

# Stress, trauma en posttraumatische stressstoornis

E. VERMETTEN

**SAMENVATTING** Dit artikel geeft een overzicht van de ontwikkelingen in het neurobiologische onderzoek naar posttraumatische stressstoornis (PTSS), in bijzonder de relatie die de stoornis heeft met centrale en perifere stressregulerende processen. PTSS is een stoornis van neuronale circuits en stressregulerende systemen in de hersenen, met een sturende rol voor limbische structuren zoals hippocampus, amygdala en mediale prefrontale cortex. Het 'gedrag' van deze neuronale circuits en systemen is bij patiënten met PTSS chronisch verstoord. De toegenomen stressreactiviteit, de vermindering van declaratieve geheugenfunctie, de emotionele koppeling aan traumagerelateerde stimuli en een overrepresentatie van het traumatisch geheugen zijn te beschrijven als chronisch gedisreguleerde processen. Dankzij verbetering van onderzoeksmethoden en stratificatie van onderzoekspopulaties kan de specificiteit van onderzoeksbevindingen aangescherpt worden en kan men ook tijdsrelaties in de ontwikkeling van specifieke PTSS-parameters duidelijker beschrijven. De verschuiving van onderzoeksdesigns van transversaal naar echt prospectief is de belangwekkendste ontwikkeling.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 595-602]

**TREFWOORDEN** amygdala, cortisol, hippocampus, neurobiologie, posttraumatische stressstoornis, prefrontale cortex, stress

De posttraumatische stressstoornis (PTSS) is een van de weinige psychiatrische stoornissen met een etiologische component in de naamgeving: de naam verwijst naar traumatische stress als wezenlijk attribuut van de stoornis. Via preklinisch onderzoek, transversale (cross-sectionele) klinische studies en een toenemend aantal longitudinale prospectieve studies benut men de laatste decennia psycho- en pathofysiologische en psychopathologische kennis om reacties op traumatische stress beter te begrijpen (De Kloet e.a. 2008a; b). Al 15 jaar geleden beschreef men de psychobiologische concepten die ten grondslag liggen aan de klinische verschijnselen van traumatische stress, te weten: stresssensitatie, angstconditionering en insufficiënte extinctie. Alle drie zijn van invloed

op stress- en emotieregulatie, geheugenfunctie en cognitieve en executieve functies (Charney e.a. 1993). Aan actualiteit voor hedendaags onderzoek hebben ze nog niet ingeboet.

## ONTWIKKELING VAN PTSS

De etiologie voor de stoornis wordt bijna prototypisch in oorlogssituaties gevonden, terwijl ook gebeurtenissen zoals gewapende overvallen, verkrachtingen, verkeersongevallen en natuurrampen kunnen leiden tot symptomen van PTSS. Dergelijke gebeurtenissen kunnen een individu confronteren met gevaar voor het eigen leven, verwonding van zichzelf of van een ander of confrontatie met de dood, gaan vaak gepaard met hevige

angst, afschuw of hulpeloosheid en kunnen het dagelijkse leven later ernstig verstoren.

Voordat PTSS in de DSM-III werd opgenomen, werden deze reacties beschreven en ingedeeld in relatie tot de specifieke stressor, bijvoorbeeld concentratiekamp- of KZ-syndroom, *shell shock* of als subgroep van de neurosen: 'physioneurosis' of 'traumatic neurosis'. Men dacht dat de stoornis niet chronisch was. Immers, was ze dat wel, dan beschreef men de klachten als algemene psychiatrische beelden, bijvoorbeeld depressie dan wel stoornis in de impulsregulatie, of als stoornis in de persoonlijkheid.

Echter, na de Vietnamoorlog, begin jaren zeventig, werd voor het eerst beschreven dat de veteranen uit deze oorlog een traumagerelateerde stoornis hadden die niet voorbijgaand was. Hun angstklachten, nachtmerries, flashbacks, vermijding, hopeloosheid, schuld, irritatie, geheugen- en concentratiestoornissen waren chronisch en invaliderend en reageerden ook niet op de toenmalige therapieën. Dankzij de inzet van de psychiaters Shattan, Lifton en Figley werden *rap groups* opgericht waarin de veteranen over hun klachten konden praten en er ontstond in de VS een lobby om deze groep hun recht op hulpverlening via de Veterans Administration Medical Centers te geven en te laten behouden. Deze ontwikkeling droeg in hoge mate bij tot de inclusie van PTSS als een specifieke traumatische stressstoornis die sinds 1980 is opgenomen in de DSM.

De stoornis kenmerkt zich door drie diagnostische clusters: het herhaald vóórkomen van (onwillekeurige) intrusies/flashbacks; persisterende vermijding van stimulusassociatie, emotionele verdooving; verhoogde waakzaamheid, irritabiliteit met slaapklachten. In epidemiologische studies schat men de proportie van mensen die ooit een PTSS hebben gehad als 7,8 per 100 mensen, tweemaal zoveel bij vrouwen als bij mannen. Diverse dierexperimentele modellen zijn ontwikkeld en op validiteit getoetst voor de translatie naar het klinische fenotype (Vermetten & Bremner 2002).

Niet in de laatste plaats is juist hierdoor de kennis de laatste tijd sterk toegenomen. Inmiddels

zijn er diverse wetenschappelijke verenigingen en vaktijdschriften die de kennis bundelen. Het aantal studies over PTSS stijgt exponentieel. De laatste 10 jaar zijn ongeveer 10.000 artikelen verschenen over PTSS, waarvan 70% de laatste 5 jaar.

#### VERSTORING VAN NEURALE CIRCUITS EN STRESSREGULERENDE SYSTEMEN

Het behoud van het interne milieu (*homeostasis*) en de pathologische staat van verstoring hierin (*allostasis*) zijn de twee belangrijkste elementen van het onderzoek naar de reactie van mensen op traumatische stress. Selye schetste een beeld van de fysiologie van stress met twee componenten: een reeks reacties die hij het *general adaptation syndrome* noemde, waarin de staat van uitputting een reflectie was van de pathologische staat van voortdurende, niet afnemende stress (*allostatic load*). Het stressgerelateerde biologische onderzoek op het gebied van PTSS heeft zich gericht op verstoringen in de 'klassieke' (perifere) stresssystemen van het noradrenerge systeem en in de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as). Hypersensitiviteit van deze stresssystemen en de daarbij betrokken (centraal regulerende) hersengebieden, waaronder locus coeruleus, amygdala, hippocampus en orbitofrontale en mediale prefrontale cortex, bleek ten grondslag te liggen aan de PTSS-symptomen.

#### PERIFERE ONTREGELING BIJ PTSS

##### Noradrenerge ontregeling

Een van de onderliggende mechanismen bij PTSS is sensitatie van het centrale (nor)adrenerge systeem. Dit is een diffuus modulerend systeem dat betekenisvolle (bedreigende) interne en externe stimuli detecteert en daarop reageert door de aansturing van onder andere vecht-, vlucht- en vreesgedrag. Het adrenerge systeem is een van de weinige systemen met wijdverbreide projecties en het bepaalt mede de regulering van de affectieve component van het geheugen via de

amygdala en de representatie in de cortex. Een verhoogde sympathische activiteit wordt vooral gevonden in reactie op blootstelling aan traumagerelateerde stimuli (bijvoorbeeld geluiden of visuele cues); deze gaat gepaard met een verhoogde hartslag, bloeddruk, huidgeleiding, en noradrenaline- of NA-spiegels.

Bewijs voor de relatie tussen een verhoogde sensitiviteit van het noradrenerge systeem en verhoogde emotionele reactiviteit op traumagerelateerde stimuli werd geleverd door yohimbine, een  $\alpha_2$ -adrenerge antagonist, aan veteranen toe te dienen. Hierop reageerden veteranen met PTSS met een toename van intrusieve herinneringen en flashbacks. Met positronemissietomografie (PET) zag men dat yohimbine bij de patiënten met PTSS leidde tot een afname van activiteit in orbitofrontale, temporele, prefrontale en pariëtale cortex, terwijl deze bij de controlegroep juist tot een toename van activiteit leidde. De patiënten met PTSS maakten bovendien meer NA vrij. Ze lieten ook een sterk verhoogde taakgerichte en selectieve aandacht zien (Bremner e.a. 1997). Men concludeerde dat verhoogde NA-spiegels onder stress samen kunnen hangen met de (pathologische) intrusieve herinneringen bij patiënten met PTSS.

#### Afwijkingen op HPA-as

De HPA-as is een stressregulerend systeem dat minder acuut reageert op gevaar dan het noradrenerge systeem en is vooral van belang voor de beheersing van de biologische stressrespons. Deze 'as' oefent een remmend effect uit door een negatieve feedback van cortisol op onder andere de hypofyse en de hypothalamus. Er zijn diverse afwijkingen dat het functioneren van de HPA-as bij patiënten met PTSS chronisch is ontregeld, wat zichtbaar is in een verhoging van de corticotropinevrijmakend hormoon (CRH), vasopressine (AVP), adrenocorticotrop hormoon (ACTH) en cortisol. Bij liquoranalyse en bij bepaling in rust in serum bij patiënten met PTSS werd een verhoogde CRH-waarde gezien en ook een verhoogde AVP-waarde is beschreven (De Kloet e.a. 2008a en b). Van

cortisol dat gemeten werd in (24-uurs)urine, in speeksel en plasma werden gemengde resultaten beschreven. Verschillende studies lieten een hypocortisolemie in rust zien. Andere studies lieten normale of verhoogde cortisolspiegels zien, wat weer meer paste bij de verhoogde CRH-spiegels in liquor. Een recente meta-analyse gaf geen aanwijzingen voor het bestaan van een consistent patroon van hypo- of hypercortisolisme (Meewisse e.a. 2007). Echter, in reactie op stress is de cortisolspiegel wel verhoogd. Lage cortisolspiegels in rust zouden goed te verklaren zijn door een compensatiemechanisme van verhoogde cortisolspiegels tijdens stress.

*Betekenis challengetests* De farmacologische challengetests op de HPA-as lieten ook geen eenduidige uitkomsten zien. Verschillende tests zijn gebruikt, zoals de 0,5 mg-dexamethason-suppressietest (DST), de dexamethasonsuppressie- en CRH-suppressietest (Dex-CRH-test), de metyrapontest en cognitieve tests (De Kloet e.a. 2006). Ook zijn diurnale effecten beschreven, nachtritme en de vroege respons (*early morning rise*). PTSS kenmerkte zich door een verminderde cortisolpiek vroeg na het ontwaken. Patiënten met PTSS vertoonden een hypersuppressie van cortisol na inname van 0,5 mg dexamethason (Yehuda e.a. 1991). Echter, terwijl was aangenomen dat deze test specifiek was voor PTSS, vonden wij door recent onderzoek ook versterkte suppressie bij veteranen uit een gematchte traumaccontrolegroep met dezelfde traumabelasting, maar zonder PTSS-klachten. Dit maakte de specificiteit voor PTSS juist weer minder aannemelijk (De Kloet e.a. 2007).

In het algemeen kan men stellen dat de HPA-asafwijkingen hoog in de as, te weten de hypothalamus en de hypofyse, met CRH-, AVP- en ACTH-respons bij cognitieve stresstests, een specifieke verstoring bij PTSS lijken te geven. Het lagere gedeelte van de as, met cortisolrespons bij de Dex-CRH-test en de 0,5 mg-DST, laat ook wel stressgerelateerde afwijkingen zien, maar niet specifiek voor PTSS.

De beheersbaarheid van de (versterkte) cortisolrespons op traumatische stress zou wel eens een erg belangrijke factor kunnen zijn in het voorkomen van PTSS. Het is echter nog niet duidelijk wat het beloop van deze reacties in de tijd is en hoe deze patronen samenhangen met het ontstaan van het klinisch fenotype van PTSS. Ook is niet duidelijk of de biologische parameters die gevonden worden bij een gematchte traumacontrolegroep duiden op kwetsbaarheid voor PTSS of op weerbaarheid (resilience). Ook dit zal pas kunnen blijken uit longitudinale studies.

*Cortisol en geheugen* Interessant is ook de relatie tussen cortisol en geheugenfunctie. Preklinisch onderzoek naar de acute effecten van cortisol liet een omgekeerde-U-functie zien tussen cortisolspiegels en geheugenfuncties, waarbij matige stijgingen in de cortisolspiegels het declaratieve geheugen verbeterden, maar een langdurige en forse toename van cortisolspiegels een verslechtering van de geheugenprestatie tot gevolg had. Zoals elders in dit nummer beschreven, wordt de basale reactiviteit van de HPA-as al gevormd in utero en vervolgens verder bepaald door ervaringen in de vroege leeftijd. Vroegkinderlijke traumatische stressbelasting (emotioneel, fysiek of seksueel misbruik) heeft langetermijneffecten, waaronder een verhoogde glucocorticoïdresponsiviteit, versterkte feedbacksensitiviteit op glucocorticoïden en schade aan de hippocampus. Naar de mate van plasticiteit van deze effecten wordt nu vooral gekeken.

#### CENTRALE REGULERENDE CIRCUITS BIJ PTSS

##### Hippocampus

De hippocampus, rijk aan glucocorticoïdreceptoren, speelt een belangrijke rol bij opslag, consolidatie en ophalen van bewuste declaratieve herinneringen en bij opslag van de lokalisatie van de herinnering in ruimte en tijd, wat onder andere van belang is bij het aanleren van contextueel geconditioneerde angst.

De eerste studies met structurele *neuroimaging* met MRI dateren uit 1995. Deze volgden op het inmiddels klassieke werk van Sapolsky bij zijn apenstudies waarbij hij aantoonde dat stress niet alleen leidde tot plaquevorming in bloedvaten, erosie van het maagslijmvlies en vergroting van bijniere, maar ook dat er bij deze dieren schade was in de gyrus dentatus, het CA3-gebied van de hippocampus, met een typisch verlies van dendritische vertakkingen en neuronale celdood. Het mechanisme was gebaseerd op samenspel tussen glutamaat en calcium, subtypen van de glutamaatreceptor, vorming van zuurstofradicalen en geprogrammeerde celdood (Sapolsky 1996).

Dat de hippocampus behalve bij stressregulering ook een centrale rol speelt bij het leren en bij geheugenopslag was relevant voor dit onderzoek omdat patiënten met PTSS ook problemen hadden met het opslaan van informatie (declaratieve geheugenfuncties). Een groep van de Yale-universiteit was de eerste die dit kleiner hippocampaal volume bij Vietnam-veteranen met PTSS aantoonde. Inmiddels zijn er veel meer studies die dit bij PTSS hebben beschreven, ook bij andere groepen patiënten met PTSS. Er bleek een correlatie te bestaan tussen hippocampaal volume en declaratief geheugen. Naast volumetrische veranderingen in de hippocampus zijn ook volumetrische effecten beschreven voor de cortex cingularis anterior en onlangs beschreven wij ook een vermindering van het volume van de prefrontale cortex bij patiënten met PTSS (Geuze e.a. 2008b).

In de discussie over 'post' of 'propter' van deze volumetrische bevindingen deed een haast tegenstelde hypothese voor de hippocampale atrofie opgeld: een kleinere hippocampus is niet zozeer een gevolg van PTSS, maar vormt meer een risicofactor die de kwetsbaarheid voor het krijgen ervan vergroot. De onderzoeksgroep van Pitman van de Harvard-universiteit vond hiervoor duidelijke aanwijzingen bij volumetrisch onderzoek bij monozygote tweelingen waarvan één een trauma had meegemaakt. Hieruit bleek dat het verminderde volume van de hippocampus voorkwam bij zowel de blootgestelde patiënt met PTSS als zijn

niet-blootgestelde tweelingbroer, en dus mogelijk een premorbide risicofactor was voor het ontstaan van PTSS na het meemaken van een trauma (Gilbertson e.a. 2002). Resultaten zoals deze vragen om longitudinaal cohortonderzoek.

#### *Amygdala en mediale prefrontale cortex*

De amygdala is actief in situaties van angst, werkt als een detector voor gevaar en bevat een hoge concentratie noradrenerge receptoren. Deze structuur initieert een stresscascade bij detectie van onveiligheid en initieert angst. De centrale kernen van de amygdala spelen een essentiële rol in het aanleren van geconditioneerde angst middels 'cueconditionering'. Op functioneel gebied zijn er vele studies verschenen die een consistent patroon van hyperresponsiviteit van de amygdala laten zien met een verminderde activiteit van de mediale prefrontale cortex bij PTSS (Francati e.a. 2007). De prefrontale cortex blijkt een belangrijke remmende functie te hebben bij aangeleerde angstresponsiviteit. Indien deze niet of onvoldoende optreedt, treedt (aangeleerde) angst op. De rol van de prefrontale cortex zou derhalve wel eens een belangrijk mechanisme achter zowel consolidatie als extinctie van angst kunnen zijn. Immers, wat patiënten met PTSS onderscheidt van getraumatiseerde personen die geen PTSS krijgen, is dat bij PTSS de geconditioneerde emotionele reacties niet uitdoven door herhaalde blootstelling aan de geconditioneerde stimuli zonder de aversieve stimulus.

Het tijdsaspect van de ontwikkeling van dit mechanisme krijgt nu veel aandacht, mogelijk omdat men hieruit informatie kan halen over de timing van de interventie. De aandacht in onderzoek richt zich ook op de adrenerge respons en de fasering waarin het mogelijk is om hierin te intervensiëren. Een middel zoals propranolol krijgt hierin terecht veel aandacht (Kindt e.a. 2009).

#### ANDERE REGULERENDE SYSTEMEN

De frequent voorkomende symptomen van agressie, impulsiviteit, depressie, geheugenstoornissen en slaapstoornissen bij patiënten met PTSS suggereren dat ook het serotonerge systeem een belangrijke rol speelt bij PTSS. Vooral nog zijn er weinig studies verschenen naar de rol van het serotonerge systeem bij PTSS, terwijl in de farmaco-therapeutische behandeling selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) eerste keuze zijn.

Van de dopaminerge circuits in de hersenen is het mesoprefrontale dopamine(DA)-systeem het gevoeligst voor stress. Er is echter nog weinig bekend over de rol van dopamine bij PTSS. Wel is bekend dat stress een rol speelt bij kwetsbaarheid voor psychotische stoornissen. Mogelijk komt dit tot uitdrukking bij een vorm van PTSS met secundaire psychotische symptomen, waarbij dopamine B-hydroxylase een rol zou kunnen spelen (Braakman e.a. 2009).

Ook gamma-aminoboterzuurreceptoren (GABA(A)) spelen een belangrijke rol bij het moduleren van stress. Recent hebben wij bij PTSS een verminderde binding van de GABA(A)-receptor beschreven in gehele cortex, hippocampus en thalamus (Geuze e.a. 2008a). Op het gebied van immunoregulatie is in een aantal recente studies aangetoond dat PTSS samenhangt met een toegenomen secretie van pro-inflammatoire cytokines, zoals interleukine (IL-1 $\beta$  en IL-6), wat een indicatie is voor verhoogde humorale immunofuncties. De GC-receptordensiteit was zowel bij PTSS als bij een traumatische controlegroep verminderd. De functie van het immuunsysteem en in het bijzonder het cytokinepatroon in relatie tot PTSS verdient verdere exploratie.

#### INVLOED VAN VOORAFGAANDE EN LATERE STRESSPARAMETERS?

Ten onrechte dacht men lange tijd dat PTSS een stoornis was die voorbehouden was aan soldaten. De stoornis is echter niet specifiek voor deze groep en daarmee ook niet beperkt tot het effect

van oorlog. Voor vergelijking van verschillende groepen kan het belangrijk zijn ook de variabelen vóór blootstelling aan een trauma te verdisconteneren. Bijvoorbeeld: is een slachtoffer van de tsunami te vergelijken met een militair die getuige is geweest van een zelfmoordaanslag? Een langdurige staat van *hyperarousal* bij een militair, met daarna een trauma, grijpt mogelijk op een andere manier aan in de stresscascade dan wanneer trauma optreedt bij iemand in rust, zoals een vakantieganger.

Ook ten onrechte worden traumareacties vaak ongedifferentieerd bestudeerd. Enkele recente studies laten een heterogeen beeld van traumareacties zien: een groep met een primair dissociatieve respons met hypo-emotionaliteit en verminderde arousal en een groep met een intrusieve respons met *hyperarousal* en angst. Bij beide groepen worden subtiele verschillen in het gedrag van neurobiologische parameters beschreven: in de dissociatieve groep een verlaging van autonome respons, tegenover juist een verhoging in de tweede groep. De verschillen zijn ook zichtbaar in studies met functionele MRI, waarbij opvalt dat de dissociatieve groep geen toename in de amygdalarespons laat zien op het voorlezen van traumatische scripts in de scanner (Lanius e.a. 2006).

De laatste jaren is duidelijk geworden dat PTSS meer is dan een eenvoudige uitbreiding van een normatieve stressrespons. Ten eerste ontwikkelt PTSS zich bij een minderheid van hen die blootgesteld zijn aan een traumatische gebeurtenis, terwijl bij de meeste mensen de acute stressreacties binnen enkele weken normaliseren. Ten tweede ontwikkelen bij sommige individuen PTSS-symptomen zich maanden, soms jaren na blootstelling aan een traumatische gebeurtenis. Weer bij anderen is er een levenslange oscillatie tussen actieve PTSS en symptomen in remissie. Dit illustreert dat PTSS zich zowel manifesteert in een complexe set van voorafgaande stressparameters als in een cascade van na het trauma optredende (gedrags)veranderingen.

## NORMALISATIE VAN DE STRESSRESPONS

PTSS is een stoornis die in principe goed te behandelen is. Essentieel is een fasegeoriënteerde benadering, waarbij een fase van symptoomstabilisatie gevolgd wordt door meer of minder typische exposurebenaderingen. Ook *eye movement desensitization and reprocessing* (EMDR) is een vorm van exposure. Het doel bij behandeling is enerzijds regulering en controle over de stressreactiviteit en anderzijds vermindering van de affectieve overconsolidatie van het traumatische geheugen. Hoewel slechts enkele studies verricht zijn naar effecten van succesvolle behandeling op bijvoorbeeld normalisering van de stressresponsiviteit, is er nog te weinig kennis over eventuele normalisering van de bevindingen bij functionele neuroimaging. Structurele effecten zijn wel met MRI aangetoond voor de hippocampus na succesvolle behandeling met paroxetine (Vermetten e.a. 2003). Bespreking van andere middelen en behandel-effecten valt buiten de scope van dit artikel.

## CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Door de toegenomen mogelijkheden van de beeldvormende technieken, onder andere dankzij verbeterde spatiële resolutie, maar ook door de toegenomen beschikbaarheid van scanapparatuur in kleinere onderzoeksinstituten, zal de kennis over de veranderde hersenfuncties bij PTSS toenemen. Gezien de specifieke rol van de prefrontale cortex bij neuropsychologische functies bij patiënten met PTSS, vooral aandacht en cognitieve interferentie, zal deze veel meer in de belangstelling komen te staan.

Versterking van de multidisciplinaire benadering met inclusie van genetica, endocrinologie, immunologie, neuropsychologie en psychopathologie is essentieel om samenhang te vinden tussen biologische, emotionele en cognitieve disfuncties bij PTSS. Hieraan gekoppeld zijn longitudinale studies wezenlijk om de relaties tussen geïdentificeerde stressgerelateerde parameters en de klinische relevantie voor PTSS te beschrijven. Dit geldt

voor bijvoorbeeld de supersuppressie op de DST, stressreactiviteit, hypocortisolemie en voor hippocampale neurogenetische veranderingen, maar ook voor geheugenfuncties en neurocognitieve mechanismen.

De inzet van nieuwe en bestaande farmaca bij PTSS, waaronder specifieke serotonerge middelen, zoals 5HT<sub>1A</sub>-antagonisten, noradrenerge blokkers, CRH-antagonisten en GC-receptorantagonisten dient onderzocht te worden. Dit geldt ook voor prazosine als  $\alpha_1$ -adrenerge blokker bij nachtmerries en gebruik van  $\beta$ -blokkers vroeg na blootstelling aan een trauma. Middelen zoals D-cycloserine en cortisol lijken mogelijkheden te bieden om de herinnering aan traumatische ervaringen te beïnvloeden, bij getimede toediening en geplande therapeutische exposure.

Ten slotte moet men ook de werkingsmechanismen van exposuretherapie en cognitieve therapie op neurobiologische markers verder onderzoeken. Datzelfde geldt voor in opkomst zijnde therapieën zoals EMDR, exposure met virtual reality, therapie via internet en neurofeedback.

De biologische gegevens die nu voorhanden zijn, suggereren een atypisch karakter van de posttraumatische stressrespons. Er zijn verschillende contradicties die het veld domineren. Desondanks, of juist daardoor, lijkt het waarschijnlijk dat de trend in neurobiologisch onderzoek naar PTSS zich zal voortzetten. De toekomst van het onderzoeksterrein van traumatische stress wordt juist bepaald door de erkenning van deze contradicties die bijdragen aan een volgende stap naar nieuwe conceptuele thema's. Dit is relevant voor de psychiatrie omdat PTSS een prototypische aandoening is; deze kan bijdragen tot een beter begrip van psychiatrische ziekten; daarnaast kunnen we aan de hand van deze stoornis de effecten van omgevingsvariabelen bij psychiatrische ziekte en de interactie met de onderliggende neurobiologische mechanismen in kaart brengen.

Bijzonder waardevol zijn de *true prospective* studies met een longitudinale opzet waarbij de keuze van de onderzoekspopulatie gebaseerd is op de voorspellende waarde voor de blootstelling aan

traumatische stress. Op dit moment worden op het Onderzoekscentrum van de Militaire GGZ in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Utrecht dergelijke studies bij militairen voor en na uitzending naar Uruzgan verricht.

Het ligt niet voor de hand dat PTSS minder zal vóórkomen of kan worden voorkómen. Dit is niet aan de wetenschap of aan de psychiatrie te wijten. Wel kan toegenomen kennis het inzicht in de aandoening vergroten en de behandel mogelijkheden verruimen.

#### LITERATUUR

- Braakman, M.H., Kortmann, F.A., & van den Brink, W. (2009). Validity of 'post-traumatic stress disorder with secondary psychotic features': a review of the evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119, 15-24.
- Bremner, J.D., Innis, R.B., Ng, C.K., e.a. (1997). Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 246-254.
- Charney, D.S., Deutch, A.Y., Krystal, J.H., e.a. (1993). Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 295-305.
- Kloet, C.S. de, Vermetten, E., Geuze, E., e.a. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of Psychiatry Research*, 40, 550-567.
- Kloet, C.S. de, Vermetten, E., Geuze, E., e.a. (2008a). Elevated plasma corticotrophin-releasing hormone levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *Progress in Brain Research*, 167, 287-291.
- Kloet, C.S. de, Vermetten, E., Geuze, E., e.a. (2008b). Elevated plasma arginine vasopressin levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 42, 192-198.
- Kloet, C.S. de, Vermetten, E., Heijnen, C.J., e.a. (2007). Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 215-226.
- Francati, V., Vermetten, E., & Bremner, J.D. (2007). Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings. *Depression and Anxiety*, 24, 202-218.
- Geuze, E., van Berckel, B.N., Lammertsma, A.A., e.a. (2008a). Reduced GABA benzodiazepine receptor binding in veterans with

- post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*, 13, 74-83.
- Geuze, E., Westenberg, H.G., Heinecke, A., e.a. (2008b). Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *Neuroimage*, 41, 675-681.
- Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Ciszewski, A., e.a. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 5, 1242-1247.
- Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience*, 12, 256-258.
- Lanius, R.A., Bluhm, R., Lanius, U., e.a. (2006). A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation. *The Journal of Psychiatry Research*, 40, 709-729.
- Meewisse, M.L., Reitsma, J.B., de Vries, G.J., e.a. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 191, 387-392.
- Sapolsky, R.M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273, 749-750.
- Vermetten, E., & Bremner, J.D. (2002). Circuits and systems in stress. I. Preclinical studies. *Depression and Anxiety*, 15, 126-147.
- Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S.M., e.a. (2003). Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 54, 693-702.
- Yehuda, R., Giller, E.L., Southwick, S.M., e.a. (1991). Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 30, 1031-1048.

## AUTEUR

E. VERMETTEN is psychiater en hoofd van het Onderzoekscentrum van de Militaire GGZ en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het UMC Utrecht.

Correspondentieadres: kolonel-arts dr. E. Vermetten, Onderzoekscentrum Militaire GGZ/Centraal Militair Hospitaal, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

E-mail: hgjm.vermetten@mindef.nl of e.vermetten@umcutrecht.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-4-2009.

## SUMMARY

## Stress, trauma, and post-traumatic stress disorder – E. Vermetten –

*This paper provides a brief review of the developments in neurobiological research of post-traumatic stress disorder (PTSD), particularly into the link between the disorder and the central and peripheral stress-regulating processes. PTSD is an impairment of neuronal circuits and stress-regulating systems in the brain, where a critical note is played by limbic structures such as the hippocampus, the amygdala and the medial prefrontal cortex. In patients with PTSD the 'behaviour' of these neuronal circuits and systems is chronically disturbed. Characteristic symptoms are increased stress reactivity, reduction of declarative memory performance, high emotionality in response to trauma-related stimuli and over-representation of traumatic memory, all of which can be described as chronic dysregulated processes. Because of improvements in research designs and stratification of research populations, the specificity of research findings has improved and the developmental trajectories of specific PTSD parameters have been described more clearly. One of the most promising developments in the field of research designs is the current shift away from cross-sectional research designs to 'true prospective' research designs.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 595-602]

**KEY WORDS** amygdala, cortisol, hippocampus, neurobiology, post-traumatic stress disorder, prefrontal cortex, stress