



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Fading memories : the impact of stress hormones on the retrieval of emotional memories**

Tollenaar, M.S.

### **Citation**

Tollenaar, M. S. (2009, May 13). *Fading memories : the impact of stress hormones on the retrieval of emotional memories*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13789>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13789>

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

## Samenvatting

### De impact van stresshormonen op het ophalen van emotionele herinneringen

In dit proefschrift hebben we de directe en langetermijneffecten van stress en stresshormonen op het ophalen van emotionele herinneringen onderzocht. Met emotionele herinneringen bedoelen we de herinnering aan gebeurtenissen die emoties oproepen. Tijdens het ophalen van zulke herinneringen kunnen opnieuw emoties worden beleefd, maar soms is het alleen nog feitelijke informatie zonder gevoelens die herinnerd wordt. Gedurende stressvolle periodes of onder grote druk kan het lastig zijn om belangrijke informatie te herinneren, bijvoorbeeld tijdens een examen of een sollicitatie. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het ophalen van herinneringen inderdaad negatief wordt beïnvloed door stress. Met name het ophalen van emotionele informatie lijkt lastig te zijn. Deze effecten worden toegeschreven aan het stresshormoon cortisol in combinatie met het stresshormoon noradrenaline. Als deze hormonen worden vrijgemaakt in het lichaam tijdens stress, werken ze vervolgens in op hersengebieden die van belang zijn voor het geheugen, zoals de hippocampus, de amygdala en de prefrontale cortex (zie Figuur 1.1).

De effecten van het stresshormoon cortisol op het ophalen van (emotionele) herinneringen zijn niet altijd even duidelijk. Dit uit zich bijvoorbeeld wanneer soms zowel neutrale als emotionele herinneringen worden beïnvloed en soms alleen emotionele herinneringen. Daarnaast weten we niet of dit negatieve effect van cortisol ook te vinden is op oude herinneringen. Oudere herinneringen zijn misschien op andere plekken in het brein vastgelegd dan recente herinneringen en zijn daardoor wellicht minder kwetsbaar voor stresshormonen. Eerder onderzoek heeft zich voornamelijk gericht op herinneringen aan informatie die kort daarvoor was aangeleerd. Bijna al het onderzoek naar stress, cortisol en het ophalen van herinneringen is gedaan in laboratoria, waar herinneringen worden gecreëerd door de onderzoeksgroep woorden of verhaaltjes te laten inprenten die ze vervolgens moeten ophalen. Of herinneringen uit het echte leven (het zogenaamde autobiografische geheugen) ook negatief worden beïnvloed door cortisol is nog onduidelijk. We vroegen ons ook af of er langetermijneffecten zijn van stress en cortisol op het geheugen. Wellicht is het negatieve effect slechts tijdelijk. Onderzoek bij dieren heeft echter aangetoond, dat cortisol ook effect heeft op processen die zich tijdens en direct na het ophalen van herinneringen afspelen. Eén van die processen wordt herconsolidatie genoemd. Wanneer een herinnering wordt opgehaald, zou het mogelijk kunnen zijn dat stress of cortisol de her-opslag van deze herinnering beïnvloedt en dus op lange termijn de herinnering verandert.

In dit proefschrift hebben we geprobeerd bovenstaande onduidelijkheden te onderzoeken. We hebben niet alleen gekeken naar het stresshormoon cortisol, maar ook naar een medicijn dat de activiteit van noradrenaline in de hersenen blokkeert, genaamd propranolol. In dieronderzoek is aangetoond, dat dit medicijn de

herconsolidatie van emotionele (angst) herinneringen kan afzwakken. Als we dit medicijn toedienen tijdens het ophalen van herinneringen, zouden er dus ook langetermijnveranderingen kunnen plaatsvinden. Deze veranderingen zouden zich kunnen uiten in de herinnering aan wat er feitelijk gebeurde, maar ook in de emotionele beleving die daarmee gepaard ging. Zowel propranolol als cortisol zouden dus mogelijk op de lange termijn tot een vermindering van emotionele herinneringen kunnen leiden. Dit idee wordt momenteel toegepast in experimenteel klinisch onderzoek bij patiënten met een posttraumatische stress stoornis (PTSS). Patiënten met PTSS hebben last van overmatig sterke emotionele herinneringen aan hun trauma. Dit leidt onder andere tot flashbacks en intrusies. Als deze herinneringen afgezwakt zouden kunnen worden door cortisol of propranolol, zou dit kunnen leiden tot een betere behandeling van deze stoornis. Het is van belang precies te weten wat er met het geheugen gebeurt tijdens het gebruik van deze medicijnen, voordat ze veilig gebruikt kunnen worden in de klinische praktijk. In dit proefschrift hebben we getracht hier meer duidelijkheid in te brengen.

We zullen nu kort de bevindingen uit hoofdstuk 2 tot en met 6 bespreken. In hoofdstuk 2 hebben we onderzocht of stress het ophalen van zowel neutrale als emotionele herinneringen en of stress zowel recente als oude herinneringen beïnvloedt in gezonde jongemannen. Ook keken we naar de invloed van cortisoltoenames door stress op het geheugen, rekening houdend met de fysieke spanning van de mannen (door verhoogde noradrenaline). Deze spanning hebben we gemanipuleerd door de geheugentaak af te nemen tijdens en na de stresstaak. Op allebei de momenten was cortisol verhoogd, maar de fysieke spanning, gemeten via hartslag en bloeddruk, nam snel af na de stresstaak. We vonden dat stress leidt tot het verminderd ophalen van emotionele woorden die 5 weken eerder waren aangeleerd. Dit stemt overeen met eerder onderzoek waarbij vooral emotionele herinneringen worden beïnvloed door stress en het voegt aan deze eerdere onderzoeken toe dat ook oudere herinneringen worden beïnvloed door stress. De toename in het stresshormoon cortisol hing samen met een slechtere prestatie op de geheugentaak, maar alleen tijdens de stresstaak, als de fysieke spanning nog hoog was. Dit duidt op een interactie tussen de twee stress hormonen, cortisol en noradrenaline. De woorden die 1 dag eerder werden aangeleerd werden nog zo goed onthouden, dat we geen duidelijke conclusies konden trekken over de effecten van stress of cortisol hierop.

In hoofdstuk 3 beschrijven we een vervolgstudie op de studie uit hoofdstuk 2 om te onderzoeken of er 6 maanden na de start van het onderzoek nog effecten waren van de stresstaak. We vonden inderdaad dat in de groep die woorden 5 weken na het aanleren hadden opgehaald tijdens stress, na 6 maanden nog steeds een verminderde prestatie vertoonden en zelfs een verdere verslechtering lieten zien ten opzichte van de controle groep. Dit duidt erop dat stress langetermijneffecten kan hebben en daarnaast eventueel de herconsolidatie van herinneringen beïnvloedt. Of cortisol een rol speelde in deze langetermijneffecten bleef onduidelijk.

In hoofdstuk 4 hebben we gekeken of cortisol inderdaad langetermijneffecten heeft op het ophalen van herinneringen. We keken in deze studie naar de geheugenprestatie een week nadat de herinneringen opgehaald waren onder invloed van cortisol. We vonden dat cortisol direct het ophalen van herinneringen

verminderde vergeleken met een placebo groep en verder dat dit een week later nog steeds te meten was. We keken ook naar het effect van propranolol op het ophalen van herinneringen. We vonden geen directe of langetermijneffecten van propranolol op het geheugen. Dit zou kunnen betekenen dat propranolol niet de herconsolidatie van herinneringen bij mensen beïnvloedt, maar het zou ook kunnen dat het alleen de emotionele beleving van herinneringen beïnvloedt. Dit werd onderzocht in hoofdstuk 6.

In hoofdstuk 5 onderzochten we of stress ook het ophalen van autobiografische herinneringen beïnvloedt. In onderzoek naar autobiografische herinneringen wordt niet gekeken naar het accuraat ophalen van herinneringen, omdat dit moeilijk te achterhalen is, maar naar de specificiteit van de herinneringen. Dit houdt in dat wordt gekeken of de herinneringen specifiek verwijzen naar een enkele gebeurtenis op één bepaalde dag. We vonden echter geen effect van stress op de specificiteit van de herinneringen of op de subjectieve emotionele beleving van deze herinneringen. Dit geeft aan dat bevindingen van geheugentaken uit het lab niet altijd te generaliseren zijn naar het autobiografische geheugen. Cortisoltoenames waren matig gerelateerd aan minder specifieke neutrale herinneringen. Wellicht zijn deze herinneringen het minst sterk en dus het meest kwetsbaar voor stress.

In hoofdstuk 6 keken we ook naar autobiografische herinneringen, maar dan in hoeverre de fysieke emotionele reacties op deze herinneringen worden beïnvloed door cortisol en propranolol. Dit werd gemeten door middel van veranderingen in hartslag en huidgeleiding tijdens het luisteren naar en inbeelden van een negatieve, vervelende gebeurtenis uit het eigen leven van de onderzoeksgroep. Hoewel deze taak wel fysieke reacties teweegbracht, vonden we geen directe of langetermijneffecten van cortisol en propranolol op deze reacties in vergelijking met een placebo groep. Dit is in tegenstelling tot onderzoek bij PTSS patiënten waarin propranolol leidde tot verminderde fysieke reacties op het inbeelden van hun traumatische ervaring. De invloed van cortisol op deze fysieke reacties bij PTSS patiënten is nog nooit onderzocht en blijft dus onduidelijk.

Met de onderzoeken beschreven in dit proefschrift hebben we enkele van de onduidelijkheden kunnen ophelderen met betrekking tot de effecten van stress op het geheugen, maar een aantal zaken blijven nog open voor toekomstig onderzoek. Een eerste punt is dat onze onderzoeken allemaal gedaan zijn bij mannen. Wat de effecten van stress, cortisol en propranolol op het geheugen bij vrouwen zijn kunnen we hieruit niet concluderen, omdat vrouwen anders kunnen reageren op stress en stress hormonen vanwege hun menstruatiecyclus en vanwege het mogelijke gebruik van hormonale anticonceptie. Eerdere onderzoeken hebben ook aangetoond dat het geheugen van vrouwen anders beïnvloed kan worden door stresshormonen. Gezien de interesse vanuit de klinische praktijk voor het gebruik van cortisol en propranolol bij PTSS, een klinische populatie die grotendeels uit vrouwen bestaat, is het van belang de relatie tussen deze stoffen en het geheugen ook in vrouwen uit te zoeken.

Een tweede punt is dat we vooral hebben gekeken wat de rol was van een toename in cortisol en een afname in noradrenaline bij het ophalen van herinneringen. Het experimenteel verlagen van cortisol kan ook interessant zijn, om te zien of de negatieve effecten van stress op het geheugen te blokkeren zijn. Daarnaast is er

weinig bekend over de toename van noradrenaline op het ophalen van herinneringen, wat meer inzicht zou kunnen geven in de acute effecten van stress. Tijdens stress worden verder nog een reeks andere hormonen vrijgemaakt, die ieder ook hun eigen effecten zouden kunnen hebben. Ook neuro-imaging onderzoek (met bijvoorbeeld EEG of fMRI) kan meer inzicht geven in welke hersengebieden precies beïnvloed worden door deze hormonen.

Onze belangrijkste bevinding is dat acute stress en een enkele dosis cortisol, maar niet propranolol, langetermijneffecten kan hebben op het neutrale en emotionele geheugen voor woorden. In toekomstig onderzoek naar de effecten van stresshormonen en propranolol op het geheugen zou het autobiografische geheugen beter onderzocht moeten worden, zowel op de inhoudelijke kant als op de fysieke en emotionele reacties bij herinneringen. Dit zal meer inzicht kunnen geven in de toepassing van cortisol en propranolol in de klinische praktijk. Het is onder andere van belang om te weten wat er verandert aan herinneringen en of dit wenselijk is in de behandeling van de patiënt. Tenslotte is het van belang om rekening te houden met individuele verschillen tussen mensen (zowel genetisch te verklaren of door eerdere ervaringen) die de relatie tussen stress en het geheugen kunnen beïnvloeden.