



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Stressed-out stress systems: dysregulated stress-systems in the pathophysiology of stress-related disorders**

Bauduin, S.E.E.C.

### **Citation**

Bauduin, S. E. E. C. (2022, November 23). *Stressed-out stress systems: dysregulated stress-systems in the pathophysiology of stress-related disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3487160>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3487160>

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



## Appendix

Nederlandse samenvatting  
Curriculum vitae  
List of publications  
Dankwoord

## Nederlandse samenvatting

Stresssystemen zijn essentieel om je aan te kunnen passen aan een veranderende omgeving. Onze stressrespons stelt ons in staat om zo snel en efficiënt mogelijk te reageren op een stressor en om ons lichaam zo snel mogelijk weer terug te brengen naar een evenwichtige toestand. Maar er is ook een keerzijde aan activatie van het stresssysteem. Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat overmatige of langdurige blootstelling aan stress het risico op een breed scala aan onder andere psychiatrische symptomen verhoogt. Er is echter nog meer onderzoek nodig naar hoe blootstelling aan stress leidt tot psychiatrische symptomen en of deze effecten blijvend zijn of zich ook kunnen herstellen.

Het doel van dit proefschrift is om de rol van stresssystemen in de pathofysiologie van stress-gerelateerde psychiatrische stoornissen verder te ontrafelen. Dit is gedaan door elementen van regulatie en ontregeling van de twee belangrijkste stresssystemen, namelijk het autonome zenuwstelsel (ANS) en de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as), en de relatie tussen deze stresssystemen en psychiatrische symptomen te onderzoeken.

Aan het begin van dit proefschrift zijn twee hoofdhypothesen gesteld. Ten eerste dat het enzym alfa-amylase (een marker van ANS-activatie), in tegenstelling tot het stresshormoon cortisol (een marker van HPA-as activatie), onderscheid kan maken tussen depressie en andere stress-gerelateerde psychiatrische stoornissen. Ten tweede dat blootstelling aan hoge niveaus van endogene cortisol gedurende een lange periode, zoals bij de ziekte van Cushing, zal leiden tot aanhoudende afwijkingen van bepaalde hersengebieden relevant voor psychiatrische symptomen. Daarnaast is bekeken of de ziekte van Cushing daarmee een model zou kunnen zijn voor de effecten van langdurige blootstelling aan hoge niveaus cortisol bij stressgerelateerde stoornissen. In de volgende paragrafen worden de resultaten van deze studies besproken.

### **Deel 1: Algemene implicaties met betrekking tot speeksel alfa amylase**

In **hoofdstuk 2** is de relatie tussen psychiatrische symptomen en dagelijkse speeksel alfa-amylase- (sAA) en speekselcortisolspiegels bij patiënten met stemmings-, angst- en somatische symptoom (SAS)-stoornissen en gezonde controles onderzocht. De belangrijkste bevinding was dat sAA-niveaus bij het ontwaken in de depressiegroep gemiddeld hoger lagen dan die in zowel de patiëntengroep met andere SAS-stoornissen als in de gezonde controles. Dit is een nieuwe bevinding. Sterker nog,

de sAA-niveaus bij patiënten met een ernstigere depressie lagen nog hoger dan de sAA-niveaus bij patiënten met een milde of matige depressie. Oftewel, hoe ernstiger de depressie, hoe hoger het sAA-niveau bij het ontwaken. Deze bevinding is het eerste wetenschappelijke bewijs voor de onderscheidende kwaliteit van sAA.

Sociale terugtrekking is een vroeg symptoom van verschillende stressgerelateerde psychiatrische stoornissenbijv.<sup>1,2</sup>. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat een toename in sociale terugtrekking kan leiden tot een depressie<sup>3</sup>. Daarnaast heeft eerder onderzoek aangetoond dat verhoogde sociale terugtrekking de relatie tussen speekselcortisol en depressie medieert<sup>4</sup>. In hoofdstuk 3 van dit proefschrift is de relatie tussen speekselcortisol en sAA aan de ene kant, en sociale terugtrekking aan de andere kant bij patiënten met SAS-stoornissen transdiagnostisch onderzocht. Er is geen relatie gevonden tussen sociale terugtrekking en sAA, maar de relatie tussen sociale terugtrekking en speekselcortisol is wel weer gevonden. Daarnaast is gekeken naar het mogelijk mediërend effect van sociale terugtrekking in de relatie tussen speekselcortisol en sAA aan de ene kant en depressie aan de andere kant. Er is, in lijn met eerder onderzoek, een mediërend effect van sociale terugtrekking tussen avond speekselcortisol en depressie gevonden, maar geen mediërend effect van sociale terugtrekking op de relatie tussen sAA en depressie. Deze bevindingen geven aan dat het minder waarschijnlijk is dat ANS-activering betrokken is bij sociale terugtrekking, hoewel het ook zo kan zijn dat de meetinstrumenten die in dit onderzoek zijn gebruikt niet gevoelig genoeg waren om het complexe concept van sociale terugtrekking te meten. Aan de andere kant zijn de eerder gevonden relaties tussen speekselcortisol en sociale terugtrekking in dit onderzoek wel gevonden met gebruik van deze meetinstrumenten, alhoewel de effectgroottes erg klein waren.

De onderzoeken in **Hoofdstukken 2 en 3** zijn op verschillende manieren innovatief. Ten eerste zijn de dagelijkse sAA fluctuaties in meer detail onderzocht dan tot op heden is gedaan. Ten tweede is gebleken dat sAA-niveaus, met name die bij het ontwaken, het potentieel hebben om onderscheid te maken tussen depressieve patiënten en patiënten met andere SAS-aandoeningen. Ten derde is het onwaarschijnlijk dat ANS-activering betrokken is bij sociale terugtrekking. Verder onderzoek is echter nodig om deze resultaten te bevestigen. Daarnaast zijn de gedane studies van cross-sectionele aard, waardoor er geen conclusies getrokken kunnen worden met betrekking tot oorzaak en gevolg. Bovendien maken deze studies gebruik van een aantal speekselmonsters in de loop van de dag, terwijl het verzamelen van meerdere monsters gedurende een langere periode meer inzicht in het ziekteverloop zou hebben opgeleverd. De bevindingen benadrukken echter wel de relevantie om de

(inter-) relaties tussen ANS-activering en stressgerelateerde stoornissen verder te onderzoeken. Ook is van belang dat deze studies opnieuw de voordelen van het meten van ANS- en HPA-as-activering in speeksel laten zien. Speekselafname is namelijk een simpele, relatief goedkope en niet-invasieve methode die ook thuis kan worden uitgevoerd en onder normale dagelijkse omstandigheden. Om deze redenen is het mogelijk om meerdere speekselmonsters te verzamelen buiten een laboratorium.

## **Deel II: Algemene implicaties met betrekking tot de ziekte van Cushing**

De ziekte van Cushing wordt veroorzaakt door een goedaardige tumor op de hypofyse (een kleine klier gelegen onderaan de hersenen), waardoor het lichaam grote hoeveelheden van het stresshormoon cortisol aanmaakt. Het tweede doel van dit proefschrift is om de mogelijk chronische hersenafwijkingen bij langdurig herstelde patiënten met de ziekte van Cushing verder te onderzoeken. Dit is om verschillende redenen belangrijk. Ten eerste vanwege het klinische belang voor deze patiëntenpopulatie zelf. Herstelde Cushing's patiënten ervaren vaak aanhoudende problemen binnen bepaalde cognitieve en psychiatrische domeinen<sup>3-5</sup>, zelfs jaren na biochemische remissie (d.w.z. cortisolspiegels die binnen het normale bereik liggen). Ten tweede zijn deze onderzoeksbevindingen van belang voor andere patiënten die lijden aan auto-immuunziekten en die immunosuppressiva krijgen voorgeschreven (zoals glucocorticoïden). Overmatig gebruik van glucocorticoïden kan het syndroom van Cushing veroorzaken, een syndroom dat lijkt op de ziekte van Cushing, maar waarvan de oorzaak exogeen (van buiten) in plaats van endogeen (in het lichaam) is. Bij deze patiëntenpopulatie is soortgelijke chronische problematiek gemeld als bij mensen die hersteld zijn van de ziekte van Cushing. Verder onderzoek naar de mogelijke lange termijn bijwerkingen van doseringen van glucocorticoïdtherapie op (het functioneren van) de hersenen zou aanvullende belangrijke inzichten kunnen opleveren. Ten slotte is eerder gesuggereerd dat de ziekte van Cushing een geschikt naturalistisch model zou kunnen zijn om de (mogelijk blijvende) effecten van endogene blootstelling aan toegenomen cortisol op de hersenen te onderzoeken<sup>6</sup>. Patiënten met psychiatrische stressgerelateerde stoornissen hebben ook verhogingen van de cortisolspiegels gedurende langere tijd, maar in mindere mate. Door hersenafwijkingen gevonden bij herstelde patiënten met de ziekte van Cushing te vergelijken met hersenafwijkingen gevonden bij patiënten met (herstelde) stressgerelateerde psychiatrische stoornissen, kunnen we de bruikbaarheid van dit voorgestelde model verder onderzoeken.

In **Hoofdstuk 4** zijn de nieuwste bevindingen over de structurele grijze en witte

stof afwijkingen in de hersenen bij patiënten met actieve Cushing en het syndroom van Cushing onderzocht middels een systematische review. Daarnaast is er ook gekeken naar de mate van reversibiliteit van deze veranderingen. Met betrekking tot de structurele afwijkingen van de grijze stof, is een volumevermindering van de hippocampus en een prefrontale regio, waaronder de anterieure cingulate cortex (ACC), gevonden. Wat betreft de reversibiliteit van deze afwijkingen bleek dat het hippocampusvolume gedeeltelijk reversibel was, terwijl de veranderingen in de ACC persistent leken te zijn. De ACC is betrokken bij cognitieve controle, cognitieve verwerking van angst, emotioneel functioneren en op beloning gedreven besluitvorming<sup>e.g.7</sup>. Schade aan deze regio kan leiden tot vermindering van motivatie, spontaniteit, probleemoplossend vermogen, en tot een verhoogde apathie. Deze domeinen zijn ook vaak afwijkend bij patiënten met stressgerelateerde psychiatrische stoornissen. Deze afwijkingen zouden een deel van de cognitieve en psychiatrische symptomen die vaak worden gezien bij zowel actieve als herstelde patiënten met de ziekte van Cushing kunnen verklaren.

In de review kwamen nog twee belangrijke aspecten naar voren. Het eerste aspect is dat de veranderingen in de ACC een blijvend gevolg lijken te zijn van langdurige blootstelling aan hypercortisolisme. Het tweede aspect is dat er een gebrek is aan goed opgezette studies die gebruik maken van geavanceerde neuroimaging-methoden en analysetechnieken, en ook een gebrek aan studies die de mogelijke onderliggende microbiologische processen van de ziekte van Cushing onderzoeken. Dit zou onderzocht kunnen worden door MRI-data te combineren met bijvoorbeeld data van de Allen Human Brain Atlas (AHBA). De AHBA is een multimodale atlas die genexpressie in het gezonde menselijke brein in kaart brengt<sup>8</sup>. Door deze data te combineren kunnen de mogelijke genen die interacteren met hypercortisolisme worden geïdentificeerd. Hierdoor kan er verder inzicht worden verkregen in de processen die kunnen leiden tot de structurele veranderingen in de hersenen.

In **Hoofdstuk 5** zijn de corticale dikte en het corticale oppervlak van de ACC van herstelde patiënten met de ziekte van Cushing en hun gematchte gezonde controles onderzocht. Dit is gedaan met behulp van geavanceerde neuroimaging-methoden en analysetechnieken. Daarnaast is het gehele brein in beeld gebracht. In lijn met eerdere bevindingen was de hypothese dat de herstelde patiënten met ziekte van Cushing afwijkingen in de ACC zouden vertonen in vergelijking met gezonde controles. De drie belangrijkste bevindingen van deze studie zijn dat (i) patiënten inderdaad een verminderde corticale dikte hadden van talrijke corticale gebieden, waaronder de linker caudale ACC, (ii) er geen verschillen zijn gevonden in de corticale oppervlakte, en dat (iii) de corticale dikte van de linker caudale ACC negatief was

geassocieerd met ziekteduur. Dit laatste houdt in dat hoe langer iemand ziek is, hoe dunner de linker caudale ACC. Al met al benadrukken deze bevindingen opnieuw het belang van verder onderzoek naar de ACC.

In **Hoofdstuk 6** is de ACC onderzocht vanuit het perspectief van veerkracht. Het doel was om de neurale correlaten van veerkracht bij traumatische ervaringen vast te stellen. Vanwege hun beroep hebben politieagenten meer kans om traumatische gebeurtenissen mee te maken in vergelijking met andere beroepsgroepen<sup>9</sup>. Toch is er geen bewijs dat politieagenten vaker psychopathologie ontwikkelen ervaren in vergelijking met beroepen die als minder risicovol worden gezien. Politieagenten lijken dus bijzonder veerkrachtig te zijn. In deze studie is een steekproef van Nederlandse politieagenten en rekruten van de politieacademie in drie groepen onderverdeeld, (i) een groep met trauma en psychopathologie, (ii) een groep met trauma zonder psychopathologie, en (iii) rekruten zonder trauma of psychopathologie. Er zijn eerder verbanden gevonden tussen de ACC en psychopathologie<sup>13,14</sup>, waarbij dit gebied bij veel veerkrachtige populaties dikker was<sup>15</sup>. Om deze reden is in zowel de ACC als het gehele brein gekeken of er verschillen waren tussen deze bovengenoemde groepen. Er zijn echter geen verschillen in corticale dikte of corticale oppervlakte gevonden tussen de veerkrachtige groep en de andere twee groepen. Dit was verrassend aangezien we veranderingen in de ACC in de groep met trauma en psychopathologie hadden verwacht, net zoals de veranderingen die zijn gevonden bij de herstelde patiënten met de ziekte van Cushing. Een mogelijke verklaring dat er geen verschillen zijn gevonden zou kunnen zijn dat de cortisol spiegels en de ziekteduur bij de kwetsbare groep minder hoog waren en minder lang duurden dan bij de Cushing's patiëntengroep. Daarnaast zijn ook de participanten in de kwetsbare groep ooit voorgeselecteerd op bepaalde veerkrachtspecifieke criteria om te kunnen worden toegelaten tot de politieacademie. Samenvattend suggereren deze bevindingen dat er ofwel geen veerkrachtspecifieke correlaten zijn met betrekking tot corticale dikte en corticale oppervlakte bij de onderzochte groepen, of dat de verschillen tussen deze groepen niet groot genoeg zijn op het gebied van veerkracht om afwijkingen te kunnen identificeren.

In **Hoofdstuk 7** is het planningsvermogen en het werkgeheugen in de herstelde Cushing's patiëntenpopulatie en hun gematchte controles onderzocht. Eerdere studies bij deze patiëntenpopulatie hebben beperkingen op beide cognitieve functies geïdentificeerd. In de studie in dit proefschrift is dit verder onderzocht met behulp van de fMRI Tower of London (ToL)-taak die is afgenomen in een 3T-MRI scanner. De ToL is een vaak gebruikte taak om het planningsvermogen en het werkgeheugen

te meten omdat er veel stappen in het hoofd nagelopen moeten worden. Er werd vanuit gegaan dat planning en het werkgeheugen in deze patiëntengroep afwijkend zou zijn en dat deze patiëntenpopulatie een verhoogde activering in de ACC zou vertonen in vergelijking met hun gematchte controles. Er zijn echter geen verschillen gevonden op het gebied van planning, werkgeheugen, of ACC-activering tussen de twee groepen. In de exploratieve analyse van het gehele brein is wel gevonden dat de herstelde Cushing's patiënten in bepaalde hersenregio's die vaak bij moeilijke processen worden ingezet, meer activiteit vertonen. Dit benadrukt het belang van exploratieve analyses, naast hypothese-gestuurd onderzoek. Samenvattend suggereren de resultaten uit dit onderzoek dat er geen bewijs is voor aanhoudende tekortkomingen bij herstelde Cushing's patiënten op het gebied van planning en werkgeheugen zoals gemeten op de ToL-taak, maar wel verschillen in hersenactivatie in veel overige hersengebieden. Dit geeft tot op zekere hoogte de flexibiliteit van de hersenen na herstel van de ziekte van Cushing aan. Hoewel verschillende onderzoeken met andere meetinstrumenten dan de ToL afwijkingen hebben gevonden in planning en het werkgeheugen van deze patientenpopulati<sup>e.g.16</sup>, kunnen deze vaardigheden ook verbeteren na herstel.

Tot slot, zoals eerder vermeld in Hoofdstuk 4, kunnen MRI-onderzoeken op zichzelf niet genoeg inzicht bieden in de onderliggende biologische processen die kunnen leiden tot veranderingen in de ACC van (herstelde) patiënten met de ziekte van Cushing. In **Hoofdstuk 8** zijn daarom hoge-resolutie MRI-scans gecombineerd met Allen Human Brain Atlas (AHBA) data om de mogelijke microbiologische processen bij de ziekte van Cushing verder te onderzoeken. Dit was een verkennende analyse en er zijn van tevoren geen hypothesen opgesteld. Er is eerst gekeken naar welke genen in de ACC in meer of mindere mate tot uiting kwamen door middel van een differentiële genexpressie-analyse. Hieruit bleek dat de meerderheid van de geïdentificeerde genen immuunsignaleringsgenen zijn. Van deze genen waren de genen die tot onderexpressie kwamen vaak verrijkt voor functionaliteiten die grotendeels te maken hadden met immuunsignaling. Interessant is dat de top tien genen met de meeste onderexpressie allemaal eerder op verschillende manieren in verband zijn gebracht met de ziekte van Alzheimer<sup>17-25</sup>. De belangrijkste bevinding is dat er zeer weinig gedeactiveerde microglia en oligodendrocyten aanwezig zijn in de ACC. Het is van belang dat voldoende van deze celltypes aanwezig zijn omdat gedeactiveerde microglia een aantal ontstekingsremmende cytokinen afgeven. Daarnaast maken ze ook deel uit van het neuroprotectie proces<sup>26</sup>, matrixafzetting en weefselremodellering<sup>27</sup>. Oligodendrocyten zijn grotendeels verantwoordelijk voor het remyelinisatieproces<sup>28,29</sup>. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat schade aan



oligodendrocyten kan leiden tot een geestelijke of lichamelijke handicap<sup>30</sup>. Daarbij heeft ander onderzoek aangetoond dat langdurige blootstelling aan corticosteroiden geassocieerd is met de remming van het ontwikkelen van oligodendrocytprecursoren in de witte hersenstof<sup>31</sup>, en afname van witte stof integriteit in de hersenen van herstelde Cushing patiënten<sup>32</sup>. Dit zou (deels) de aanhoudende veranderingen in de ACC's van herstelde patiënten met de ziekte van Cushing kunnen verklaren, en ook de (mogelijk gerelateerde) cognitieve beperkingen. Alhoewel de ACC's van patiënten met de ziekte van Cushing in deze studie niet rechtstreeks zijn bestudeerd, lijken er wel verschillen te zijn in basale genexpressie bij de Cushing patiënten versus gezonde controles. Ook van belang is dat deze resultaten aangeven welke genen minder waarschijnlijk deel uitmaken van deze initiële kwetsbaarheid.

Samenvattend ondersteunt bovenstaand onderzoek de hypothese dat langdurige overmatige blootstelling aan cortisol, zoals het geval is bij de ziekte van Cushing, blijvende effecten heeft op de hersenen door processen op microbiologisch niveau. Het blijft echter wel onduidelijk hoe lang en met welke hoeveelheid iemand aan cortisol bloot moet worden gesteld om tot deze mogelijk permanente schadelijke effecten te leiden.

Zoals eerder vermeld zou de ziekte van Cushing een geschikt naturalistisch model kunnen zijn om de effecten van overmatige blootstelling aan endogene cortisol op de hersenen te onderzoeken. Patiënten met stressgerelateerde stoornissen hebben ook chronisch verhoogde cortisolspiegels, alhoewel in veel minder mate. Daarnaast is er een overlap in de psychiatrische symptomatologie die zowel patiënten met de ziekte van Cushing als patiënten met psychiatrische stressgerelateerde stoornissen vertonen. Om dit model verder te onderzoeken, is gekeken of er overlap is in de gevonden hersenafwijkingen bij de Cushing's patiëntenpopulatie en patiënten met andere stress-gerelateerde psychiatrische stoornissen.

Eerder onderzoek heeft reeds relaties gevonden tussen structurele hersenafwijkingen bij patiënten met stressgerelateerde stoornissen<sup>bijv.33-43</sup>, en in mindere mate bij herstelde patiënten met stressgerelateerde stoornissen<sup>bijv.37-39,43</sup>. Longitudinale studies bij deze patiëntenpopulaties zijn echter schaars<sup>bijv.43</sup>. Hoewel er eerder overlap is gevonden tussen bepaalde hersengebieden (bijv. gebieden die betrokken zijn bij executief en emotioneel functioneren) bij patiënten met stressgerelateerde stoornissen<sup>bijv.33-42</sup>, zijn de veranderingen die geïdentificeerd zijn bij de herstelde Cushing-patiënten meer wijdverspreid. Aangezien de niveaus van endogeen cortisol veel hoger zijn bij patiënten met de ziekte van Cushing in vergelijking met patiënten met andere stressgerelateerde stoornissen, lijkt het er dus op dat

deze overmatige blootstelling aan hoge hoeveelheden cortisol zou kunnen leiden tot meer aanhoudende en wijdverspreide hersenveranderingen, ook na herstel, dan het geval is bij andere stressgerelateerde psychiatrische stoornissen. Het is echter belangrijk op te merken dat de patiëntenpopulaties in de bovengenoemde onderzoeken over het algemeen patiënten zijn die milde tot matige klachten rapporteren. Het zou dus zo kunnen zijn dat patiënten die ernstiger klachten hebben (of hebben ervaren) meer overlap vertonen qua hersenafwijkingen met de herstelde Cushing's patiënten.

De gepresenteerde resultaten in dit proefschrift ondersteunen de hypothesen dat (i) het sAA niveau bij het ontwaken onderscheid kan maken tussen bepaalde stressgerelateerde aandoeningen, en dat (ii) blootstelling aan hoge niveaus endogeen cortisol gedurende een lange periode, zoals het geval bij de ziekte van Cushing, kan resulteren in aanhoudende hersenafwijkingen van een aantal belangrijke hersengebieden. De bevindingen in dit proefschrift hebben gezorgd voor dieper inzicht in de etiologie, pathofysiologie, en neurobiologie van stressgerelateerde psychiatrische stoornissen. Deze bevindingen bieden nieuwe inzichten die in de toekomst kunnen leiden tot het sneller en nauwkeuriger identificeren van bepaalde psychiatrische ziektebeelden, het verder verfijnen van instrumenten voor vroege detectie, meer geavanceerde behandelingen en meer succesvolle preventiestrategieën.

Tot slot is het belangrijk om vast te stellen dat een kleine dosis stress goed voor je is. Te weinig stress kan leiden tot onderprikkeling en verveling, en teveel stress kan leiden tot, onder andere, stress-gerelateerde stoornissen en een verslechtering van je gezondheid. Maar de juiste hoeveelheid acute stress kan ervoor zorgen dat je prestaties en gezondheid verbeteren. Kortom, wees niet bang om jezelf te blijven uitdagen.

## References

1. Saris, I. M. J., Aghajani, M., van der Werff, S. J. A., van der Wee, N. J. A., & Penninx, B. W. J. H. (2017). Social functioning in patients with depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(4), 352-361.
2. Wen, M., Hawkey, L. C., & Cacioppo, J. T. (2006). Objective and perceived neighborhood environment, individual SES and psychosocial factors, and self-rated health: an analysis of older adults in Cook County, Illinois. *Soc Sci Med*, 63(10), 2575-2590. doi:10.1016/j.socscimed.2006.06.025
3. Cacioppo, J. T., Hawkey, L. C., & Thisted, R. A. (2010). Perceived social isolation makes me sad: 5-year cross-lagged analyses of loneliness and depressive symptomatology in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study. *Psychol Aging*, 25(2), 453-463. doi:10.1037/a0017216
4. Wai, S. T., & Bond, A. J. (2004). Relationship between baseline cortisol, social functioning and depression: a mediation analysis. *Psychiatry research*, 126(3), 197-201.
5. Ragnarsson, O., Berglund, P., Eder, D. N., & Johannsson, G. (2012). Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), E1640-E1648.
6. Tiemensma, J., Kokshoorn, N. E., Biermasz, N. R., Keijser, B. J. S., Wassenaar, M. J., Middelkoop, H. A., ... & Romijn, J. A. (2010). Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2699-2714.
7. Hook, J. N., Giordani, B., Schteingart, D. E., Guire, K., Giles, J., Ryan, K., ... & Starkman, M. N. (2007). Patterns of cognitive change over time and relationship to age following successful treatment of Cushing's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(1), 21-29.
8. van der Werff, S. J., Andela, C. D., Pannekoek, J. N., Meijer, O. C., van Buchem, M. A., Rombouts, S. A., ... & van der Wee, N. J. (2014). Widespread reductions of white matter integrity in patients with long-term remission of Cushing's disease. *NeuroImage: Clinical*, 4, 659-667.
9. Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., ... & Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 22(6), 900-909.
10. Hawrylycz, M. J., Lein, E. S., Guillozet-Bongaarts, A. L., Shen, E. H., Ng, L., Miller, J. A., ... & Abajian, C. (2012). An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*, 489(7416), 391-399.
11. Maguen, S., Metzler, T. J., Litz, B. T., Seal, K. H., Knight, S. J., & Marmar, C. R. (2009). The impact of killing in war on mental health symptoms and related functioning. *Journal of traumatic stress*, 22(5), 435-443.
12. Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., ... & Pitman, R. K. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 40(11), 1091-1099.
13. Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Nazeer, A., ... & Charney, D. S. (2003). MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American journal of psychiatry*, 160(5), 924-932.
14. Campbell, S., & MacQueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of psychiatry & neuroscience*.
15. Hu, H., Sun, Y., Su, S., Wang, Y., Qiu, Y., Yang, X., ... & Wang, Z. (2018). Cortical surface area reduction in identification of subjects at high risk for post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(11), 1084-1091.

16. Dickie, E. W., Brunet, A., Akerib, V., & Armony, J. L. (2013). Anterior cingulate cortical thickness is a stable predictor of recovery from post-traumatic stress disorder. *Psychological medicine*, 43(3), 645-653.
17. De Godoy, L. L., Alves, C. A. P. F., Saavedra, J. S. M., Studart-Neto, A., Nitrini, R., da Costa Leite, C., & Bisdas, S. (2021). Understanding brain resilience in superagers: a systematic review. *Neuroradiology*, 63(5), 663-683.
18. Siegel, S., Kirstein, C. F., Grzywotz, A., Hütter, B. O., Wrede, K. H., Kuhna, V., & Kreitschmann-Andermahr, I. (2020). Neuropsychological Functioning in Patients with Cushing's Disease and Cushing's Syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*.
19. McQuade, A., Kang, Y. J., Hasselmann, J., Jairaman, A., Sotelo, A., Coburn, M., ... & Danhash, E. (2020). Gene expression and functional deficits underlie TREM2-knockout microglia responses in human models of Alzheimer's disease. *Nature communications*, 11(1), 1-17.
20. Shulman, J. M., Imboywa, S., Giagtzoglou, N., Powers, M. P., Hu, Y., Devenport, D., ... & Brown, N. H. (2014). Functional screening in *Drosophila* identifies Alzheimer's disease susceptibility genes and implicates Tau-mediated mechanisms. *Human molecular genetics*, 23(4), 870-877.
21. Šerý, O., Janoutová, J., Ewerlingová, L., Hálová, A., Lochman, J., Janout, V., ... & Balcar, V. J. (2017). CD36 gene polymorphism is associated with Alzheimer's disease. *Biochimie*, 135, 46-53.
22. Šerý, O., Goswami, N., & Balcar, V. J. (2020). CD36 gene polymorphisms and Alzheimer's disease. In *Genetics, Neurology, Behavior, and Diet in Dementia* (pp. 57-70). Academic Press.
23. Jonsson, T., Stefansson, H., Steinberg, S., Jonsdóttir, I., Jonsson, P. V., Snaedal, J., ... & Rujescu, D. (2013). Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 107-116.
24. Guerreiro, R., Wojtas, A., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeva, E., Majounie, E., ... & Hazrati, L. (2013). TREM2 variants in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 117-127.
25. Chapuis, J., Hot, D., Hansmannel, F., Kerdraon, O., Ferreira, S., Hubans, C., ... & Ayrál, A. M. (2009). Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 14(11), 1004-1016.
26. Lehmann, D. J., Wiebusch, H., Marshall, S. E., Johnston, C., Warden, D. R., Morgan, K., ... & Welsh, K. I. (2001). HLA class I, II & III genes in confirmed late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 22(1), 71-77.
27. Wang, Z. X., Wan, Y., Tan, L., Liu, J., Wang, H. F., Sun, F. R., ... & Yu, J. T. (2017). Genetic association of HLA gene variants with MRI brain structure in Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 54(5), 3195
28. Zhang, L., Zhang, J., & You, Z. (2018). Switching of the microglial activation phenotype is a possible treatment for depression disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 306.
29. Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A., & Locati, M. (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in immunology*, 25(12), 677-686.
30. Alonso, G. (2000). Prolonged corticosterone treatment of adult rats inhibits the proliferation of oligodendrocyte progenitors present throughout white and gray matter regions of the brain. *Glia*, 31(3), 219-231.
31. Miyata, S., Koyama, Y., Takemoto, K., Yoshikawa, K., Ishikawa, T., Taniguchi, M., ... & Tohyama, M. (2011). Plasma corticosterone activates SGK1 and induces morphological changes in oligodendrocytes in corpus callosum. *PLoS one*, 6(5), e19859.
32. Káradóttir, R., & Attwell, D. (2007). Neurotransmitter receptors in the life and death of oligodendrocytes. *Neuroscience*, 145(4), 1426-1438.
33. Alonso, G. (2000). Prolonged corticosterone treatment of adult rats inhibits the proliferation of oligodendrocyte progenitors present throughout white and gray matter regions of the brain. *Glia*, 31(3), 219-231.

34. van der Werff, S. J., Andela, C. D., Pannekoek, J. N., Meijer, O. C., van Buchem, M. A., Rombouts, S. A., ... & van der Wee, N. J. (2014). Widespread reductions of white matter integrity in patients with long-term remission of Cushing's disease. *NeuroImage: Clinical*, 4, 659-667.
35. Canu, E., Kostić, M., Agosta, F., Munjiza, A., Ferraro, P. M., Pesic, D., ... & Filippi, M. (2015). Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *Journal of neurology*, 262(5), 1255-1265.
36. Posener, J. A., Wang, L., Price, J. L., Gado, M. H., Province, M. A., Miller, M. I., ... & Csernansky, J. G. (2003). High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 83-89.
37. Li, C. T., Lin, C. P., Chou, K. H., Chen, I. Y., Hsieh, J. C., Wu, C. L., ... & Su, T. P. (2010). Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 50(1), 347-356.
38. Kroes, M. C., Rugg, M. D., Whalley, M. G., & Brewin, C. R. (2011). Structural brain abnormalities common to posttraumatic stress disorder and depression. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(4), 256.
39. Grieve, S. M., Korgaonkar, M. S., Koslow, S. H., Gordon, E., & Williams, L. M. (2013). Widespread reductions in gray matter volume in depression. *NeuroImage: Clinical*, 3, 332-339.
40. Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., ... & Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 22(6), 900-909.
41. Schienle, A., Ebner, F., & Schäfer, A. (2011). Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 261(4), 303-307.
42. Strawn, J. R., Wehry, A. M., Chu, W. J., Adler, C. M., Eliassen, J. C., Cerullo, M. A., ... & DelBello, M. P. (2013). Neuroanatomic abnormalities in adolescents with generalized anxiety disorder: A voxel-based morphometry study. *Depression and anxiety*, 30(9), 842-848.
43. Talati, A., Pantazatos, S. P., Schneier, F. R., Weissman, M. M., & Hirsch, J. (2013). Gray matter abnormalities in social anxiety disorder: primary, replication, and specificity studies. *Biological psychiatry*, 73(1), 75-84.

