



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Posttraumatische Stress Stoornis.

Elzinga, B.M.; Vermetten, E.; Hovens, H.; Hovens, J.E.; Timmermans, L.;
Loonen, A.J.M.

Citation

Elzinga, B. M., Vermetten, E., & Hovens, H. (2004). Posttraumatische Stress Stoornis. In J. E. Hovens, L. Timmermans, & A. J. M. Loonen (Eds.), *Handboek Neurobiologische Psychiatrie* (pp. 269-284). Utrecht: De Tijdstroom. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14212>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14212>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

14

Posttraumatische stressstoornis

Bernet Elzinga, Eric Vermetten en Hans Hovens

1 Inleiding

De laatste jaren heeft het empirisch onderzoek naar de neurobiologische grondslagen van posttraumatische stressstoornis (PTSS) een enorme vlucht genomen. Hoewel de belangstelling voor de effecten van schokkende gebeurtenissen altijd aanwezig is geweest, heeft het onderzoek door de inclusie van de stoornis in de DSM-III in 1980 en de ICD-10 in 1992 een belangrijke impuls gekregen. Uit een snel groeiend aantal psychofysiologische, neuro-endocriene, receptorbinding, farmacologische en beeldvormende onderzoeken zijn duidelijke aanwijzingen voortgekomen dat er een uniek neurobiologisch substraat ten grondslag ligt aan de centrale symptomen van PTSS, waaronder herbelevingen, hyperarousal en geheugenstoornissen.

De meerderheid van het onderzoek naar de neurobiologische grondslagen van PTSS heeft zich gericht op verstoringen in de 'klassieke' stresssystemen, zoals het noradrenerge systeem en de hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas (HHB-as). Hypersensitiviteit van deze stresssystemen en de daarbij betrokken hersengebieden, waaronder de locus coeruleus, amygdala, hippocampus, en orbitofrontale en mediale prefrontale cortex, lijkt ten grondslag te liggen aan de posttraumatische stresssymptomen (Vermetten & Bremner, 2002a/b; Bremner, 2003; Southwick, Paige, Morgan, Bremner, Krystal & Charney, 1999). Recente ontwikkelingen op het terrein van de functionele beeldvormende technieken (zie Taber, Rauch, Lanius & Hurley, 2003) hebben geleid tot een groot aantal onderzoeken, variërend van baselineonderzoeken tot emotionele 'challenge' paradigma's en meer recent longitudinale onderzoeken, waardoor de kennis over neuroanatomische structuren en hun relevantie voor de pathofysiologie van PTSS sterk is toegenomen (onder andere Bremner, Narayan, Staib, Southwick, McGlashan & Charney, 1999a; Bremner, Staib, Kaloupek, Southwick, Soufer & Charney, 1999b; Shin, Whalen, Pitman, Bush, Macklin, Lasko, Orr et al., 1999; Shin, McNally, Kosslyn, Thompson, Rauch, Alpert et al., 2001; Rauch, Jenike, Alpert, Baer, Breiter, Savage et al., 2000;

Phan, Wager, Taylor & Liberzon, 2002; Lanius, Williamson, Boksman, Densmore, Gupta, Neufeld et al., 2002). Mede als gevolg hiervan is het onderzoek de laatste jaren steeds meer op de hogere corticale hersengebieden gericht, waaronder de mediale prefrontale cortex (mPFC), het anteriore cingulum en de orbitofrontale cortex, gebieden die een belangrijke rol spelen bij de regulatie van emoties. Ook is de ontregeling van neurotransmittersystemen, waaronder in het bijzonder het serotonerge (Southwick et al., 1999) en het dopaminerge systeem (Moghaddam, 2002), en van het immuunsysteem (Maes, Lin, Delmeire, Van Gastel, Kenis, De Jongh & Bosmans, 1999) onderwerp van onderzoek geworden.

Enkele beperkingen moeten in aanmerking worden genomen bij het lezen van dit hoofdstuk. Naast bovengenoemde hersenstructuren en transmittersystemen zijn talrijke andere neurobiologische factoren betrokken bij de acute en chronische reacties op stress. In preklinische en klinische onderzoeken zijn veranderingen gerapporteerd in de opiaat-, GABA- en benzodiazepinesystemen, en in verschillende neuropeptides (Bremner, 2003). Hormonen en neurotransmit-

tersystemen interacteren op een complexe manier, zodat veranderingen in het ene systeem vaak het functioneren van andere systemen beïnvloeden. Nog complexer is de relatie tussen neurotransmittersystemen, specifieke hersengebieden, emotie en gedrag. De mate van *arousal* bijvoorbeeld wordt beïnvloed door een aantal neurotransmitters (noradrenaline, dopamine, acetylcholine, serotonine), die gelijktijdig actief zijn en die allemaal een verschillende bijdrage leveren aan het reguleren van de arousal en daaraan gerelateerd gedrag. Deze regulatie vindt bovendien plaats vanuit verschillende hersengebieden. Een andere beperking is dat de kennis over de invloed van acute en chronische stress op het brein veelal gebaseerd is op preklinisch, dierexperimenteel onderzoek. Vertaling naar de neurobiologische grondslagen van PTSS bij mensen is slechts met voorbehoud te maken. Hoewel acute en chronische stress in dieronderzoeken goed experimenteel te manipuleren is, blijft het de vraag of een psychotrauma vergelijkbaar is met ratten die blootgesteld worden aan koud water, voetschokken of grote open ruimten, en derhalve valide is voor klinische extrapolatie.

Wat hieronder zal worden beschreven is een overzicht van bevindingen uit zowel preklinisch als klinisch onderzoek naar de relatie tussen neurobiologische systemen en symptomen van PTSS. Er zijn veel vorderingen gemaakt en er begint zich een werkmodel af te tekenen voor de wijze waarop de diversiteit van posttraumatische stresssymptomen vanuit neurobiologisch perspectief kan worden begrepen. Experimentele en klinische toetsing van dit model zal speerpunt moeten zijn bij toekomstig onderzoek.

In dit hoofdstuk zal allereerst kort de geschiedenis van PTSS worden besproken, gevolgd door een schets van de epidemiologie, fenomenologie en algemene pathofysiologie. Vervolgens worden, aan de hand van een theoretisch model van PTSS, recente neurobiologische onderzoeksbevindingen gepresenteerd betreffende het noradrenerge systeem en de HHB-as, de hersenstructuren van amygdala, prefrontale cortex en hippocampus, en de neurotransmitters serotonine en dopamine. Na een beschouwing over de neurofarmacologische en biologische beïnvloeding van PTSS zal worden afgesloten met het schetsen van toekomstige ontwikkelingen in het onderzoek naar de neurobiologische grondslagen van PTSS.

2 Historische schets

Hoewel de term PTSS pas in 1980 in de DSM-III is opgenomen, zijn de symptomen van posttraumatische stress al veel eerder beschreven. De eerste documentatie dat langdurige blootstelling aan hevige stress tot blijvende psychische gevolgen kan leiden is afkomstig uit de Amerikaanse burgeroorlog (DaCosta, 1871) en de Tweede Wereldoorlog (Kardiner, 1941). Termen als *soldier's heart*, *shell shock*, *war neurosis*, en *battle fatigue* werden gebruikt om de symptomen van oorlogsgerelateerde posttraumatische stress aan te duiden. Het heeft lange tijd geduurd voordat men beseftte dat dergelijke symptomen niet enkel voorbehouden zijn aan oorlogsveteranen, maar dat blootstelling aan andere traumatische ervaringen, zoals natuurrampen, ernstige ongelukken of ernstig seksueel of fysiek misbruik, tot dezelfde klachten konden leiden. Tevens ging men ontdekken dat de stoornis chronisch was en niet beschreven kon worden in termen van een aanpassingsstoornis of premorbide persoonlijkheidsstoornissen. Dit besef heeft geleid tot de inclusie van posttraumatische stressstoornis in de derde uitgave van de DSM in 1980.

Sinds de inclusie van PTSS in de DSM is het aantal experimentele en klinische onderzoeken sterk toegenomen. Daarbij zijn uiteenlopende disciplines betrokken, variërend van psychologie, neuro-imaging en moleculaire biologie tot de genetica. In de afgelopen twintig jaar is het aantal onderzoeken opgelopen van een tiental tot haast duizend per jaar anno 2003. Deze enorme toename heeft ook geleid tot een aantal kritische kanttekeningen, in het bijzonder over de

validiteit van de stoornis en de inflatie van het traumabegrip.

Een van de belangrijkste punten van kritiek komt niet uit de neurobiologische maar uit de sociaal wetenschappelijke hoek, waar gesteld wordt dat de diagnose PTSS geconstrueerd zou zijn vanuit sociaal-politieke overwegingen veeleer dan op zuiver psychiatrische, empirische gronden. Bovendien zouden de symptomen van PTSS zoveel overeenkomsten vertonen met die van de andere angst- en stemmingsstoornissen dat het overbodig zou zijn om PTSS als een aparte stoornis te classificeren (Summerfield, 2001). In dezelfde lijn is er onduidelijkheid bij welke categorie PTSS ondergebracht zou moeten worden in de nieuwe DSM – bij de angststoornissen, zoals nu het geval is, bij de stemmingsstoornissen of in een apart op te nemen cluster van ‘trauma spectrum disorders’, samen met ASD, dissociatieve stoornissen en DID, en BPD (Vermetten, Bremner & Charney, 2002; Charney et al., 2002). Terwijl de discussie over de validiteit van PTSS door de accumulatie van specifieke neurobiologische evidentie aanzienlijk is afgenomen, is de discussie over de categorisatie nog steeds relevant.

3 Epidemiologie en etiologie

De kans om tijdens het leven blootgesteld te worden aan een gebeurtenis die een psycho-trauma kan veroorzaken, doordat men slachtoffer of getuige is van mishandeling, een ernstig misdrijf of een andere vorm van menselijk of natuurlijk geweld, wordt geschat op 60% (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes & Nelson, 1995). De prevalentie van traumatische gebeurtenissen, en daarmee ook de prevalentie van PTSS, verschilt echter sterk van land tot land, van periode tot periode en per cluster van incidenten. In de Verenigde Staten, waar de meeste epidemiologische onderzoeken zijn uitgevoerd, varieert de lifetime prevalentie van trauma van 30 tot 60%, afhankelijk van de steekproef en de criteria voor trauma. Veel van deze onderzoeken zijn gebaseerd op telefonische enquêtes onder steekproeven uit grote cohorten (zie Kessler et al., 1995). Het percentage personen dat PTSS ontwikkelt na een trauma te hebben meegemaakt is minder variabel en ligt tussen de 10 en 30%, al leiden bepaalde trauma's (waaronder verkrachting) doorgaans tot hogere percentages (Acerno, Kilpatrick & Resnick, 1999; Kessler et al., 1995). Bij vrouwen ligt dit percentage hoger dan bij mannen. Precieze cijfers over het voorkomen van PTSS in Nederland zijn nauwelijks bekend. Een onderzoek vermeldt dat ruim vijftig jaar na dato 4% van de Nederlanders die de Tweede Wereldoorlog hebben meegemaakt een aan de oorlog gerelateerde PTSS heeft (Bramsen, 1995). Een vergelijking van verschillende epidemiologische onderzoeken leert dat de incidentie van PTSS hoger is dan de incidentie van schizofrenie en bipolaire stoornissen. PTSS is de enige psychiatrische stoornis waarbij in de DSM-IV een causale factor is opgenomen als onvoorwaardelijk inclusie criterium. Het feit dat slechts een deel van de mensen die getraumatiseerd zijn PTSS ontwikkelt, suggereert dat er naast het trauma andere factoren van invloed zijn. Onderzoek heeft verschillende premorbide kwetsbaarheidsfactoren geïdentificeerd, waaronder eerdere traumatisering, eerder psychosociaal functioneren, neuroticisme, het voorkomen van psychopathologie in de familiegeschiedenis, en intelligentie. Tevens zijn er factoren beschreven die bescherming zouden geven tegen het ontwikkelen van PTSS na traumatisering, waaronder het hebben van emotionele steun na het trauma (McNally, 2003).

4 Fenomenologie

Zoals in de DSM-IV omschreven behelst PTSS drie symptoomclusters die kunnen optreden na het meemaken van een psychologisch trauma (American Psychiatric Association, 1994). Het A1-criterium stelt dat het gaat om een ingrijpende gebeurtenis waarin de betrokkene met de dood of ernstig letsel wordt bedreigd, of waarin de lichamelijke integriteit wordt of dreigt te worden

aangetast. Hiertoe behoren situaties als verkrachting, oorlogsgeweld, terroristische aanslagen, beroving met geweld, of een ernstig auto-ongeluk. Het A2-criterium stelt dat de betrokkene hierop gereageerd heeft met hevige emoties, zoals angst of hulpeloosheid. PTSS wordt gekenmerkt door de volgende symptomen:

- herbelevingen van de traumatische gebeurtenis;
- vermijding van stimuli die in verband staan met het trauma of verdooving van de algemene responsiviteit;
- langdurige symptomen van toegenomen spanning.

Wanneer deze symptomen langer dan één maand aanhouden, wordt gesproken van PTSS. Naast deze specifieke symptomen kan het meemaken van een trauma ook andere langdurige psychische gevolgen hebben, waaronder depressieve gevoelens, schuldgevoelens, agressiviteit, wantrouwen en het zich terugtrekken uit sociale contacten. PTSS wordt gekenmerkt door een hoge mate van comorbiditeit met, onder andere, affectieve stoornissen, alcohol en drugsmisbruik, en andere angststoornissen (Wheaters & Keane, 1999). De comorbide stoornissen kunnen zowel aan het trauma vooraf gaan als het gevolg zijn van de blootstelling aan traumatische stress. Het onderscheid kan goed gemaakt worden door de PTSS-klachten en de comorbide stoornissen te dateren; de grote comorbiditeit kan echter ook de zwakte van het diagnostische systeem weerspiegelen (elkaar overlappende criteria in de DSM).

5 Algemene pathofysiologie

PTSS wordt gekenmerkt door een algemene ontregeling van het angst- c.q. stresssysteem, met als kenmerkende veranderingen stresssensitisatie, verhoogde conditionering en verminderde extinctie. Daarnaast is er sprake van verhoogde aandacht en geheugenfuncties met betrekking tot traumagerelateerde stimuli (zie Elzinga & Bremner, 2002). Deze veranderingen gaan gepaard met chronische ontregeling van psychofysiologische en neuro-endocriene systemen, waaronder twee belangrijke stresssystemen, het noradrenerge systeem en HHB-as. Ook zijn er veranderingen in de functies (en de morfologie) van een groot aantal hersengebieden, waaronder de amygdala, de locus coeruleus, de orbitofrontale en mediale prefrontale cortex, en de hippocampus. Deze hersengebieden zijn van elementair belang bij de regulatie van emoties en de impliciete ('onbewuste') en expliciete ('bewuste') verwerking en opslag van emotionele gebeurtenissen. De amygdala spelen een belangrijke rol bij de regulatie van het emotionele geheugen en de acquisitie van geconditioneerde angstreactions, de prefrontale cortex bij de regulatie en extinctie van angstreactions, en de hippocampus bij de consolidatie van traumatische herinneringen (zie Phan et al., 2002). Meer recent zijn ook veranderingen gevonden in het immuunsysteem en het serotonerge en dopaminerge systeem.

5.1 Het noradrenerge systeem

Het noradrenerge systeem is een diffuus modulerend systeem dat betekenisvolle (bedreigende) interne en externe stimuli detecteert en daarop reageert door de aansturing van onder andere *fight*-, *flight*- en *fright*-gedrag (zie Southwick et al., 1999; LeDoux, 1996). Daarnaast speelt het noradrenerge systeem een rol bij het vermogen van een organisme om selectief aandacht te vestigen op betekenisvolle stimuli. De belangrijkste nucleus van het noradrenerge systeem is de locus coeruleus. De locus coeruleus gebruikt met name noradrenaline als neurotransmitter.

Ascenderende noradrenalinebanen projecteren vanuit de locus coeruleus onder andere naar de nucleus paraventricularis van de hypothalamus en naar thalamus, basale ganglia, amygdala, hippocampus en prefrontale cortex.

Acute stress resulteert in een snelle activatie van het noradrenerge systeem. Wanneer de locus coeruleus elektrisch gestimuleerd wordt, induceert dit bij ratten, katten en apen een toename van hartslag, bloeddruk en plasma-noradrenaline, benevens een toename in alertheid en angstgerelateerd gedrag, waaronder verstijving (*freezing*). Tevens is gevonden dat herhaalde blootstelling aan een stressor na een periode van rust leidt tot een verhoogde aanmaak van noradrenaline in cortex, hippocampus, amygdala, hypothalamus en locus coeruleus (Tanaka, Yoshida, Emoto & Ishii, 2000). De aanmaak van noradrenaline lijkt bovendien sterker te stijgen naarmate het aantal blootstellingen toeneemt, en dit zou ten grondslag kunnen liggen aan het fenomeen van sensitisatie.

In een groot aantal psychofysiologische en neuro-endocriene onderzoeken is aangetoond dat bij patiënten met PTSS sensitisatie heeft plaatsgevonden van het centrale (nor)adrenerge systeem, hetgeen gepaard gaat met verhoogde sympathische activiteit (verhoogde hartslag, bloeddruk en/of huidgeleiding) en verhoogde noradrenalinespiegels (zie Southwick et al., 1999; Phan et al., 2002). Bij patiënten met PTSS worden, na blootstelling aan traumagerelateerde stimuli (bijvoorbeeld oorlogsgeluiden, visuele cues of persoonlijke traumascripts), significant hogere sympathische activiteit en noradrenalinespiegels gevonden dan bij getraumatiseerde personen zonder PTSS (Southwick, et al., 1999). Tevens zijn er aanwijzingen dat de 24-uurs adrenalinespiegels verhoogd zijn bij patiënten met PTSS, wat samen lijkt te hangen met de mate van intrusies van het trauma (Yehuda, Southwick, Giller, Xiaowan & Mason, 1992).

Verdere steun voor de relatie tussen een verhoogde sensitiviteit van het noradrenerge systeem en verhoogde emotionele reactiviteit op traumagerelateerde stimuli is gevonden in onderzoek waarbij Vietnamveteranen de α_2 -antagonist yohimbine kregen toegediend. Veteranen met PTSS rapporteerden een toename van intrusieve herinneringen en flashbacks, terwijl dit bij veteranen zonder PTSS niet het geval was (Southwick et al., 1993). In een PET-onderzoek werd bovendien gevonden dat yohimbine bij veteranen met PTSS leidde tot een afgenomen metabolisme in corticale regionen (orbitofrontale, temporale, prefrontale en pariëtale cortex), maar in de controlegroep juist toename van de activiteit teweegbracht (Bremner, Innis, Ng, Staib, Salomon, Bronen et al., 1997). De PTSS-patiënten blijken dus overmatig sensitief voor yohimbine, laten een verminderd metabolisme van het brein zien en maken bovendien meer noradrenaline vrij. Dit gaat gepaard met een verhoogde selectieve aandacht of een verhoogde neuronale activiteit voor relevante stimuli en een aandachtsvermindering voor wat er op de achtergrond gebeurt. Gegeven de rol van noradrenaline als neuromodulator bij de opslag en herinnering van geheugeninhouden, en de bevinding dat noradrenalinespiegels correleren met de mate van intrusies (Yehuda et al., 1992), suggereert dit dat verhoogde noradrenalinespiegels onder stress geassocieerd zijn met de pathologische, intrusieve herinneringen die typerend zijn voor PTSS. Ook de chronische hyperarousal en vigilantie lijken te passen bij een verhoogde gevoeligheid van het brein voor catecholaminen. Dezelfde bevindingen werden verkregen na toediening van ketamine, een niet-competitieve antagonist van de NMDA-receptor, een receptortype dat veel voorkomt in de hippocampus en sterk betrokken is bij de opslag in het langetermijngeheugen (Krystal, Bennett, Bremner, Southwick & Charney, 1995).

Aanwijzingen dat het noradrenerge systeem gesensitiseerd is bij patiënten met PTSS komen ook uit conditioneringsonderzoek. In een onderzoek waarbij een geconditioneerde stimulus (gekleurde cirkels) aan een aversieve ongeconditioneerde stimulus werd gekoppeld, hadden

patiënten met PTSS in vergelijking met controlepersonen een versterkte hartslag, huidgeleiding en EMG tijdens de acquisitie- en extinctiefase (Orr, Metzger, Lasko, Ahern & Pitman, 2000). In een vergelijkbaar onderzoek met gekleurde dia's als geconditioneerde en witte ruis als ongeconditioneerde stimuli vertoonden patiënten met PTSS een verhoogde hartslag tijdens de acquisitiefase, en een verhoogde hartslag en huidgeleiding tijdens de extinctiefase van het onderzoek (Peri, Ben Shakar, Orr & Shalev, 2000). Tevens zijn er aanwijzingen voor een abnormale schrikreactie (*startle response*) op sterke geluiden bij patiënten met PTSS (Grillon & Morgan, 1999).

5.2 Hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas

De HHB-as reageert minder acuut op gevaar dan het noradrenerge systeem en is vooral van belang voor de beheersing van de biologische stressrespons door deze tijdig af te breken. De biologische stressreacties verminderen via een negatieve feedback van cortisol op onder andere de hypofyse en hypothalamus (Lovallo & Thomas, 2000; Sapolsky, Romero & Munck, 2000). De aanmaak van cortisol door de bijnierschors wordt vanuit de hypofyse gereguleerd door het adrenocorticotroop hormoon (ACTH), waarvan de afgifte op zijn beurt wordt gestimuleerd door het corticotropine-releasing hormoon (CRH). CRH wordt afgescheiden in de paraventriculaire nucleus van de hypothalamus en wordt gemoduleerd door arginine-vasopressine (AVP), dat ook in de paraventriculaire nucleus wordt afgescheiden. CRH wordt gedistribueerd in verschillende hersengebieden die een rol spelen bij stress, te weten de centrale nucleus van de amygdala, hippocampus, prefrontale en cingulaire cortex, locus coeruleus, thalamus, periaqueductaal grijs en cerebellum. CRH heeft directe effecten op karakteristiek angstgedrag en kan leiden tot een toename van arousal, alertheid en aandachtsfuncties.

De afscheiding van cortisol begint ongeveer twintig minuten na aanvang van de stressor en cortisol blijft relatief lang (één à twee uur) in het lichaam aanwezig. De stressrespons wordt in de literatuur vaak gedefinieerd in termen van de concentratie cortisol in plasma of speeksel. Een stijging van de cortisolspiegel leidt tot het vrijmaken van extra energie voor de stressreactie, activeert het immuunsysteem en remt het stresssysteem af door negatieve feedback op de hypothalamus en hypofyse. Naast doelorganen in het lichaam bereikt cortisol via de bloedbaan eveneens de hersenen, waar het zich bindt aan de glucocorticoïdreceptoren in hippocampus, amygdala, prefrontale cortex en andere gebieden.

De hippocampus, die relatief hoge concentratie mineralocorticoïdreceptoren bevat, is een belangrijk centrum van negatieve feedback van de HHB-as (zie hoofdstuk 3; zie ook De Kloet, Oitzl & Joëls, 1999; Reul & De Kloet, 1986). Mineralocorticoïdreceptoren hebben een tienmaal zo sterke affiniteit voor cortisol als glucocorticoïdreceptoren, die overal in het brein worden aangetroffen. Mineralocorticoïdreceptoren zijn dan ook bijna constant bezet, terwijl de glucocorticoïdreceptoren alleen bezet zijn tijdens circadiane pieken en langdurige stress. De stressgerelateerde invloeden van cortisol op hippocampale en prefrontale geheugenfuncties worden dan ook vooral overgebracht via de glucocorticoïdreceptoren (De Kloet et al., 1999; Lupien & Lepage, 2001). Uit dierexperimenteel onderzoek naar de acute effecten van cortisol blijkt dat het verband tussen cortisolspiegels en geheugenfuncties de vorm heeft van een omgekeerde U. Een matige stijging van de cortisolspiegel verbetert het declaratieve geheugen, maar een langdurige en forse toename lijkt een verslechtering van de geheugenprestatie tot gevolg te hebben (De Kloet et al., 1999; Lupien & Lepage, 2001). Ook bij mensen lijkt cortisol invloed te hebben op de hippocampus en de PFC, en op de daaraan gerelateerde geheugenfuncties (Lupien & McEwen, 1997). Er zijn aanwijzingen dat het volume van de hippocampus – wellicht tijdelijk – afneemt bij extreem hoge cortisolspiegels. Bij patiënten met de ziekte van Cushing is gevonden dat bij verlaging van

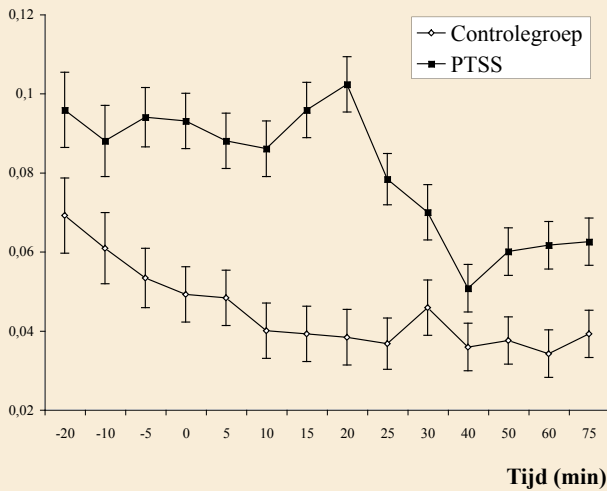
de cortisolspiegel de hippocampus met gemiddeld 10% in volume toenam, waarbij de volumetoename evenredig verliep met de afname van de cortisolconcentratie (Starkman, Giordani, Gebarski, Berent, Schork & Schteingart, 1999).

Uit dieronderzoek is bekend dat de regulatie van de HHB-as gevoelig is voor chronische blootstelling aan stressoren op vroege leeftijd, met langetermijnevolgen als verhoogde glucocorticoïdresponsiviteit op latere leeftijd, versterkte feedbacksensitiviteit voor glucocorticoïden en schade aan de hippocampus (Meaney, Aitken, Viau, Sharma & Sarrieau, 1989; Bremner, 2003; Vermetten & Bremner, 2002a; 2002b).

Er zijn aanwijzingen dat de HHB-as bij patiënten met PTSS chronisch is ontregeld. Onderzoeken waarbij 24-uurs cortisolspiegels in urine langere tijd na blootstelling aan het trauma zijn gemeten hebben gemengde resultaten opgeleverd. Een aantal onderzoeken rapporteerde lagere 24-uurs cortisolspiegels bij personen met PTSS (Yehuda, 2001). Dit zou het gevolg kunnen zijn van een versterkte adrenocorticale sensitiviteit voor feedbackregulatie, gegeven de bevinding van verhoogde dexamethasonsuppressie in PTSS (Yehuda, 2001), of van verminderde responsiviteit van de adrenale cortex (Kanter, Wilkinson, Radant, Petrie, Dobie, McFall et al., 2001). Andere onderzoeken daarentegen hebben normale of zelfs verhoogde cortisol-spiegels gevonden (Pitman & Orr, 1990; Lemieux & Coe, 1995; De Bellis, Baum, Birmaher, Keshaven, Eccard, Boring et al., 1999). In overeenstemming met deze laatste onderzoeken zijn ook verhoogde CRH-spiegels in het cerebrospinaal vocht gevonden bij oorlogsveteranen met PTSS (Bremner, Licinio et al., 1997; Baker, West, Nicholson, Ekhtor, Kaskow, Hill et al., 1999). Recent is met behulp van de mineralocorticoïdreceptorantagonist spironolacton onderzocht of verhoogde mineralocorticoïdactiviteit in de hippocampus, resulterend in een versterkte negatieve glucocorticoïdfeedback op de HHB-as, ten grondslag zou kunnen liggen aan de gereduceerde basale cortisolspiegels (Kellner, Baker, Yassouridis, Bettinger, Otte, Naber & Wiedemann, 2002). Dit bleek echter niet het geval, er werden geen verschillen gevonden tussen patiënten met PTSS en een controlegroep.

Bij bovengenoemde onderzoeken zijn de cortisolspiegels in rust bepaald. Dieren die op vroege leeftijd zijn blootgesteld aan een stressor, zoals het wegnemen van de pup bij de moeder (maternale deprivatie) laten echter met name bij blootstelling aan nieuwe stressoren een versterkte reactiviteit van de hhb-as zien (Schmidt, Oitzl, Levine & De Kloet, 2002). In overeenstemming hiermee werd in een recent onderzoek gevonden dat de cortisolspiegels bij blootstelling aan traumascrits in patiënten met ptss verhoogd zijn in vergelijking met getraumatiseerde personen zonder ptss (Elzinga, Schmahl, Vermetten, Van Dyck & Bremner, 2003; zie ook figuur 14.1). Dit zou erop kunnen wijzen dat ptss niet zozeer gekenmerkt wordt door een consistent patroon van 'hypo'- of 'hyper'-cortisolisme, maar dat (interne of externe) confrontaties met het trauma of andere stressvolle gebeurtenissen bepalend zijn voor de cortisolspiegels, waarbij lage cortisolspiegels in rust ontstaan dankzij een compensatiemechanisme van verhoogde cortisolspiegels tijdens stress. Dit is in overeenstemming met een zeer grootschalig onderzoek onder mannelijke Vietnamveteranen met ptss, waarbij vooral een opvallende labiliteit in de cortisolspiegels werd gevonden tijdens opname, verblijf en ontslag in de kliniek (Mason, Wang, Yehuda, Lubin, Johnson, Bremner et al., 2002).

Figuur 14.1 Speekselcortisolconcentratie bij patiënten met PTSS en getraumatiseerde personen zonder PTSS tijdens blootstelling aan traumatische herinneringen



6 Neurofysiologie

6.1 Amygdala

De amygdala bestaan uit twee delen, een basolateraal deel met een corticale structuur en een centromediaal deel met een structuur als de basale ganglia. De amygdala bevinden zich in het brein direct voor de hippocampus en spelen een belangrijke rol als mediator van het emotionele geheugen – ze worden wel omschreven als ‘het emotionele brein’ (LeDoux, 1996). De amygdala, die een hoge concentratie noradrenalinereceptoren bevatten, integreren informatie die nodig is voor de uitvoering van de stressrespons, waarbij emotie wordt geïntegreerd met c.q. geïnitieerd door informatie uit de externe omgeving. Met betrekking tot het geheugen hebben de amygdala drie functies:

- ze spelen een belangrijke rol bij angstconditionering;
- ze zijn betrokken bij de extinctie van cognitieve associaties met het oorspronkelijke trauma;
- ze integreren sensorische en cognitieve input vanuit verschillende hersenregionen (Squire & Zola-Morgan, 1991).

De centrale kernen van de amygdala spelen een essentiële rol in het aanleren van geconditioneerde angst door middel van ‘cue-conditioneren’ (als onderscheiden van context-conditioneren; zie Buchel & Dolan, 2000). Klassieke (cue-)conditionering is een van de belangrijkste modellen voor het ontstaan van PTSS. In klassiek conditioneringsonderzoek wordt een neutrale stimulus (een toon of een letter) gekoppeld aan een aversieve stimulus (bijvoorbeeld een elektrische schok of een korte aanblik van witte ruis). De geconditioneerde angstreactie wordt afgemeten aan de sterkte van de fysiologische reactie op presentatie van de geconditioneerde stimulus, zonder dat deze gepaard gaat met de ongeconditioneerde stimulus. In context-conditionering, een proces dat met name door de hippocampus wordt gemedieerd, wordt een emotionele reactie uitgelokt door een dier in een ruimte te zetten waar het eerder is blootgesteld aan

een aversieve stimulus. De geconditioneerde angstreactie is de aversieve reactie die optreedt wanneer het dier wordt teruggeplaatst in de ruimte waarin het geconditioneerd werd.

Casuïstische beschrijvingen van patiënten met hersenbeschadigingen ondersteunen de rol van de amygdala bij het aanleren van conditioneringsreacties (Bechara, Tranel, Damasio, Adolphs, Rockland & Damasio, 1995). Een patiënt met een beschadiging aan de amygdala herinnerde zich bijvoorbeeld uitstekend wat er was gebeurd tijdens een conditioneringstrial maar vertoonde hoegenaamd geen emotionele conditioneringsreacties. Een patiënt met selectieve beschadigingen aan de hippocampus daarentegen vertoonde een normale emotionele conditioneringsreactie maar herinnerde zich bijna niets meer van de conditioneringsperiode. Een patiënt met beschadigingen aan zowel de hippocampus als de amygdala herinnerde zich de conditioneringsepisode niet en vertoonde evenmin een emotionele conditioneringsreactie. Recent is de bijdrage van de amygdala aan de acquisitiefase van het conditioneren ook door middel van fMRI-technieken aangetoond. Daarbij correleerde de activiteit in de amygdala met autonome indices voor de mate van conditionering (Buchel & Dolan, 2000).

De basolaterale kernen van de amygdala spelen een belangrijke rol in het reguleren van het geheugen voor emotionele informatie. Een toename van noradrenaline in de amygdala gaat gepaard met een betere opslag en herinnering van emotionele gebeurtenissen of informatie (Cahill & McGaugh, 1998; McGaugh, 2000). Dit blijkt onder andere uit een PET-onderzoek waarbij sterke correlaties werden gevonden tussen de activiteit in de rechter amygdala terwijl men naar emotionele films keek en de herinnering van deze films (Cahill, Hurer, Fallon, Alhire, Tang, Keator et al., 1996). Bij neutrale films was er geen duidelijke correlatie tussen de amygdala-activiteit en de geheugenprestatie. Functionele beeldvormende onderzoeken hebben verder aangetoond dat de amygdala sterker geactiveerd raken bij subliminale aanbidding van angstige en kwade gezichten dan bij een bewuste presentatie van deze stimuli (Whalen, Rauch, Etcoff, McInerney, Lee & Jenike, 1998). Dit suggereert dat de amygdala met name een rol spelen in de niet-declaratieve, impliciete verwerking van emotionele informatie.

Het hierboven aangehaalde psychofysiologisch en dierexperimenteel onderzoek suggereert dat de amygdala gesensitiseerd zijn bij patiënten met PTSS. Dit zou kunnen samenhangen met deficiënte *top-down* inhibitie vanuit de mPFC en het ventrale striatum. Directe empirische ondersteuning voor de rol van de amygdala bij PTSS is echter schaars. Er zijn slechts drie beeldvormende onderzoeken verschenen die de sensitisatie van de amygdala bij PTSS ondersteunen. In het eerste onderzoek vertoonden patiënten met PTSS versterkte activatie in de amygdala bij het aanbieden van boze gezichten (Rauch et al., 2000). In het tweede onderzoek, waarbij elektrische schokken werden gekoppeld aan blauwe vierkanten, werd tijdens de acquisitie onder andere verhoogde activiteit in de linker amygdala gevonden bij patiënten met PTSS in vergelijking met een controlegroep. Tijdens de extinctiefase werd er verminderde activatie in de orbitofrontale en mPFC gevonden en in de visuele cortex in PTSS versus controles (Bremner, Vythilingam, Anderson, Vermetten, McGlashan & Heninger, 2003d). In het derde onderzoek werden aan Vietnamveteranen diverse geuren aangeboden, waaronder een traumagerelateerde geur. De traumagerelateerde geur leidde in de PTSS-groep tot traumatische herinneringen, toename van PTSS-symptomen en amygdala-activatie, terwijl dit niet gezien werd bij de controlepersonen (Vermetten et al., 2003).

Eén verklaring voor het uitblijven van aantoonbare amygdalasensitisatie in veel beeldvormend onderzoek bij PTSS-patiënten is gelegen in de methodologie, aangezien voor het observeren van amygdala-activiteit zowel het kiezen van de juiste taak als de juiste meetmethode van groot belang is. Mogelijk verschillen de technieken waarin PTSS-symptomen actief worden opgewekt,

bijvoorbeeld door middel van traumascripts, te veel van bijvoorbeeld klassiek geconditioneerde angstreacties en induceren traumascripts een te breed spectrum van emotionele toestanden en onvoldoende specifieke klassieke angst. Daarnaast waren er tot voor kort technische problemen bij het met fMRI in beeld brengen van activiteit in de amygdala, omdat deze structuren relatief klein zijn en diep in de hersenen liggen.

6.2 Prefrontale cortex, gyrus cinguli anterior en orbitofrontale cortex

Recent is het verband tussen stress en hogere cerebrale functies sterk in de belangstelling komen te staan (Ledoux, 2002; Hamner, Lorberbaum & George, 1999, Moghaddam, 2002). Naast het disfunctioneren van de amygdala blijkt stress directe verstoringen van de hogere cerebrale processen tot gevolg te hebben. Uit dierexperimenteel onderzoek zijn duidelijke aanwijzingen gekomen dat de functies van de mPFC door stress kunnen worden beïnvloed (LeDoux, 2002; Garcia, 2002). Neurotransmitters, hormonen en neuropeptiden (waaronder cortisol, noradrenaline, glutamaat en dopamine) die vrijkomen bij stress activeren onder meer de prefrontale cortex. Er lopen wederzijds inhibitoire connecties tussen de verschillende gebieden van de prefrontale cortex en amygdala, thalamus, hippocampus en ventraal striatum. Dierexperimenteel onderzoek wijst uit dat activatie van de mPFC in normale omstandigheden onder andere de amygdala en hippocampus inhijbeert, waardoor emotionele reacties in sterkte afnemen en extinctie sneller plaatsvindt. Ratten waarbij de mPFC is uitgeschakeld laten na te zijn geconditioneerd bijvoorbeeld tragere uitdovingsreacties zien dan ratten waarbij de prefrontale cortex intact is (Bush, Luu & Posner, 2000). Sinds het onderzoek van Pavlov is bekend dat extinctie het gevolg is van een actief proces waarbij de oorspronkelijke geconditioneerde angstreactie wordt onderdrukt door nieuwe leerervaringen. Recent is gevonden dat consolidatie van extinctieleerprocessen leidt tot potentiatie van de mPFC, wat de angst bij toekomstige blootstelling aan angststimuli inhijbeert (Milad & Quirk, 2002). Dat de oorspronkelijke ervaring niet verloren gaat, blijkt ook uit het feit dat hernieuwde blootstelling aan een conditioneringtrial, zelfs tot een jaar na de oorspronkelijke leerepisode, de geconditioneerde angstreactie veel sneller oproept dan wanneer een eerdere leerfase niet zou hebben plaatsgevonden.

De dorsolaterale prefrontale cortex en de gyrus cinguli anterior hebben een belangrijke functie bij selectieve aandacht (inhiberen van irrelevante stimuli) en het werkgeheugen (Arnsten, 1998; Fuster, 1997). Hoge concentraties noradrenaline en dopamine kunnen daarbij leiden tot verminderde prefrontale functies, waaronder verminderde selectieve responsinhibitie en verminderd werkgeheugen (Arnsten, 1998). Dit zou onder andere verklaren waarom mensen onder hoge spanning (bijvoorbeeld tijdens een examen) zich bepaalde kennis niet meer kunnen herinneren.

Wat patiënten met PTSS onderscheidt van getraumatiseerde personen die geen PTSS ontwikkelen, is dat de geconditioneerde emotionele reacties bij patiënten met PTSS niet uitdoven door herhaalde blootstelling aan de geconditioneerde stimuli zonder de aversieve stimulus, en generaliseren naar allerlei aanverwante situaties. Een patiënte met PTSS ten gevolge van een verkrachting die bijvoorbeeld een sterk aversieve reactie ervaart bij het zien van een bepaald type man met zonnebril, omdat dit geassocieerd is met de oorspronkelijke aversieve ervaring, raakt niet minder geagiteerd bij het herhaaldelijk zien van dergelijke mannen. Het feit dat patiënten met PTSS niet in staat zijn de angstreactie op traumagerelateerde prikkels te inhiberen, ook wanneer de traumatische gebeurtenis jaren geleden heeft plaatsgevonden, zou kunnen wijzen op disregulatie van de mPFC. Naar de rol van het regulatiesysteem van de mPFC bij patiënten met PTSS wordt momenteel veel onderzoek gedaan.

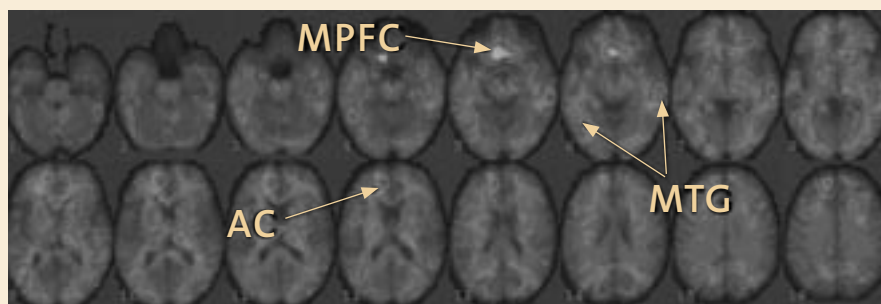
In één beeldvormend onderzoek is de integriteit van de mPFC bij patiënten met PTSS gericht onderzocht door de hersenactiviteit in het cingulum anterior te scannen tijdens het uitvoeren van een emotionele Stroop-taak waarbij de proefpersonen het aantal aangeboden traumagerelateerde, algemeen bedreigende en neutrale woorden moesten tellen. Interferentie bij het tellen van traumagerelateerde woorden zou een maat zijn voor verminderde inhibitorische functies van het cingulum anterior. De onderzoekers vonden inderdaad dat het cingulum anterior bij patiënten met PTSS tijdens het aanbod van traumagerelateerde woorden minder actief was dan bij een controlegroep van getraumatiseerde patiënten zonder PTSS (Shin et al., 2001). Dit sluit aan bij de (gerepliceerde) bevinding dat patiënten met PTSS niet in staat zijn om traumagerelateerde stimuli te inhiberen in een emotionele Stroop-taak waarbij de kleur van het woord moet worden benoemd (McNally, 1998; Elzinga & Bremner, 2002).

In een aantal beeldvormende onderzoeken laten patiënten met PTSS bovendien een deactivatie zien in mediale prefrontale gebieden tijdens blootstelling aan traumatische herinneringen (Bremner, Narayan et al., 1999; Bremner, Staib et al., 1999; zie ook figuur 14.2), wat zou kunnen duiden op een verminderde onderdrukking van het noradrenerge systeem bij aanbieding van traumagerelateerde prikkels. In een casusbeschrijving bleek de afwijking in prefrontale activiteit bovendien te normaliseren na succesvolle behandeling met het antidepressivum fluoxetine (Fernandez, Pissioti, Frans, Von Knorring, Fischer & Fredrikson, 2001). Ook fysiologisch conditioneringonderzoek, waarbij doorgaans verminderde extinctie van geconditioneerde angst wordt gevonden bij patiënten met PTSS in vergelijking met controlepersonen (Peri et al., 2000, Orr et al., 2000, Bremner et al., 2003d), zijn in overeenstemming met de hypothese dat de mPFC de amygdala minder afremt, waardoor de angst die de geconditioneerde stimuli oproepen ongewijzigd aanwezig blijft.

6.3 Hippocampus

De hippocampus is een langgerekte, gepaard aangelegde structuur, in feite een gemodificeerd stuk temporale cortex dat is ontstaan als olfactorisch deel van de cortex. Ieder type sensorische gewaarwording veroorzaakt een specifieke activatie van de hippocampus en leidt tot een respons variërend van woede tot seksuele activiteit. De hippocampus speelt een belangrijke rol bij de opslag, de consolidatie en het ophalen van bewuste, declaratieve herinneringen. In de eerste

Figuur 14.2 Deactivatie in de mediale prefrontale cortex tijdens blootstelling aan traumagerelateerde stimuli in Vietnamveteranen met PTSS in een PET-onderzoek



AC = Gyrus cinguli anterior (*anterior cingulate*). MPFC = mediale prefrontale cortex. MTG = [???

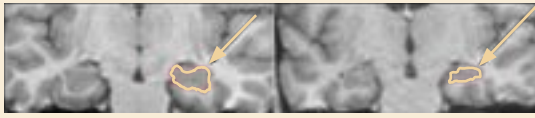
Bron: Bremner, Staib, et al., 1999b.

plaats heeft hij een belangrijke functie bij de integratie van informatie vanuit de verschillende sensorische cortices op het moment dat een herinnering wordt opgehaald, zodat een herinnering, die doorgaans bestaat uit akoestische, visuele, verbale en tactiele elementen, tijdens het ophalen wordt geïntegreerd tot een coherente autobiografische herinnering (Squire, 1992). De hippocampus fungeert hierbij als tijdelijk opslagstation. Herinneringen worden na enkele weken gereorganiseerd en opgeslagen in andere hersenstructuren, zoals de neocortex (Zolan-Morgan & Squire, 1990). Herinneringen zijn aanvankelijk fragiel en worden tijdens het proces van het opslaan steeds sterker geconsolideerd. Laesies die een dag na een episode van klassiek conditioneren in de hippocampus worden aangebracht kunnen geconditioneerde angst bijvoorbeeld ongedaan maken, maar bij langere intervallen blijft de angst bestaan (McGaugh, 2000). Daarnaast is de hippocampus ook belangrijk voor de lokalisatie van herinneringen in ruimte en tijd, wat onder andere van belang is bij het aanleren van contextueel geconditioneerde angst. In dieronderzoek is overtuigend aangetoond dat blootstelling aan stress kan leiden tot langdurige veranderingen in hersengebieden die een rol spelen bij het geheugen, waaronder de hippocampus (Garcia, 2002; LeDoux, 2002; McGaugh, 2000). Stress is geassocieerd met schade aan neuronen van de hippocampus ten gevolge van overvloedige cortisolsecretie. De schade manifesteert zich in afname van het aantal dendritische vertakkingen en van het aantal neuronen en in inhibitie van de neuronale regeneratie, een proces dat karakteristiek is voor neuronen in bepaalde regionen van de hippocampus (Sapolsky, 2000; Bremner, 2003). Acute stress kan tevens leiden tot een disruptie van genetische transcripties in de celkern van neuronen. De verminderde synthese van proteïnen remt specifiek de langetermijnconsolidatie van informatie, terwijl de kortetermijnopslag in tact blijft (LeDoux, 2002).

Zowel op structureel als op functioneel niveau zijn er aanwijzingen voor disfuncties van de hippocampus bij patiënten met PTSS (Elzinga & Bremner, 2002). In structureel MRI-onderzoek is bij patiënten met PTSS een verkleining van het volume van de hippocampus gevonden (voor een kritische bespreking zie Sapolsky, 2000; zie ook figuur 14.3). In onderzoeken waar de meeste atrofie werd gevonden (12-26%) ging dit gepaard met verminderde declaratieve geheugenprestaties in vergelijking met de controlegroep. Recenter is echter gebleken dat een verminderd volume van de hippocampus niet specifiek is voor PTSS, maar ook bij andere vroeg getraumatiseerde patiënten wordt aangetroffen, waaronder depressieve patiënten (Vythilingam et al., 2002, zie ook Sapolsky, 2000) en patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis (Schmahl et al., 2003). Een mogelijke verklaring voor het atrofiëren van de hippocampus is schade ten gevolge van een chronisch verhoogd cortisolniveau. Aangezien PTSS doorgaans echter gepaard gaat met normale tot gereduceerde cortisolspiegels is onduidelijk hoe dit precies tot stand zou zijn gekomen. Een alternatieve hypothese luidt dat het verminderde volume van de hippocampus een premorbide risicofactor is voor het ontwikkelen van PTSS na het meemaken van een trauma. Een tweelingenonderzoek (Gilbertson, Shenton, Ciszewski, Kasai, Lasko, Orr & Pitman, 2002) vond hiervoor duidelijke aanwijzingen bij monozygote tweelingen waarvan één een trauma had meegemaakt.

Een functionele aanwijzing voor gebrekkig functioneren van de hippocampus is dat patiënten met PTSS slechter presteren dan controlepersonen op expliciete, declaratieve geheugentaken die door de hippocampus worden gemedieerd (zie Elzinga & Bremner, 2002). Inmiddels is ook in functioneel beeldvormend onderzoek gevonden dat de hippocampus minder actief is bij patiënten met PTSS (Bremner, Vythilingam, Vermetten, Southwick, McGlashan, Staib et al., 2003b; Bremner, Vythilingam, Vermetten, Southwick, McGlashan, Nazeer et al., 2003c). In een PET-onder-

Figuur 14.3 Deactivatie in de mediale prefrontale cortex (mPFC) tijdens blootstelling aan traumage-relateerde stimuli in Vietnamveteranen met PTSS in een PET-scan



Gezonde controlepersoon

PTSS

Bron: Bremner, Staib et al., 1999b.

zoek vertoonden patiënten met PTSS een verminderde activatie van de hippocampus en omliggende gebieden tijdens de retrievalfase van een neutrale declaratieve geheugentaak, ook wanneer gecontroleerd werd voor het verminderde volume van de hippocampus in de PTSS-groep. Deze stressgeïnduceerde hippocampale veranderingen zouden een aantal symptomen van PTSS, die geassocieerd zijn met disregulaties van het geheugen, zoals verstoringen van het expliciete geheugen, kunnen mediëren.

Tevens zijn er aanwijzingen dat een behandeling met een SSRI (paroxetine) kan leiden tot een volumetoename van de hippocampus (Vermetten & Bremner, 2003). Toediening van een SSRI wordt in verband gebracht met verminderde blootstelling aan glucocorticoiden, toename van BDNF en functionele neurogenese op hippocampaal niveau. Preklinisch onderzoek liet een gunstig effect zien van stoffen die beschikbaarheid van serotonine verhoogden (Duman, Heninger & Nestler, 1997). Celproliferatie in de volwassen hippocampus bleek te zijn afgenomen bij ratten die waren blootgesteld aan extreme stress, terwijl behandeling met fluoxetine de reversibiliteit van dit proces faciliteerde (Malberg & Duman, 2003). In ander onderzoek bleek dat een succesvolle behandeling met paroxetine gedurende negen maanden leidde tot een klinisch significante verbetering van PTSS-symptomen maar ook tot een toename van hippocampaal volume (5,4%) en een verbetering van expliciete geheugenfuncties (Vermetten & Bremner, 2003). Deze longitudinale onderzoeken zijn belangrijk voor het vaststellen van de specifieke relatie tussen neurobiologische parameters en klinische symptomatologie.

7 Neuro-endocriene en neuro-immunologische aspecten

7.1 Serotonine

Serotonine speelt een belangrijke rol in de regulatie van verschillende aspecten van het emotioneel en cognitief functioneren, met name bij de regulatie van angst, agressie, vigilantie, arousal, impulsiviteit, stemming en geheugen. Daarnaast is serotonine van belang bij de regulatie van slaap en voedselinname. Het serotonerge systeem is ook betrokken bij de reactie op stressvolle omstandigheden. In dieronderzoek is gevonden dat acute stress, in de vorm van het toedienen van een acute elektrische schok, leidt tot een toename van het serotoninemetabolisme in de mPFC, de nucleus accumbens, de amygdala en de laterale hypothalamus (Vermetten & Bremner, 2002a). Bij dieren die 'aangeleerd hulpeloos gedrag' vertoonden bij blootstelling aan chronische stress zijn daarentegen verlaagde serotoninespiegels gevonden en verminderde dichtheid van de 5-HT_{2A}-receptor in de hypothalamus en hippocampus (Vermetten & Bremner, 2002a). Het serotonerge systeem reguleert bovendien de activiteit van de HHB-as.

De frequent voorkomende symptomen van agressie, impulsiviteit, depressie, geheugenstoornissen en slaapstoornissen bij patiënten met PTSS suggereren dat het serotonerge systeem een belangrijke rol speelt bij de symptomen van PTSS. Vooralsnog zijn er weinig onderzoeken verschenen naar de rol van het serotonerge systeem in PTSS. Fundamenteel onderzoek naar trombocyten, serotoninespiegels en 5-HT_{1A} heeft over het algemeen weinig aanwijzingen opgeleverd voor abnormaliteiten in het serotonerge systeem (zie Bremner et al., 1996). Een uitzondering hierop is een onderzoek waarbij op de trombocyten van patiënten met PTSS een gereduceerd aantal bindingsplaatsen voor paroxetine werd aangetroffen (lagere $B_{\max}$ en K_d), wat een aanwijzing is voor een verminderde serotonineheropnamefunctie. De verminderingen in $B_{\max}$ bleken significant te correleren met symptomen van PTSS, angst en depressie. Behandelonderzoek heeft daarentegen aangetoond dat SSRI's effectief zijn in de behandeling van PTSS-symptomen (voor een meta-analyse zie Stein, 2000; zie ook Vermetten et al., 2003). In de Verenigde Staten zijn sertraline en paroxetine geregistreerd voor de behandeling van PTSS. In Nederland is dit nog voor geen enkel middel het geval.

7.2 Dopamine

Er zijn drie belangrijke dopaminerge circuits in de hersenen: het nigrostriatale, het mesolimbische en het mesocorticale projectiesysteem. Het mesocorticale dopaminerge systeem is het meest sensitieve neurale systeem bij stress. Uit preklinisch onderzoek is gebleken dat zowel milde en korte stress (in de vorm van een voetschok), als chronische stress resulteert in een selectieve toename van dopamine in de mPFC (zie Bremner, Southwick & Charney, 1996; Moghaddam, 2002). Er zijn aanwijzingen dat symptomen van emotionele verdooving, verminderde interesse en het gevoel afgesneden te zijn van anderen geassocieerd zijn met een disregulatie van het dopaminesysteem.

Het onderzoek naar de rol van dopamine in patiënten met PTSS staat nog in de kinderschoenen. Drie onderzoeken hebben aanwijzingen gevonden voor verhoogde dopaminespiegels in de urine van patiënten met aan gevechtshandelingen gerelateerde PTSS (Yehuda et al., 1992), en bij PTSS ten gevolge van seksueel misbruik (LeMieux & Coe, 1995; De Bellis et al., 1999). Tevens zijn er aanwijzingen voor een associatie tussen dopaminetransportergenen, die een rol spelen bij de dopaminerge reactiviteit, en PTSS (Segman, CooperKazaz, Macciardi, Goltser, Halfon, Dobroborski & Shalev, 2002).

7.3 Immunologie

Blootstelling aan stress beïnvloedt het immuunsysteem. Onderzoek naar de relatie tussen stress en het immuunsysteem richt zich op de cellulaire en de humorale afweer. Cellulaire immuniteit verwijst naar de capaciteit van afweercellen, zoals lymfocyten, neutrofielen, macrofagen en *natural killer cells*, om een infectieus agens aan te vallen. Maten voor cellulaire immuniteit zijn het absolute aantal cellen, het vermogen van deze cellen om binnendringende organismen aan te vallen en hun vermogen om zich te vermeerderen in reactie op een binnendringend organisme. Humorele immuniteit verwijst daarentegen naar de capaciteit van het immuunsysteem om substanties te produceren die binnendringende organismen verjagen. Maten voor humorale immuunfuncties zijn het aantal antilichamen en de concentratie regulatoire cytokines, zoals interferonen en interleukines (Sapolsky, Romero & Munck, 2000).

Via welke mechanismen stress de immuniteit zou kunnen doen verminderen is niet geheel duidelijk. Verminderde immuunfuncties kunnen een secundair gevolg zijn van veranderingen in de HHB-as of van catecholaminen, aangezien van beide bekend is dat ze het immuunsysteem

direct kunnen beïnvloeden. Cortisol en catecholaminen kunnen bijvoorbeeld selectief de cellulaire immuniteit onderdrukken, wat is af te lezen aan een verminderd aantal NK-cellen. Er is een beperkt aantal onderzoeken gedaan naar het functioneren van de afweer bij PTSS. In een aantal recente onderzoeken is aangetoond dat PTSS geassocieerd is met een toegenomen secretie van pro-inflammatoire cytokines, zoals IL-1 α , IL-6 en mogelijk ook andere, wat een indicatie is voor verhoogde humorale immuunfuncties (Laudenslager, Aassal, Adler, Berger, Montgomery, Sandberg et al. 1998; Spivak, Shohat, Mester, Avraham, Gil-Ad, Bleich et al., 1997; Maes et al., 1999; Wilson, Van der Kolk, Burbridge, Fisler & Kradin, 1999; Boscarine & Chang, 1999). Ook een toegenomen activiteit van de cellulaire afweer lijkt te wijzen op immunoactivatie. In patiënten met PTSS die op het moment van de onderzoek in remissie waren werden daarentegen aanwijzingen voor immunosuppressie gevonden, te weten een verminderd aantal lymfocyten en T-cellen, verminderde activiteit van NK-cellen, verlaagd IL-4 (Kawamura, Kim & Asukai, 2001). Het functioneren van het immuunsysteem bij PTSS verdient verdere exploratie, en in het bijzonder het cytokinepatroon in relatie met PTSS.

8 Conclusie en vooruitblik

Door neurobiologisch onderzoek naar PTSS zal de kennis over de neurobiologie van PTSS de komende jaren sterk toenemen. De mogelijkheden van beeldvormend onderzoek zullen toenemen, onder andere door de verbeterde spatiële resolutie maar ook doordat er scanapparaten beschikbaar komen in kleinere onderzoeksinstituten.

In het algemeen zal het onderzoek zich meer richten op complexe neurobiologische afwijkingen, onder andere doordat in multidisciplinair onderzoek kennis over de verschillende aspecten van neurobiologische systemen geïntegreerd wordt. Met name zal moeten worden onderzocht in hoeverre bepaalde neurobiologische afwijkingen samenhangen met de emotionele en cognitieve disfuncties die karakteristiek zijn voor PTSS. Een andere belangrijke onderzoeksvraag betreft de samenhang tussen de sensitisatie van klassieke stresssystemen en de verschillende hersenstructuren. Hoe komen bijvoorbeeld de prefrontale veranderingen bij PTSS tot stand: door de activatie van glucocorticoïdreceptoren in de PFC of door een overvloed aan dopamine of noradrenaline, en welke rol speelt genetische kwetsbaarheid hierin?

Meer specifiek zal de rol van verschillende gebieden van de prefrontale cortex onderzocht dienen te worden. Gedreven door het dieronderzoek, waarbij de prefrontale functies een minder uitgesproken rol spelen dan bij mensen, hebben de hippocampus en de amygdala de afgelopen jaren veel in de belangstelling gestaan. De functionele afwijkingen die op grond van neuropsychologisch onderzoek zijn geïdentificeerd bij patiënten met PTSS (verminderde geheugenfuncties, verminderde aandachtsfuncties, sterkere Stroop-interferentie) duiden op verschillende disfuncties van de prefrontale hersenstructuren. De belangstelling voor de regulerende systemen van de prefrontale cortex zal daarom de komende tien jaar sterk toenemen. Hierbij is receptor-imaging erg belangrijk, gezien de functionele labeling aan stressgebonden receptoren (noradrenaline, serotonine, benzodiazepine).

Longitudinaal onderzoek is bij uitstek belangrijk om de inmiddels bekende parameters te toetsen op hun klinische relevantie voor PTSS. Dat geldt onder andere voor de supersuppressie op de dexamethasonsuppressietest, de stressreactiviteit, de hypocortisolemie en de hippocampale (neurogenetische) veranderingen. In het bijzonder geldt het ook voor de geheugenfuncties en de neurocognitieve mechanismen.

Het farmacologisch onderzoek zal aansluiten bij de geconstateerde neurobiologische veranderingen in PTSS, en zich onder andere richten op specifieke serotonerge middelen, zoals 5-HT_{1A}-an-

tagonisten, noradrenalineblokkers, CRH-antagonisten en glucocorticoïdreceptorantagonisten. Ook de effectiviteit van atypische antipsychotica bij PTSS moet worden onderzocht, in het bijzonder die van quetiapine en risperidon.

Ten slotte zullen ook de neurobiologische werkingsmechanismen van exposuretherapie en cognitieve therapie nader moeten worden onderzocht.