

# Stress en depressie: klinisch, neurobiologisch en genetisch perspectief

S. J. CLAES

**SAMENVATTING** Depressie in engere zin (MDD) kan worden uitgelokt door verschillende vormen van stress, zoals negatieve levensgebeurtenissen, chronische stress en misbruikervaringen vroeg in het leven. Deze stressoren interageren met persoonlijkheidskenmerken en met genetische aanleg bij het veroorzaken van MDD. Het neurobiologische mechanisme van depressie kan dan ook niet los worden gedacht van dat van het stresssysteem. Inderdaad wijst een zeer uitgebreide literatuur erop dat patiënten met MDD afwijkingen vertonen van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as), een sleutelement in de stressrespons. Dergelijke stoornissen worden in de hand gewerkt door chronische stress, vroege misbruikervaringen en zelfs prenatale blootstelling aan stress. Ook genetische variaties kunnen een rol spelen in het functioneren van de HHB-as en in de kwetsbaarheid voor depressie. Er is beginnende evidentie voor de betrokkenheid van enkele genen met een functie binnen de HHB-as zelf. Ook andere genetische factoren zijn relevant, met als bekendste voorbeeld het serotoninetransportgen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 551-557]

**TREFWOORDEN** depressie, hypothalamus-hypofyse-bijnieras, stress, trauma

In een themanummer over stress mag het onderwerp depressie niet ontbreken. Het verband tussen stress en depressie is klinisch evident. Het analyseren van stressoren is een voor de hand liggend aanknopingspunt bij de begeleiding van patiënten met een depressie. Even evident is dat niet iedereen even kwetsbaar is voor stress, maar dat de neurobiologische gevoeligheid van het stresssysteem verschilt van mens tot mens. Enerzijds spelen genetische factoren daarin een rol, anderzijds is er in toenemende mate evidentie dat de individuele stressgevoeligheid vroeg in het leven beïnvloed kan worden door bepaalde gunstige of minder gunstige levensomstandigheden.

Depressie ontstaat dus wanneer een persoon die op basis van persoonlijkheid en genetische achtergrond een zekere kwetsbaarheid vertoont, getroffen wordt door één of meerdere vormen van

stress. In deze korte bijdrage wil ik het verband tussen stress en depressie bespreken vanuit klinisch, neurobiologisch en genetisch perspectief.

## STRESS EN DEPRESSIE: KLINISCH PERSPECTIEF

Bij het ontstaan van de depressieve stoornis (MDD) spelen stresserende levensgebeurtenissen vaak een belangrijke rol. Ten eerste is er de invloed van acute stress, zoals verliessituaties of belangrijke tegenslagen. Zoals blijkt uit een aantal studies (en uit de klinische praktijk) leiden dergelijke gebeurtenissen tot een sterke verhoging van de kans op het optreden van depressie.

Verder is chronische stress belangrijk bij het uitlokken van de aandoening (Tennant 2002). Chronische lichte stress leidt bij muizen tot een

aantal biologische veranderingen en gedragsfenomenen die min of meer vergelijkbaar zijn met symptomen van MDD bij de mens. Volgens recent onderzoek zou er een klinisch verschil merkbaar zijn tussen depressieve syndromen die uitgelokt worden door acute verliessituaties en die welke het gevolg zijn van chronische stress (Keller e.a. 2007). Verlies van een geliefd persoon of het einde van een intieme relatie leidt tot depressieve syndromen gekenmerkt door hoge niveaus van verdriet, anhedonie en eetlustdaling. Depressie als gevolg van chronische stress wordt volgens dit grootschalig onderzoek eerder gekenmerkt door vermoeidheid en hypersomnie, maar minder door anhedonie.

Een derde vorm van stress die samenhangt met MDD bestaat uit ervaringen van fysiek of seksueel misbruik vroeg in het leven. Van de vrouwen die als kind zijn blootgesteld aan seksueel misbruik lijdt 20% als volwassene aan psychiatrische problemen, met depressieve klachten als meest voorkomende probleem. Dit percentage is 6,3 bij vrouwen zonder misbruikervaringen (Mullen e.a. 1988).

Hier dient opgemerkt dat men bij het stressonderzoek deze drie vormen van stress, te weten tegenslagen, chronische aversieve situaties en misbruikervaringen op jonge leeftijd, op één hoop gooit, terwijl ze in werkelijkheid conceptueel en fenomenologisch erg van elkaar verschillen. Dit kan gerechtvaardigd worden door, in navolging van Hans Selye, stressoren breed te definiëren als abnormale situaties die het organisme dwingen tot een reactie gericht op het vinden van een (nieuw) homeostatisch evenwicht. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen hoe deze drie vormen van stress van elkaar verschillen in het uitlokken van depressies en in het verstoren van biologische stressresponsystemen.

*Complex verband* Het verband tussen stress en depressie is complexer dan op het eerste gezicht lijkt. Verschillende studies hebben aangetoond dat de blootstelling aan stressoren in belangrijke mate wordt beïnvloed door genetische factoren. Individuen maken dus niet at

random stresserende levensgebeurtenissen door: sommigen hebben een in de tijd stabiele neiging om zich bloot te stellen aan situaties die met een hoge waarschijnlijkheid leiden tot stresserende levensomstandigheden. Er bestaat een positieve correlatie tussen genetische risicofactoren voor het opzoeken van stresserende levensgebeurtenissen en genetische factoren voor depressie (Kendler & Karkowski-Shuman 1997). Verder wegen niet alle stressoren even zwaar voor iedereen. Angstgerelateerde persoonlijkheidstrekken, die men kan vatten in dimensies zoals 'neuroticisme' uit het 'grote vijf'-persoonlijkheidssysteem, verhogen de kans op MDD aanzienlijk, wellicht omdat ze gepaard gaan met een sterkere activatie van het stresssysteem in respons op stress (Tyrka e.a. 2008).

#### STRESS EN DEPRESSIE: NEUROBIOLOGISCH PERSPECTIEF

De fysiologie van het stresssysteem wordt elders in dit themanummer uitgebreid besproken. Hier ga ik nader in op het verband tussen MDD en verstoring in één van de sleutelementen van de stressrespons: de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as), aangedreven door het corticotropinevrijmakend hormoon (CRH).

Decennia geleden vond een aantal onderzoekers een toename van corticosteroiden in plasma van patiënten met MDD. Weliswaar zijn de cortisolstijgingen bij MDD eerder subtiel, in tegenstelling tot die bij endocrinologische aandoeningen zoals de ziekte van Cushing. Zo zou het bepalen van vrij cortisol in urine bij patiënten met een depressie 21 dagen per maand afwijkende resultaten kunnen opleveren, terwijl dit bij gezonde proefpersonen 4-5 dagen per maand het geval is (Gold & Chrousos 2002). Verder onderzoek verklaarde de verhoogde cortisolsecretie door een centrale overproductie van CRH. In het cerebrospinaal vocht (CSV) van onbehandelde depressieve patiënten vond men een verhoging van de CRH-waarde (Nemeroff e.a. 1984). Postmortaal onderzoek wees op een verhoogde expressie van CRH-

mRNA in de hypothalamus. CRH is niet enkel een hypothalamisch hormoon dat de HHB-as aandrijft, maar fungeert ook als neurotransmitter in andere hersengebieden, zoals de locus coeruleus en de raphe nuclei. Ook daar werd bij patiënten met MDD een verhoogde CRH-waarde gevonden. Wellicht secundair aan deze oversecrectie van CRH, blijkt het aantal CRH-receptoren in de frontale cortex van depressieve suïcidanten verlaagd.

De hypersecrectie van CRH bij patiënten met MDD wordt blijkbaar onvoldoende afgeremd door de interne negatieve feedback die normaliter door cortisol via de glucocorticoïdreceptor (GR) op het systeem wordt uitgeoefend. Inderdaad kan men zowel met de dexamethasonsuppressietest (DST) als met de sensitievere gecombineerde Dex-CRH-test vaststellen dat de negatieve feedback van het systeem bij een deel van de patiënten met MDD deficiënt is (Holsboer-Trachsler e.a. 1991).

#### Oorzaken CRH-hypersecrectie en verstoorde feedback

Welke oorzaken liggen aan de basis van de CRH-hypersecrectie en de verminderende negatieve feedback die wordt gezien bij een groot deel van de patiënten met MDD? Een aantal oorzaken speelt daarin mee en daarin zien we de bekende etiologische factoren voor MDD zelf terugkeren.

**Chronische stress** Bij chronische stress zijn er verschillende mechanismen die het CRH-systeem verder activeren (Makino e.a. 2002). Ten eerste ontstaat dan een positieve feedbacklus ter hoogte van de amygdala, waar cortisol gaat leiden tot een verhoging van de CRH-secretie. Ten tweede is er bij chronische stress een daling van de efficiëntie van de negatieve feedback, wellicht door een downregulering van de GR ter hoogte van de hippocampus.

**Vroeg trauma ('early life stress')** Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat relevante stressoren tijdens een kritieke fase van de hersenontwikkeling leiden tot een blijvende verstoring van de werking van de HHB-as. Jonge ratten die worden

blootgesteld aan maternale deprivatie door ze tijdens de postnatale periode weg te nemen bij het moederdier gedurende één uur per dag blijven levenslang een abnormale stressrespons vertonen (Huot e.a. 2002). Ook bij niet-humane primaten werd een verband gezien tussen vroege separatie van het moederdier en chronische ontregeling van het CRH-systeem. In humane studies zijn er eveneens aanwijzingen dat vrouwen die blootgesteld zijn aan vroeg trauma een levenslang patroon van ontregeling van de HHB-as vertonen (Heim e.a. 2001).

**Prenatale stress** Bij diermodellen leidt prenatale stress of blootstelling aan glucocorticoïden tot een lager geboortegewicht, blijvende hypertensie, hyperglykemie, blijvend verhoogde HHB-asactiviteit en meer angstig gedrag (Seckl & Meaney 2006). Humane studies zijn nog beperkt, maar tonen aan dat prenatale maternale stress leidt tot veranderingen van de motorische activiteit bij de foetus en meer symptomen van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) op de leeftijd van 14-15 jaar (Van Den Bergh e.a. 2005). O'Connor e.a. (2005) vonden dat prenatale angst bij de moeder leidt tot veranderde patronen van cortisolsecretie bij de kinderen op de leeftijd van 10 jaar. Globaal neemt men aan dat verstoring van de HHB-as een belangrijke mediërende factor is in het verband tussen vroeg trauma en depressie (Heim e.a. 2008).

Vanzelfsprekend is het zo dat niet elke depressie wordt uitgelokt door één van bovenstaande herkenbare stressoren, maar ook klaarblijkelijk 'spontaan' lijkt te ontstaan. Dit is zeker het geval bij personen die in het verleden al meerdere depressies doormaakten. Hoe meer depressies men heeft doorgemaakt, hoe gevoeliger men wordt, een fenomeen waarnaar met een uit het epilepsieonderzoek overgenomen term wordt verwezen als *kindling*. Ook bij dergelijke depressies, die ontstaan zonder duidelijke psychogene oorzaak en waarnaar men vroeger verwees met de term 'endogene depressie', zien we vaak een neurobiologische verstoring van het stresssysteem.

Ten slotte dient opgemerkt dat de mate en de richting van verstoring van de functie van de HHB-as kunnen verschillen naargelang het subtype van depressie. Het voorgaande is van toepassing op de ernstige depressie in engere zin en vooral op de depressie met melancholische kenmerken. Er zijn preliminaire gegevens dat depressie met atypische kenmerken en seizoensgebonden depressie juist gekenmerkt worden door een te lage activiteit van de HHB-as. Zo vonden Gold en Chrousos (2002) belangrijke verlagingen van de secretie in plasma van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) in aanwezigheid van normale hypofysaire en adrenele componenten van de HHB-as, compatibel met een hypothalamische CRH-hypofunctie.

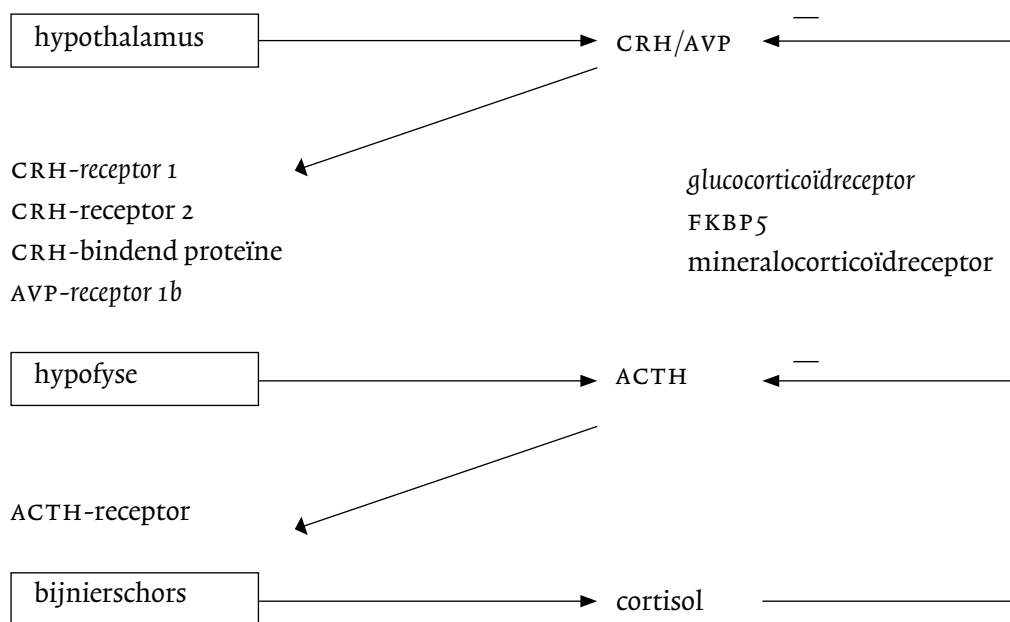
#### STRESS EN DEPRESSIE: GENETISCH PERSPECTIEF

Het risico op MDD is bij eerstegraadsverwanten van een patiënt met MDD bijna driemaal ver-

hoogd ten opzichte van de algemene bevolking. Dit familiale risico is voor een belangrijk deel terug te voeren tot genetische factoren: in tweelingstudies schat men het aandeel van genen in het ontstaan van MDD op 40%. Een groot onderzoek bij Zweedse tweelingenparens toonde aan dat een aantal genetische factoren die betrokken zijn bij MDD, ook de aanleg voor hoog neuroticisme en voor een aantal angststoornissen verhogen (Hettema e.a. 2006).

Gezien het voorgaande kan men zich afvragen of genen die interfereren met de werking van de stressrespons, ook betrokken zijn bij een verhoogde aanleg voor depressie, angst en neuroticisme. In veel gevallen is de gestoorde negatieve feedback van de HHB-as bij depressie gebonden aan de depressie zelf en normaliseert deze bij remissie (*state-effect*). Dat is echter zeker niet altijd het geval: een deel van de patiënten blijft een afwijkende uitslag op de Dex-CRH-test houden (*traiteffect*) (Van Den Eede e.a. 2006). Ook bij een

FIGUUR 1 Schematische voorstelling van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, met een aantal receptoren met potentieel een belangrijk functioneel effect. Voor enkele ervan bestaan minstens twee onafhankelijke studies die genetische variaties in het betreffende gen koppelen aan afwijkingen in de stressrespons en aan de kwetsbaarheid voor depressie (*gecursiveerd*); CRH: corticotropinevrijmakend hormoon; AVP: argininevasopressine; ACTH: adrenocorticotroop hormoon; FKBP5: FK506-bindend proteïne 5; - = negatieve terugkoppeling.



aantal eerstegraadsverwanten van patiënten met MDD die zelf geen depressieve symptomen hebben, vindt men stoornissen in de Dex-CRH-test. De waarschijnlijkste verklaring hiervoor is dat genetische variaties de aanleg voor ontregeling van de HHB-as verhogen en van daaruit mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van MDD.

Enkele genen die rechtstreeks invloed hebben op de functie van de HHB-as werden door meerdere onafhankelijke studies in verband gebracht met een verhoogde aanleg voor MDD. Het gaat daarbij vooral om de genen die coderen voor de argininevasopressine(AVP)-receptor 1B (Dempster e.a. 2007; Van West e.a. 2004), voor de CRH-receptor 1 (Bradley e.a. 2008) en voor FKBP5, een eiwit dat de GR reguleert (Binder e.a. 2004).

Ook gaat veel aandacht naar de GR zelf, die bepalend is voor de negatieve feedback van de HHB-as. In het humane GR-gen is een groot aantal variaties bekend die een impact hebben op de GR-functie, en dus ook op de negatieve feedback. In twee publicaties vond men evidentie voor een samenhang tussen GR-polymorfismen en depressie (Van Rossum e.a. 2006; Van West e.a. 2006). In beide studies werd deze samenhang mede veroorzaakt door een aminozuursubstitutie in codon 23 van arginine door lysine. Deze mutatie leidt tot een verminderd functioneren van GR.

Vanzelfsprekend zijn er talrijke genen buiten de HHB-as zelf die potentieel de stressrespons kunnen beïnvloeden en van daaruit kunnen bijdragen aan de kwetsbaarheid voor MDD. Het bekendste voorbeeld is het gen dat codeert voor de serotoninetransportmolecuul. In de promotoregio daarvan bevindt zich een genetisch polymorfisme: een sequentie van 44 basenparen is daar bij ongeveer 60% van de kopieën van het gen aanwezig (de lange vorm) en bij de overige 40% afwezig (de korte vorm). De korte vorm leidt tot een verminderde transcriptie van het gen en tot hogere scores op neuroticisme (Lesch e.a. 1996). Later bleek dat dragers van 2 kopieën van de korte vorm kwetsbaarder zijn voor het zich ontwikkelen van MDD, maar alleen wanneer zij blootgesteld worden aan een aantal negatieve levensgebeurtenissen (Caspi

e.a. 2003). Het polymorfisme heeft dus een invloed op het omgaan met stress, en van daaruit op de kwetsbaarheid voor MDD.

## BESLUIT

Stress in al zijn vormen is de belangrijkste uitlokkende factor van depressie. De neurobiologie van MDD kan daarom niet los gedacht worden van de neurobiologie van stress. Een hoofdrolspeler in de stressrespons is de HHB-as en disfunctie daarvan werd overtuigend aangetoond bij MDD. Deze disfunctie van de HHB-as kan worden veroorzaakt door allerlei vormen van stress, door genetische factoren, en wellicht vaak door een combinatie van beide.

Ten slotte moet ik enkele kanttekeningen plaatsen. Ten eerste moet men bedenken dat de stressrespons bestaat uit een aantal interagerende systemen en dus veel breder is dan de HHB-as alleen. Deze as wordt beïnvloed door en heeft een impact op mono-aminerge neurotransmissiecircuits, (auto-)immune processen, de secretie van *brain-derived* neurotrofine (BDNF), en zo verder. Dit artikel brengt dus een reductie van een complexere werkelijkheid vanuit een specifieke invalshoek.

Ten tweede wil ik opmerken dat HHB-asafwijkingen niet beperkt zijn tot MDD, maar dat ze in min of meerdere mate voorkomen bij verschillende psychiatrische aandoeningen (Claes 2004). Dat is ook het boeiende van dit type onderzoek. Genetische variaties die impact hebben op de functie van de HHB-as en meer algemeen op de stressrespons, zullen wellicht niet alleen relevant zijn voor MDD. Ze kunnen ook van belang zijn voor persoonlijkheidskenmerken, angststoornissen en andere stressgerelateerde psychiatrische problemen.

## LITERATUUR

Bergh, B.R. van den, Mulder, E.J., Mennes, M., e.a. (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms.

- A review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29, 237-258.
- Binder, E.B., Salyakina, D., Lichtner, P., e.a. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genetics*, 36, 1319-1325.
- Bradley, R.G., Binder, E.B., Epstein, M.P., e.a. (2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry*, 65, 190-200.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., e.a. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Claes, S. (2004). Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Annals of Medicine*, 36, 50-61.
- Dempster, E.L., Burcescu, I., Wigg, K., e.a. (2007). Evidence of an association between the vasopressin V1b receptor gene (AVPR1B) and childhood-onset mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1189-1195.
- Eede, F. Van Den, Van Den Bossche, B., Hulstijn, W., e.a. (2006). Combined dexamethasone/CRF test in remitted outpatients with recurrent major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 259-263.
- Gold, P.W., & Chrousos, G.P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*, 7, 254-275.
- Heim, C., Newport, D.J., Bonsall, R., e.a. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 575-581.
- Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., e.a. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 693-710.
- Hettema, J.M., Neale, M.C., Myers, J.M., e.a. (2006). A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 857-864.
- Holsboer-Trachsler, E., Stohler, R., & Hatzinger, M. (1991). Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry research*, 38, 163-171.
- Huot, R.L., Plotsky, P.M., Lenox, R.H., e.a. (2002). Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. *Brain research*, 950, 52-63.
- Keller, M.C., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2007). Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 1521-1529.
- Kendler, K.S., & Karkowski-Shuman, L. (1997). Stressful life events and genetic liability to major depression: genetic control of exposure to the environment? *Psychological Medicine*, 27, 539-554.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., e.a. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531.
- Makino, S., Hashimoto, K., & Gold, P.W. (2002). Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 73, 147-158.
- Mullen, P.E., Romans-Clarkson, S.E., Walton, V.A., e.a. (1988). Impact of sexual and physical abuse on women's mental health. *Lancet*, 1, 841-845.
- Nemeroff, C.B., Widerlov, E., Bissette, G., e.a. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226, 1342-1344.
- O'Connor, T.G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., e.a. (2005). Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biological Psychiatry*, 58, 211-217.
- Rossum, E.F. van, Binder, E.B., Majer, M., e.a. (2006). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biological Psychiatry*, 59, 681-688.
- Seckl, J.R., & Meaney, M.J. (2006). Glucocorticoid 'programming' and PTSD risk. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 351-378.
- Tennant, C. (2002). Life events, stress and depression: a review of recent findings. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 173-182.
- Tyrka, A.R., Wier, L.M., Price, L.H., e.a. (2008). Cortisol and ACTH responses to the Dex/CRH test: influence of temperament. *Hormones and behavior*, 53, 518-525.
- West, D. van, Del-Favero, J., Aulchenko, Y., e.a. (2004). A major SNP haplotype of the arginine vasopressin 1B receptor protects against recurrent major depression. *Molecular Psychiatry*, 9, 287-292.
- West, D. van, Van Den Eede, F., Del-Favero, J., e.a. (2006). Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology*, 31, 620-627.

## AUTEUR

S.J. CLAES is hoogleraar Psychiatrie aan de Katholieke Universiteit Leuven, en Fundamenteel Klinisch Onderzoeker van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) – Vlaanderen.

Correspondentieadres: prof. dr. S.J. Claes, Universitair Psychiatrisch Centrum, Katholieke Universiteit Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, België.  
E-mail: stephan.claes@uz.kuleuven.ac.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-1-2009.

## SUMMARY

Stress and depression: clinical, neurobiological and genetical perspectives – S.J. Claes – Major depressive disorder (MDD) can be elicited by various kinds of stress, such as negative life events, chronic stress and experiences of abuse early in life. These stressors interact with personality traits and with a genetic predisposition to depression, thereby bringing about MDD. Therefore, the neurobiology of depression cannot be separated from the neurobiology of stress system. A substantial number of publications have in fact demonstrated that MDD patients show abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which is a key element of the stress response. Such disturbances are exacerbated by chronic stress, early experiences of abuse and even prenatal exposure to stress. On the other hand, genetic variations can play a role in the HPA axis dysfunction and in vulnerability to depression. Evidence is emerging that certain genes are directly involved in the functioning of the HPA axis. Other genetic factors, not directly related to the HPA axis, are probably relevant as well, the best known example being the serotonin transporter gene.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 551-557]

**KEY WORDS** depression, hypothalamic pituitary adrenal axis, stress, trauma