

De rol van cortisol bij stressgerelateerde geheugenstoornissen

B.M. ELZINGA

SAMENVATTING In stressvolle situaties wordt cortisol afgescheiden door de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. De hippocampus is het belangrijkste negatieve-feedback-centrum voor cortisol. Bij patiënten met een chronisch verhoogde cortisolspiegel, zoals bij de ziekte van Cushing, is cortisol in verband gebracht met schade aan de hippocampus en verminderde declaratieve geheugenfuncties. Tevens is gevonden dat acute verhoging van de cortisolspiegel tot verslechtering van het declaratieve geheugen leidt. Implicaties van deze bevindingen voor stressgerelateerde geheugenstoornissen, zoals (partiële) amnesie bij posttraumatische stress-stoornis, dienen onderzocht te worden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 10, 773-777]

TREFWOORDEN cortisol, geheugen, stress

Het stressregulerende systeem van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) speelt een belangrijke rol in neurobiologische hypothesen over psychiatrische stoornissen. In het oktobernummer (1999) van dit tijdschrift verschenen twee interessante artikelen over de relatie tussen stress, disregulatie van het limbisch systeem, de HHB-as en depressieve stoornissen (Visser e.a. 1999; Hoogendijk & Swaab 1999). Er werd tevens een verband verondersteld tussen de HHB-as en cognitieve functies, zoals het geheugen, waarbij het stresshormoon cortisol een belangrijke rol speelt (Visser e.a. 1999). Aangezien cortisol wordt aangemaakt in reactie op stressvolle situaties, kunnen deze inzichten met name voor stressgerelateerde geheugenstoornissen (bijvoorbeeld bij de posttraumatische stress-stoornis) klinisch van belang zijn. In deze bijdrage zullen een aantal interessante onderzoeken naar de relatie tussen stress, cortisol en geheugenfuncties worden besproken en zal de mogelijke betekenis voor de klinische praktijk worden toegelicht.

HET STRESS-SYSTEEM EN HET GEHEUGEN

Blootstelling aan een stressvolle situatie gaat in het algemeen gepaard met een toename van het stresshormoon cortisol. Behalve cortisol zijn ook noradrenerge stoffen en bèta-endorfinen van invloed op stressgerelateerde geheugenprocessen, maar gezien de beperkte ruimte zal hier alleen de rol van cortisol worden besproken. De aanmaak van cortisol door de bijnierschors wordt vanuit de hypofyse gereguleerd door het adrenocorticotrope hormoon (ACTH), dat op zijn beurt wordt afgegeven door corticotrophine releasing factor (CRF) vanuit de paraventriculaire nucleus van de hypothalamus.

Door negatieve feedback blijft cortisol binnen fysiologische grenzen en wordt voorkomen dat het lichaam door de stressreactie uitgeput raakt. Dankzij de hoge concentratie glucocorticoidereceptoren is de hippocampus het meest belangrijke centrum van feedback waar cortisol

op aangrijpt. Onder normale omstandigheden remt activatie van de hippocampus de glucocorticoïdesecretie en wordt de stressreactie geïnhibeerd. Cortisol keert na het verdwijnen van de stressor terug tot normale waarden. Door chronische stress, gepaard gaande met langdurig hoge cortisolconcentraties, kan echter de gevoeligheid van het feedbacksysteem van de HHB-as veranderen, waardoor de cortisolsecretie ontregeld raakt (Sapolsky e.a. 1986).

De hippocampus is verantwoordelijk voor het declaratieve ('expliciete') geheugen. Het declaratieve geheugen betreft onder andere de herinnering van lijsten en feiten. Bij patiënten met schade aan de hippocampus, zoals bij de ziekte van Alzheimer, is dit geheugen aangetast. Het zogeheten procedurele ('impliciete') geheugen, dat niet door de hippocampus, maar door verschillende andere hersenstructuren (onder andere cerebellum en basale ganglia, afhankelijk van de aard van het impliciete geheugen) gemedieerd wordt, is bij deze patiënten wel intact. Onder het impliciete geheugen valt onder andere het aanleren van vaardigheden en conditionering. Herinneringen worden eerst opgeslagen in de hippocampus, waarna ze na enkele weken worden gereorganiseerd en opgeslagen in andere hersenstructuren, zoals de neocortex (Zolan-Morgan & Squire 1990). Daarnaast speelt de hippocampus een belangrijke rol in de integratie van informatie vanuit de verschillende sensorische cortices op het moment dat een herinnering wordt opgehaald. De hippocampus is ook belangrijk bij de lokalisatie van de herinnering in ruimte en tijd.

CORTISOL EN HET GEHEUGEN: CORRELATIONELE BEVINDINGEN

Omdat cortisol vooral aangrijpt op de hippocampus en onder invloed van stress wordt geproduceerd, is het waarschijnlijk dat dit hormoon een belangrijke rol speelt in de regulatie van geheugenprocessen tijdens stress. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat stress in

verband gebracht kan worden met schade aan de neuronen van de hippocampus ten gevolge van cortisolsecretie (Sapolsky 1996). Bij apen die overleden door blootstelling aan een zeer sterke stressor, werd onder meer schade aan de hippocampus gevonden (Uno e.a. 1989). Ook bij mensen zijn er aanwijzingen voor negatieve effecten van cortisol op het geheugen. Bij een groep patiënten met een chronisch verhoogde cortisolspiegel, zoals bij het Cushing-syndroom, is een sterke relatie gevonden tussen de cortisolspiegel in het plasma, het volume van de hippocampus en geheugenprestaties (Starkman e.a. 1992). Ook in onderzoeken bij ouderen is een relatie gevonden tussen de cortisolspiegel en het declaratieve geheugen. Ouderen bij wie de cortisolspiegel in vier jaar was gestegen, presteerden slechter op een declaratieve geheugentaak dan ouderen die over dezelfde periode een afname vertoonden van het cortisolniveau. Deze laatste groep presteerde zelfs even goed als jonge, gezonde personen (Lupien e.a. 1994). Bij depressieve patiënten en patiënten met een posttraumatische stress-stoornis zijn er aanwijzingen dat verhoogd cortisol gepaard gaat met een gebrekkig cognitief functioneren (Van Londen e.a. 1998) en verminderd declaratief geheugen (Bremner e.a. 1995, 1997). Bij Vietnamveteranen en patiënten met een geschiedenis van misbruik in de jeugd is een verkleining van de hippocampus (8-12%) gevonden, wat bij Vietnamveteranen gepaard ging met een geringere declaratieve geheugenprestatie in vergelijking met een controlegroep (Bremner e.a. 1995, 1997). Een mogelijke verklaring voor het verminderde volume van de hippocampus is dat een chronisch verhoogd cortisolniveau tot schade aan de hippocampus heeft geleid.

CORTISOL EN HET GEHEUGEN: CAUSALE VERBANDEN

Een chronisch verhoogde cortisolspiegel lijkt dus een negatief effect te hebben op de werking van de hippocampus en het declaratieve geheugen. De besproken bevindingen zijn echter

post hoc en correlatieel van aard: een causaal verband kan hiermee niet worden aangetoond. Bovendien is uit bovenstaande onderzoeken onduidelijk op welke termijn geheugenproblemen optreden: heeft een verhoogd niveau van cortisol een onmiddellijk (maar reversibel) effect op het geheugen, of leidt alleen langerdurende stress tot dergelijke effecten?

Directe evidentie voor de invloed van cortisol op geheugenprocessen bij mensen is weinig voorhanden, wellicht mede door de ethische bezwaren tegen het (langdurig) induceren van een hoge mate van stress, dat bij dergelijk onderzoek vaak nodig is. Kirschbaum e.a. (1996) onderzochten het acute effect van cortisol op het geheugen door deelnemers een stressopwekkende opdracht te geven (een spreekbeurt ten overstaan van toehoorders) en voor en na deze opdracht een kortetermijngeheugentaak af te nemen. De cortisolspiegel bleek sterk samen te hangen met de geheugenprestatie: personen met een verhoogde cortisolreactie (vooral mannen) wisten zich na de spreekopdracht minder woorden te herinneren. Hoewel de correlatie tussen cortisol en de geheugenprestatie hoog was ($r = .70$), kan in een dergelijke onderzoeksopzet geen oorzakelijk verband worden aangetoond en kunnen ook andere factoren voor de verminderde geheugenprestatie verantwoordelijk zijn geweest.

Een aanwijzing dat de verslechtering van het geheugen een specifiek effect is van cortisol en cortisol specifiek hippocampus-gemedieerde geheugenprocessen beïnvloedt, is te vinden in een tweede onderzoek van Kirschbaum e.a. (1996). In dit onderzoek dienden zij personen blind cortisol (hydrocortisonacetaat) of placebo toe. Naast de (door hippocampus gemedieerde) declaratieve geheugentaken werd ook een procedurele (priming-)taak afgenomen. Conform de hypothese dat cortisol alleen de hippocampus beïnvloedt en processen die niet door de hippocampus gemedieerd worden, onaangetast laat, werd geen verschil gevonden tussen de placebo- en cortisolgroep op de procedurele taak. Op de declaratieve

taken daarentegen bleek de cortisolgroep minder goed te presteren dan de placebogroep. Een dergelijk differentieel geheugeneffect werd ook gevonden door Lupien e.a. (1997), waar oudere personen na een stressvolle opdracht een slechtere declaratieve geheugenprestatie vertoonden, terwijl dit na een niet-stressvolle taak niet het geval was. De niet-declaratieve geheugenprestatie werd door geen van beide condities beïnvloed.

Vanuit klinisch oogpunt is het van belang of het effect van cortisol reversibel is of dat het om een duurzame verslechtering van het geheugen gaat. In een recent onderzoek van Newcomer e.a. (1999) kregen deelnemers gedurende vier dagen een lage of een hoge dosis cortisol (vergelijkbaar met een gemiddelde versus sterke stressor) of placebo toegediend. Ook in dit onderzoek bleek (de hoge dosis) cortisol na vier dagen tot een verslechtering van door de hippocampus gemedieerde geheugenprocessen te leiden, zonder effecten op het niet-declaratieve geheugen. De effecten bleken reversibel: na de wash out-periode waren er geen significante verschillen meer tussen cortisol- en placebogroepen.

Deze experimentele onderzoeken vormen een onderbouwing van het acute, reversibele effect van cortisol op het geheugen. Wat de effecten zijn wanneer stress en cortisol over een periode van weken of maanden aanhouden, blijft experimenteel moeilijk te onderzoeken. Eerdergenoemde correlatieve onderzoeken suggereren echter dat de geheugendisfuncties ook gedurende langere periodes op kunnen treden. Er zijn ook aanwijzingen voor het bestaan van een fysiologische tegenhanger van cortisol, het hormoon dehydro-epiandrosteron (DHEA) en zijn gesulfateerde vorm (DHEAS). DHEA(S) zou mogelijk de werking van cortisol kunnen antagoneren en kunnen beschermen tegen de schadelijke effecten van cortisol (Wolf e.a. 1999; zie ook Visser e.a. 1999). Ook sociale factoren lijken een buffer te kunnen vormen tegen de effecten van stress, tenminste bij ratten. Ratten die gedurende de eerste tien levensdagen vijftien minuten bij de moeder worden weggehaald en door een persoon worden

vastgehouden (en bij terugkomst veelvuldig worden gelikt en verzorgd door de moeder), vertonen op latere leeftijd minder neurodegeneratie en minder cognitieve defecten. De ratten blijken bovendien beter bestand te zijn tegen stress dan ratten die niet bij de moeder zijn weggehaald; de ratten hebben lagere cortisolspiegels in rust en in reactie op een stressor (Anisman e.a. 1998).

IMPLICATIES VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Bovenstaande onderzoeken bieden ondersteuning voor de hypothese dat een (stressgerelateerde) verhoging van de cortisolspiegel tot een (tijdelijke) verslechtering van geheugenfuncties kan leiden. Deze bevinding is van groot belang voor de klinische praktijk. Allereerst biedt het een mogelijke verklaring voor de algemeen verminderde declaratieve geheugenfuncties bij stressgerelateerde stoornissen, zoals PTSD en depressie. In de tweede plaats zou het effect van cortisol ook een verklaring kunnen bieden voor traumagerelateerde amnesie. Op dit moment is deze hypothese erg speculatief van aard, omdat in de thans beschikbare onderzoeken alleen het declaratieve geheugen voor neutraal, ongerelateerd materiaal is getest. Met het oog op een verklaring voor amnesie voor de emotionele gebeurtenis zelf is dit onvoldoende. Hiervoor zou eerst moeten worden aangetoond dat een hoge cortisolspiegel ook de opslag van informatie bemoeilijkt of verhindert, waardoor deze later minder goed is op te halen.

Een derde implicatie betreft de rol van cortisol bij gefragmenteerde herinneringen aan traumatische gebeurtenissen, typerend voor PTSD. Omdat de hippocampus verantwoordelijk is voor de integratie van geheugenelementen van verschillende sensorische gebieden, zou het tijdelijk disfunctioneren van de hippocampus door een teveel aan cortisol tot gefragmenteerde herinneringen kunnen leiden. Dit zou ook een verklaring kunnen bieden waarom traumatische herinneringen vaak niet goed in tijd en ruimte te

plaatsen zijn en een sterk zintuiglijk karakter hebben.

Samengevat kan geconcludeerd worden dat de recente bevindingen met betrekking tot cortisol interessante mogelijkheden bieden voor vervolgonderzoek op het gebied van stressgerelateerde geheugenfenomenen. Hierbij moet opgemerkt worden dat het niet waarschijnlijk is dat geheugenstoornissen het gevolg zijn van één mechanisme. Andere factoren die een rol spelen bij het 'vergeten' van traumatische gebeurtenissen, zoals 'intentioneel vergeten', dissociatieve amnesie, maar ook 'gewoon' vergeten, moeten niet uit het oog worden verloren (zie Spinhoven e.a. 1998). De integratie van neurobiologische en psychologische mechanismen kan wellicht leiden tot interessante uitbreiding van de kennis op dit gebied.

LITERATUUR

- Anisman, H., Zaharia, M.D., Meaney, M.J., e.a. (1998). Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16, 149-164.
- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., e.a. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 973-981.
- Bremner, J.D., Randall, P., Vermetten, E., e.a. (1997). MRI-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: A preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41, 23-32.
- Hoogendijk, W.J.G., & Swaab, D.F. (1999). Klinische consequenties van centrale activatie van de hypothalamus-hypofysebijnieras. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 10, 597-601.
- Kirschbaum, C., Wolf, O.T., May, M. e.a. (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58, 1475-1483.
- Londen, L. van, Goekoop, J.G., Zwinderman, A.H., e.a. (1998). Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychological Medicine*, 28, 275-284.
- Lupien, S., Lecours, A.R., Lussier, I., e.a. (1994). Basal cortisol levels

- and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience*, 14, 2893-2903.
- Lupien, S.J., Gaudreau, S., Tchiteya, B.M., e.a. (1997). Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: Relationship to cortisol reactivity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 2070-2075.
- Newcomer, J.W., Selke, G., Melson, A.K., e.a. (1999). Decreased memory performance in healthy humans induced by stress level cortisol treatment. *Archives of General Psychiatry*, 56, 527-533.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., & McEwen, B.S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrinological Review*, 7, 284-301.
- Sapolsky, R.M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273, 749-750.
- Spinhoven, P., Nijenhuis, E.R.S., & Van Dyck, R. (1998). Herinneringen aan traumatische ervaringen. *Directie Therapie*, 18, 34-168.
- Starkman, M.N., Gebarski, S.S., Berent, S., e.a. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*, 32, 756-776.
- Uno, H., Tarara, R., Else, J.G., e.a. (1989). Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *Journal of Neuroscience*, 9, 1705-1711.
- Visser, I., Wekking, E., Assies, J., e.a. (1999). Disregulatie van de limbisch systeem-hypothalamus-hypofyse-bijnieras (LHNB-as) bij depressieve stoornissen. Recente ontwikkelingen en klinische implicaties. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 10, 587-596.
- Zolan-Morgan, S.M., & Squire, L.R. (1990). The primate hippocampal formation: Evidence for a time limited role in memory storage. *Science*, 250, 288-290.

AUTEUR

B.M. ELZINGA is als onderzoeker verbonden aan de Universiteit van Amsterdam en als psycholoog werkzaam bij het Psychiatrisch Centrum Amsterdam.

Correspondentieadres: B. Elzinga, vakgroep Klinische Psychologie, Universiteit van Amsterdam, Roetersstraat 15, 1018 WB Amsterdam. Telefoon: (020) 5256799, e-mail: kp_elzinga@macmail.psy.uva.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-1-2000.

SUMMARY

The role of cortisol in stress-related memory dysfunction – B.M. Elzinga –
In stress-related situations cortisol is secreted by the HPA-axis. The hippocampus is the most important centre for negative feedback for cortisol. In patients with chronic hypercortisolemia, e.g., due to Cushing's syndrome, cortisol secretion is associated with hippocampal damage and declarative memory dysfunction. Acute elevations in cortisol levels have also been shown to impair declarative memory function. Implications for stress-related memory impairment, such as (partial) amnesia in PTSD, need to be investigated.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 10, 773-777]

KEYWORDS cortisol, memory, stress