PTSD Scale, CAPS, units 0-136*) i et sammensat (pooled) dataset bestående af 6 longitudinelle studier af voksne overlevende, som efter en ulykke eller et overfald blev indlagt på en akutafdeling i et af seks forskellige lande, n = 3083 (20). De traumatiske begivenheder var motorkøretøjsulykker (74%), andre ulykker (20%) og overfald (6%). Deltagerne blev vurderet inden for 1 måned efter ulykken/overfaldet og igen 2 eller 3 gange mere i løbet af de første 12 måneder efter traumet. Fem PTSD symptomforløb i det samlede datasæt blev identificeret ved latent klasse vækst analyse (LCGA) inklusive et stabilt lavt symptomforløb (64,5%) og et forsinket symptomforløb (5,5%). Det gennemsnitlige CAPS-sumscore for det forsinkede symptomforløb var over CAPS værdien for det lave stabile symptomforløb på alle målepunkter under opfølgningen, herunder de første 3 måneder. Overfald var forbundet med øget risiko for at være i det forsinkede symptomforløb i sammenligning med trafikulykker i analyser justeret for køn, alder, etnicitet og uddannelse. Effekt af stressorer i opfølgingsperioden og interaktionseffekter blev ikke belyst. Studiet giver ikke holdepunkter for asymptomatisk periode forud for forsinket PTSD, men opfølgningstiden er kort.

Maslow et al. 2015 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic Stress Disorder Check List, PCL-C, sumscore 17-85*) blandt 16.488 mandlige og kvindelige rednings-, genopretnings- og oprydningssarbejdere 2, 6 og 10 år efter World Trade Center angrebet i 2001 (21). De identificerede 5 PTSD symptomforløb: et lavt og et let forhøjet stabilt (84%), et moderat stigende (6,4%), et højt faldende (7,7%) og et højt stabilt (4,0%). PTSD symptomforløbene i 8 forskellige erhverv var meget ens. Symptomforløbet med stigende PTSD-symptomniveau startede efter 2 år på et moderat øget niveau og nåede 55 (PCL-skala 0-88) 10 år efter angrebet. Dette symptomforløb med tiltagene symptomer startede ikke fra baggrundsniveauet i nogen af de 8 undersøgte erhvervsgrupper. Undersøgelsen drager fordel af stor studiestørrelse og omfattende analyse af baseline traumerelaterede variabler, der prædikerer symptomforløbene (mindre gunstige variabler forbundet med mindre gunstige PTSD symptomforløb). Tidsafhængige variable såsom tab af job, skilsmisse og svag social støtte var alle forbundet med mindre gunstige PTSD symptomforløb.

Nash et al. 2015 rekrutterede en kohorte på 867 amerikanske marinesoldater og undersøgte PTSD symptomforløb (*Clinician Administered PTSD Scale, CAPS, sumscore 0-136, PTSD-afskæring 50 enheder*) 1

måned før udsendelse og igen 1, 5 og 8 måneder efter en 7 måneders udsendelse til Afghanistan på et tidspunkt med mange kampe (22). Tre PTSD symptomforløb blev fundet inklusive et tiltagende symptomforløb (13%) men uden forsinket debut: personer med sandsynlig PTSD blev symptomatiske inden for de første 6 måneder. Kampoplevelse prædikerede PTSD signifikant, men peritraumatisk dissociation og undvigelses adfærd var de stærkeste prædiktorer af symptomforløbene.

Norris et al. 2009 undersøgte PTSD symptomforløb (*Composite International Interview, CIDI – antal PTSD symptomer til stede ja/nej, score 0-17*) blandt 561 mexicanske borgere efter oversvømmelsen i 1999 og 1.267 New York husstandsmedlemmer efter terrorangrebet den 11/9 2001 4 gange efter de traumatiske begivenheder: i Mexico 8, 14, 26 og 44 måneder efter oversvømmelsen, i New York 6, 12, 24 og 36 måneder efter angrebet (23). Kun New York-undersøgelsen afslørede en symptomforløb med forsinket PTSD (9,9%) startende fra et moderat forhøjet niveau 8 måneder efter angrebet og stigende støt efterfølgende. Confounding på grund af baseline eller tidsafhængige variabler blev ikke undersøgt.

Orcutt et al. 2004 identificerede to PTSD symptomforløb (*Posttraumatic Stress Disorder Check List, PCL-C, sumscore 17-85*) blandt 1.327 amerikanske Golf krigsveteraner undersøgt den første uge efter tilbagevenden og efter 16 og 72 måneder (24), 57% med et konstant lavt antal PTSD symptomer og 43% med et langsomt stigende antal symptomer fra et let forhøjet startniveau. Selvrapporeret kampeksponering var den stærkeste baseline-prædiktor for forsinket/tiltagende symptomforløb efter justering for demografi og uddannelse, men denne sammenhæng kan være fejlagtig høj som følge af såkaldt *common method bias*, da både eksponering og udfald var baseret på selvrapporerede data. Resultaterne understøtter ikke hypotesen om, at forsinket PTSD udvikler sig efter en lang periode med symptomer på baggrundsniveau, men de identificerede PTSD symptomforløb er ikke typiske i sammenligning med adskillige andre undersøgelser.

Orcutt et al. 2014 undersøgte PTSD symptomforløb (*Traumatic Life Events Questionnaire DEQ, 17 DSM-IV-TR items, bedømt 0-4, > 2 ja/nej, interval 0-17*) blandt 812 kvindelige studerende 31 måneder efter en campus masseskydning (25). De studerende deltog i op til 7 målinger og den latente klasse vækstanalyse afslørede 4 PTSD symptomforløb, men ingen med forsinket debut af symptomer efter de første 6 måneder. Alle vendte tilbage til niveauet forud for skyderiet i løbet af observationsperioden.

Palmer et al. 2019 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic Stress Disorder Check List, PCL-C, sumscore 17-85*) blandt 1.885 tilfældigt udvalgt britisk soldater 4 gange cirka 3, 7 og 14 år efter en basisundersøgelse før Irak-krigen (26). Latent vækstanalyse identificerede 3 PTSD symptomforløb. Det tiltagende symptomforløb (5,7%) havde stigende PTSD-score fra et niveau over den resistente gruppe ved den første undersøgelse (gennemsnit 31,8, SD 11,0 versus 21,4, SD 5,5). Kampeksponering forekom på forskellige tidspunkter efter baselineundersøgelse i 2002. Der blev udført omfattende analyser af baseline prædiktorer for PTSD symptomforløbene, hvilket kan afdække sårbarhedsfaktorer. Ingen analyser belyste betydningen af posttraumatiske eksponeringer. Data understøtter ikke forekomst af forsinket PTSD efter en asymptomatisk periode.

Pietzrak et al. 2013 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic Stress Disorder Check List, PCL-C, sumscore 17-85*) blandt 206 borgere med en alder over 60 år, der boede i Galveston Bay området, da orkanen Ike ramte i 2008 (27). De identificerede på grundlag af data indsamlet 3, 6 og 15 måneder efter katastrofen 3 PTSD symptomforløb, et modstandsdygtigt (78,7%), et kronisk (16%) og et forsinket/tiltagende (5,3%). Sidstnævnte havde signifikant forhøjede symptomer efter 6 måneder og steg over tærsklen for sandsynlig PTSD efter 15 måneder. Traumatiske og stressende livsbegivenheder, især økonomiske problemer efter orkanen prædikerede det forsinkede symptomforløb. Der blev ikke foretaget justerede eksponeringsresultater.

Polusny et al. 2017 vurderede PTSD symptomforløb (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL, sumscore 17-85*) hos 522 National Guard soldater 1 måned før udsendelse til kampoperationer i Irak og 2, 12 og 24 måneder efter hjemkomst (28). De identificerede ved latent vækstanalyse 3 PTSD symptomforløb inklusive et forsinket/tiltagende symptomforløb (14,2%). Sidstnævnte afveg ikke fra den

modstandsdygtige gruppe før udsendelse, men med en betydelig stigning allerede 2,5 måneder efter hjemkomst. Prædiktorer for det forsinket/tiltagende symptomforløb var oplevede trusler under udsendelsen og stressende livsbegivenheder efter udsendelse men ingen justerede analyser blev præsenteret.

Porter et al. 2017 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL, sumscore 17-85*) blandt 22.080 ud af 43.877 medlemmer af US Millennium Cohort, en befolkningsbaseret kohorte af personer med militærtjeneste (29). En basisundersøgelse blev udført i 2001 og derefter 3 opfølgninger med 3 års mellemrum. Fire forskellige PTSD symptomforløb blev identificeret i hele populationen inklusive et forsinket/tiltagende symptomforløb (5,1%). Sidstnævnte havde forhøjede PTSD symptomer ved baseline og første opfølgning og et væsentligt øget niveau af PTSD symptomer 6 år og endnu mere 9 år efter baselineundersøgelserne. Undersøgellesperioderne er ikke synkroniseret med tiden siden specifikke potentielt traumatiske begivenheder. Følgelig er undersøgelsen mindre informativ med hensyn til symptomniveauer efter traumer i gruppen med forsinket forløb.

Sterling et al. 2010 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic Stress Diagnostic Scale, PDS, 17 PTSD item, 4-point scale, range?*) blandt 155 personer med *whiplash* traume, som blev vurderet <1 måned, 3, 6 og 12 måneder efter skaden (30). Tre forskellige PTSD symptomforløb blev identificeret, men ingen med forsinkede/tiltagende PTSD symptomer. Da opfølgningsperioden er kort, er sandsynligheden for at observere forsinket PTSD mindre.

Sakuma A et al. 2020 undersøgte selvrapporterede PTSD symptomer (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL, sumscore 17-85*) blandt 745 lokale borgere samt hospitalsmedarbejdere i gennemsnit 14, 30, 43 og 54 måneder efter den store tsunami i det østlige Japan i 2011 (31). Der blev identificeret et svingende (3,5%) og et let forhøjet stabilt (24,3%) symptomforløb, men ingen forsinkede/stigende symptomforløb. Der er derfor ingen tydelige indikationer på forsinket PTSD uden symptomer i de indledende faser af den lange opfølgingsperiode.

Wang et al. 2018 undersøgte selvrapporterede PTSD symptomer (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL-C, sumscore 17-85*) med relation til den 'væreste' specifikke hændelse under udsendelse blandt 682 amerikanske reservister i gennemsnit 3,9 år efter den eller de potentielle traumatiske begivenheder og med yderligere 3 målinger, der fandt sted omkring 5, 6 og 7 år efter de traumatiske hændelser (32). Et forsinket/tiltagende symptomforløb (11,6%) blev identificeret. Basisniveauet var markant over den resistente kategori og steg yderligere i løbet af de næste 2 år. Basisundersøgelsen blev ikke synkroniseret med de traumatiske begivenheder, der fandt sted i gennemsnit 3,9 år tidligere. Derfor er niveauet af PTSD symptomer i intervallet mellem eksponering og første vurdering ukendt. Der blev ikke udført analyser af interaktion mellem traumeeksponering og postdeployment stressorer i forhold til PTSD-symptomudvikling.

Welch et al. 2016 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL-C, sumscore 17-85*) blandt 17.602 indbyggere i *Lower Manhattan* og lokale arbejdere tre gange over 9 år ca. 2, 5 og 10 år efter WTC-katastrofen (33). De observerede 8,2% med et forsinket/tiltagende PTSD symptomforløb startende fra et højt baseline niveau. Niveauet af PTSD symptomer i de første 1-2 år efter angrebene er ukendt. Flere eksponeringer relateret til 11/9 angrebet såsom trussel om skade/død, dødsfald, vedvarende skade, vidne til tårnkollaps og/eller springende mennesker og tab af job prædikterede alle det forsinkede/tiltagende symptomforløb med justerede OR'er, der spændte fra 1,3 (95% CI 1,12 - 1,61) ved vedvarende skade til 1,50 (95% CI 1,31-1,72) for vidner til horrible begivenheder. Analyser af interaktionen mellem de traumatiske eksponeringer og senere livsstressorer blev ikke rapporteret. Data understøtter ikke hypotesen om asymptomatisk interval, men manglende data for de første 1-2 år udelukker ikke forekomsten af forsinket PTSD debut uden indledende symptomer.

Zerach et al. 2018 undersøgte PTSD symptomforløb (*Posttraumatic stress disorder Check List, PCL-C, sumscore 17-85*) blandt 189 tidligere krigsfanger og 160 veteraner, der deltog i Yom Kippur-krigen i 1973, og som blev undersøgt i 1991, 2003 og 2008 - det vil sige 18-35 år efter begivenhederne (34). Fire PTSD symptomforløb blev observeret i begge grupper, men PTSD symptomforløb med høje og stigende

niveauer af PTSD symptomer var betydeligt mere udbredte blandt tidligere krigsfanger. Dette kan skyldes det ekstreme traume, der er forbundet med at være krigsfange (tortur, forhør), men der ikke oplyses detaljer om sådanne begivenheder. En styrke ved denne undersøgelse er den objektive kategorisering af eksponerede (tidligere krigsfanger) og mindre udsatte (kampsoldater). En vigtig begrænsning er det lange interval på 17 år mellem de traumatiske hændelser og den første undersøgelse, der fandt sted da deltagerne var i gennemsnit 58 år. Undersøgelsen antyder ikke desto mindre en sammenhæng mellem ekstremt alvorlige traumer og forsinket PTSD, men den bratte stigning i PTSD symptomer mange år efter de traumatiske hændelser tyder på at stressorer længe efter krigen spiller en væsentlig rolle.

Referencer

1. Adams SW, Allwood MA, Bowler RM. Posttraumatic Stress Trajectories in World Trade Center Tower Survivors: Hyperarousal and Emotional Numbing Predict Symptom Change. *J Trauma Stress*. 2019;32(1):67-77.
2. Andersen SB, Karstoft KI, Bertelsen M, Madsen T. Latent trajectories of trauma symptoms and resilience: the 3-year longitudinal prospective USPER study of Danish veterans deployed in Afghanistan. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(9):1001-8.
3. Armour C, Shevlin M, Elklit A, Mroczek D. A latent growth mixture modeling approach to PTSD symptoms in rape victims. *Traumatology*. 2012;18(1):20-8.
4. Boasso AM, Steenkamp MM, Nash WP, Larson JL, Litz BT. The relationship between course of PTSD symptoms in deployed U.S. Marines and degree of combat exposure. *J Trauma Stress*. 2015;28(1):73-8.
5. Bryant RA, Nickerson A, Creamer M, O'Donnell M, Forbes D, Galatzer-Levy I, et al. Trajectory of post-traumatic stress following traumatic injury: 6-year follow-up. *Br J Psychiatry*. 2015;206(5):417-23.
6. Dickstein BD, Suvak M, Litz BT, Adler AB. Heterogeneity in the course of posttraumatic stress disorder: trajectories of symptomatology. *J Trauma Stress*. 2010;23(3):331-9.
7. Donoho CJ, Bonanno GA, Porter B, Kearney L, Powell TM. A Decade of War: Prospective Trajectories of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Deployed US Military Personnel and the Influence of Combat Exposure. *Am J Epidemiol*. 2017;186(12):1310-8.
8. Eekhout I, Reijnen A, Vermetten E, Geuze E. Post-traumatic stress symptoms 5 years after military deployment to Afghanistan: an observational cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(1):58-64.
9. Feder A, Mota N, Salim R, Rodriguez J, Singh R, Schaffer J, et al. Risk, coping and PTSD symptom trajectories in World Trade Center responders. *J Psychiatr Res*. 2016;82:68-79.
10. Galovski TE, Peterson ZD, Fox-Galalis A. Trajectories of Posttraumatic Stress and Depression in Police and Community Members Following the Violence during Civil Unrest in Ferguson, Missouri. *Am J Community Psychol*. 2018;62(3-4):433-48.
11. Ginzburg K, Solomon Z. Trajectories of stress reactions and somatization symptoms among war veterans: a 20-year longitudinal study. *PsycholMed*. 2011;41(2):353-62.
12. Gouweloos-Trines J, Te Brake H, Sijbrandij M, Boelen PA, Brewin CR, Kleber RJ. A longitudinal evaluation of active outreach after an aeroplane crash: Screening for post-traumatic stress disorder and depression and assessment of self-reported treatment needs. *European Journal of Psychotraumatology*. 2019;10(1).
13. Habibović M, Denollet J, Pedersen SS. Posttraumatic stress and anxiety in patients with an implantable cardioverter defibrillator: Trajectories and vulnerability factors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(7):817-23.
14. Hobfoll SE, Mancini AD, Hall BJ, Canetti D, Bonanno GA. The limits of resilience: distress following chronic political violence among Palestinians. *Soc Sci Med*. 2011;72(8):1400-8.
15. Johannesson KB, Arinell H, Arnberg FK. Six years after the wave. Trajectories of posttraumatic stress following a natural disaster. *J Anxiety Disord*. 2015;36:15-24.
16. Karstoft KI, Armour C, Elklit A, Solomon Z. Long-term trajectories of posttraumatic stress disorder in veterans: the role of social resources. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(12):e1163-8.

17. Le Brocque RM, Hendrikz J, Kenardy JA. Parental response to child injury: examination of parental posttraumatic stress symptom trajectories following child accidental injury. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(6):646-55.
18. Lowe SR, Galea S, Uddin M, Koenen KC. Trajectories of posttraumatic stress among urban residents. *Am J Community Psychol*. 2014;53(1-2):159-72.
19. Lowe SR, Raker EJ, Waters MC, Rhodes JE. Predisaster predictors of posttraumatic stress symptom trajectories: An analysis of low-income women in the aftermath of Hurricane Katrina. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240038.
20. Lowe SR, Ratanatharathorn A, Lai BS, van der Mei W, Barbano AC, Bryant RA, et al. Posttraumatic stress disorder symptom trajectories within the first year following emergency department admissions: pooled results from the International Consortium to predict PTSD. *Psychological medicine*. 2020:1-11.
21. Maslow CB, Caramanica K, Welch AE, Stellman SD, Brackbill RM, Farfel MR. Trajectories of Scores on a Screening Instrument for PTSD Among World Trade Center Rescue, Recovery, and Clean-Up Workers. *J Trauma Stress*. 2015;28(3):198-205.
22. Nash WP, Boasso AM, Steenkamp MM, Larson JL, Lubin RE, Litz BT. Posttraumatic stress in deployed Marines: prospective trajectories of early adaptation. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(1):155-71.
23. Norris FH, Tracy M, Galea S. Looking for resilience: understanding the longitudinal trajectories of responses to stress. *Soc Sci Med*. 2009;68(12):2190-8.
24. Orcutt HK, Erickson DJ, Wolfe J. The course of PTSD symptoms among Gulf War veterans: a growth mixture modeling approach. *J Trauma Stress*. 2004;17(3):195-202.
25. Orcutt HK, Bonanno GA, Hannan SM, Miron LR. Prospective trajectories of posttraumatic stress in college women following a campus mass shooting. *J Trauma Stress*. 2014;27(3):249-56.
26. Palmer L, Thandi G, Norton S, Jones M, Fear NT, Wessely S, et al. Fourteen-year trajectories of posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms in UK military personnel, and associated risk factors. *J Psychiatr Res*. 2019;109:156-63.
27. Pietrzak RH, Van Ness PH, Fried TR, Galea S, Norris FH. Trajectories of posttraumatic stress symptomatology in older persons affected by a large-magnitude disaster. *J Psychiatr Res*. 2013;47(4):520-6.
28. Polusny MA, Erbes CR, Kramer MD, Thuras P, DeGarmo D, Koffel E, et al. Resilience and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in National Guard Soldiers Deployed to Iraq: A Prospective Study of Latent Class Trajectories and Their Predictors. *J Trauma Stress*. 2017;30(4):351-61.
29. Porter B, Bonanno GA, Frasco MA, Dursa EK, Boyko EJ. Prospective post-traumatic stress disorder symptom trajectories in active duty and separated military personnel. *J Psychiatr Res*. 2017;89:55-64.
30. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Compensation claim lodgement and health outcome developmental trajectories following whiplash injury: A prospective study. *Pain*. 2010;150(1):22-8.
31. Sakuma A, Ueda I, Shoji W, Tomita H, Matsuoka H, Matsumoto K. Trajectories for post-traumatic stress disorder symptoms among local disaster recovery workers following the Great East Japan Earthquake: Group-based trajectory modeling. *Journal of Affective Disorders*. 2020;274:742-51.
32. Wang J, Ursano RJ, Gonzalez OI, Russell DW, Dinh H, Hernandez L, et al. Association of suicidal ideation with trajectories of deployment-related PTSD symptoms. *Psychiatry Res*. 2018;267:455-60.
33. Welch AE, Caramanica K, Maslow CB, Brackbill RM, Stellman SD, Farfel MR. Trajectories of PTSD Among Lower Manhattan Residents and Area Workers Following the 2001 World Trade Center Disaster, 2003-2012. *J Trauma Stress*. 2016;29(2):158-66.
34. Zerach G, Karstoft KI, Solomon Z. Hardiness and sensation seeking as potential predictors of former prisoners of wars' posttraumatic stress symptoms trajectories over a 17-year period. *J Affect Disord*. 2017;218:176-81.

BILAG 5: KAUSAL INFERENS

Kriterier defineret af Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin for graden af evidens for en årsagsforbindelse mellem en eksponering for en specifik risikofaktor og et specifikt udfald (sygdom).

Følgende kategorier anvendes:

- +++ stærk evidens for en årsagssammenhæng
- ++ moderat evidens for en årsagssammenhæng
- + begrænset dokumentation for en årsagssammenhæng
- 0 utilstrækkelig evidens for en årsagssammenhæng
- evidens for ingen årsagssammenhæng

Beskrivelse af kategorier:

Stærkt evidens for en årsagssammenhæng, +++:

En årsagssammenhæng er meget sandsynlig. En positiv sammenhæng mellem eksponering for en risikofaktor og et udfald (sygdom) er observeret i flere epidemiologiske studier. Det kan udelukkes med rimelig sikkerhed, at sammenhængen ikke er tilfældig og ikke skyldes bias eller confounding.

Moderat evidens for en årsagssammenhæng, ++:

En årsagssammenhæng er sandsynlig. En positiv sammenhæng mellem eksponering for en risikofaktor og et udfald (sygdom) er observeret i flere epidemiologiske studier. Det kan ikke udelukkes med rimelig sikkerhed, at sammenhængen ikke er tilfældig eller skyldes bias eller confounding.

Begrænset evidens for en årsagssammenhæng, +:

En årsagssammenhæng er mulig. En positiv sammenhæng mellem eksponering for en risikofaktor og et udfald (sygdom) er observeret i flere epidemiologiske studier. Det er ikke usandsynligt, at dette forhold kan skyldes tilfældigheder, bias eller confounding.

Utilstrækkelig evidens for en årsagssammenhæng, 0:

De tilgængelige undersøgelser er af utilstrækkelig kvalitet, konsistens og statistisk styrke til at muliggøre en konklusion vedrørende tilstedeværelse eller fravær af årsagssammenhæng.

Evidens for fravær af årsagssammenhæng, -:

Flere undersøgelser med tilstrækkelig kvalitet, konsistens og statistisk styrke indikerer, at den specifikke risikofaktor ikke er kausalt relateret til det specifikke udfald (sygdom).

Kommentarer:

Klassificeringen inkluderer ikke en kategori, for hvilken en årsagssammenhæng anses for at være etableret uden tvivl. Nøglekriteriet er den epidemiologiske evidens.

Sandsynligheden for at tilfældigheder, bias og confounding kan forklare observerede sammenhænge er kriterier, der omfatter forhold som konsistens, antal undersøgelser af høj kvalitet og type af design.

Biologisk plausibilitet og analog information kan støtte evidensen for en årsagssammenhæng.