

# Chronische stress, sekse en gender

N.J. NICOLAI

**SAMENVATTING** Veel psychiatrische stoornissen zijn het gevolg van een verstoring in of uitputting van het stresssysteem. Een opvallende bevinding is dat veel van deze stoornissen zoals depressies, angststoornissen en posttraumatische stressstoornissen veel vaker voorkomen bij vrouwen. Voor deze verschillen in prevalentie is een aantal verklaringen, onder andere verschillen in blootstelling aan chronische stress, neurofysiologische verschillen, het differentiërende effect van hormonen en neuropeptiden zoals oxytocine en vasopressine, de zogenaamde tend-and-befriendrespons en vroegkinderlijke factoren.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 569-577]

**TREFWOORDEN** chronische stress, gender, sekse, tend-and-befriendrespons, traumatische stress

Diverse ziektebeelden, zoals angststoornissen, depressies, somatisatiestoornissen en posttraumatische stressstoornissen beschouwen wij in de psychiatrie tegenwoordig als gevolg van een verstoring van het stresssysteem. Het gaat hierbij om chronische stress of repeterende stress, waarbij herstel en rust niet volgen op een 'vecht-of-vluchtrespons', waardoor het biologische systeem niet kan herstellen van een staat van arousal.

In de prevalentie van deze chronische stressziekten is er een statistisch significant sekseverschil. Stemmings-, angst- en eetstoornissen en de persoonlijkheidsstoornissen die met stemming en emoties te maken hebben, komen vaker voor bij vrouwen (Kessler e.a. 1995; Ten Have e.a. 2002). Zo zijn vrouwen twee keer zo vaak depressief als mannen (prevalentie 9,7 versus 5,7%), met meer comorbiditeit. De combinatie depressie en angststoornis komt bij vrouwen twee keer zo vaak voor (5,9 tegenover 2,8%). Datzelfde geldt voor angststoornissen sec (16,6 versus 8,3%). De stoornissen die onder de noemer 'chronischevermoeidheidssyndroom' vallen, zoals fibromyalgie en myalgische encefalopathie, komen vrijwel exclusief voor bij vrouwen (Van Houdenhove 2001).

Ook de posttraumatische stressstoornis komt veel vaker voor bij vrouwen: 10,4 tegenover 5,0%. Dat geldt vooral voor de chronische vorm (Breslau e.a. 1997; Kessler e.a. 2000; Nemeroff e.a. 2006). Het geldt ook voor dissociatieve stoornissen, die we op grond van hun ontstaansgeschiedenis beter kunnen benoemen als gevolgen van extreme stress op jonge leeftijd: *disorders of extreme stress not otherwise specified* (DESNOS).

## CHRONISCHE STRESS

Chronische stress leidt onder andere tot een ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as), zoals elders in dit nummer is beschreven. Ook leidt stress tot een verstoring van het feedbackmechanisme tussen bijnierschors (cortisol), hypofyse (adrenocorticotroop hormoon; ACTH) en de hypothalamus (corticotropinevrijmakend hormoon; CRH) (De Kloet 2008). Dit leidt op den duur tot celschade zoals atrofie van neuronen, verminderde vertakking van dendriten en belemmering van de neuroneogenese in de hippocampus en de prefrontale cortex. Deze verstoring leidt tot veranderingen in het limbische systeem

en de hippocampus. Daarmee wordt het vermogen om stemming en emoties te reguleren belemmerd en treedt een vermindering op van de opslagcapaciteit in het verbale en declaratieve, autobiografische geheugen en een vermindering in het adaptatief vermogen.

We moeten verschil maken tussen chronische en traumatische stress. Bij chronische stress staat het repeterende karakter voorop, waarbij vooral de onmogelijkheid van herstel op termijn het vermogen tot adaptatie ondermijnt. McEwen en Wingfield (2003) spreken van allostatische overbelasting. Allostasis is het evenwicht tussen energieopname en -verbruik. Allostatische overbelasting speelt als het energieverbruik groter is dan de -opname. Bij mensen speelt vaker de allostatische overbelasting van een tweede type: er is wel voldoende energieopname, maar deze gaat gepaard met sociaal conflict of bepaalde soorten sociale disfuncties. Men maakt daarbij geen gebruik van een vlucht- of vechtreactie, of deze is onmogelijk. Bij chronische allostatische overbelasting kunnen stoornissen ontstaan.

#### TRAUMATISCHE STRESS

Bij traumatische stress zijn de stressoren extremer en bedreigender en ze leiden tot een staat van hulpeloosheid. Bij traumatische stress is sprake van bedreiging met de dood, ernstige verwonding of een bedreiging van de fysieke integriteit en dat is bij chronische stress niet het geval.

Het is gebruikelijk de aard van de stressoren te onderscheiden. Type I-traumata zijn eenmalig en enkelvoudig, zoals een auto-ongeluk, een roofoverval. Type II-traumata zijn repeterend en/of chronisch. Tegenwoordig wordt ook een type III-trauma aangenomen: extreme stress, waarbij hersenspoeling, gevangenschap, sensorische deprivatie en isolatie een rol spelen. In het huidige debat over trauma ligt het accent overigens niet meer op de aard van de stressor, maar ook op de individuele neurobiologische verschillen, die hun oorsprong hebben in genetische en vroege omgevingsvariabelen.

#### HECHTING EN TRAUMATISCHE STRESS

We kunnen traumatische situaties ook onderbrengen in een hechtingsspectrum. Aan de ene kant staat eenmalige blootstelling aan onpersoonlijke en of collectief ondergane gebeurtenissen zoals natuurrampen. Interpersoonlijke factoren spelen daarin een kleine rol. Aan het andere uiterste bevinden zich omstandigheden die directe invloed uitoefenen op het hechtingssysteem, zoals kindermishandeling en seksueel misbruik door een ouderfiguur.

Schade aan het hechtingssysteem, zoals in veelvuldig gerepliceerd onderzoek is gevonden (Perry 2001; Perry e.a. 1995; Schore 2002), interfereert in hoge mate met het vermogen stress en emoties te reguleren. Het hechtingssysteem is immers het biologische systeem bij uitstek om met stress om te gaan. Een veilige hechting blijkt de beste bescherming tegen latere stressoren in het leven (Meaney 2001).

Over de neurobiologische effecten van stress in de vroege kindertijd is de laatste jaren veel bekend geworden (Anda e.a. 2006; De Bellis e.a. 1999a en 1999b; Bremner 2004; Bremner e.a. 1999; Teicher 2000). Het jonge brein is zeer gevoelig voor stress. Extreme, chronische of traumatische stress in de vroege ontwikkeling, dat wil zeggen de eerste vier levensjaren, geeft een verhoogde kwetsbaarheid voor latere stressoren. Overmatige stress op de kinderleeftijd oefent invloed uit op het noradrenerge systeem, dat zijn feedbackvermogen verliest, en leidt tot een verminderd volume van de hippocampus en een blijvende verstoring van de HPA-as.

Uit onderzoek bij jonge kinderen (*infant research*) weten we dat de rechter hersenhelft een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van hechting en de sociale interactie. Synchroniciteit en resonantie van de visuele uitwisseling tussen de blik van het kleine kind en de ouder leiden niet alleen tot een gezamenlijke regulatie van affecten, maar door de onvermijdelijke pauzes en breuken ook tot zelfregulatie van affectieve staten. Als het een kind te veel wordt, kan het wegstijgen, met de

eigen handjes spelen en daarmee zijn opwindend doen afnemen. Vervolgens zoekt het weer de moeder.

Er is dus in een veilige hechting altijd een balans tussen zelfregulatie en regulatie in interactie met de ander (Beebe & Lachman 2002). Dit noemen we interactieve regulatie. De ouder kan in tijden van stress het kind geruststellen. De 'impliciete' interactie tussen moeder en kind organiseert de ontwikkeling van het limbische circuit en de organisatie van netwerken, vooral de orbitofrontale gebieden en de amygdala. De rechter hemisfeer blijkt dominant voor de controle van vitale overlevingsfuncties en coping met stressoren (Schore 2002).

Traumatische verstoringen van de hechting veranderen de balans tussen zelfregulatie en interactieve regulatie en dit vindt men terug in de ontwikkeling van het brein. Bij verwaarloosde, misbruikte en gedesorganiseerde kinderen blijkt dat traumatische stress vooral de ontwikkeling van de rechter hersenhelft, en dan in het bijzonder de rechter amygdala, en de hippocampus benadeelt. Neurofysiologisch heeft vroegkinderlijke deprivatie een permanente verandering van de corticosteroidreceptorfunctie in het brein tot gevolg, waardoor angst, vermijding en verminderde cognitieve functies en geheugenfuncties ontstaan (De Kloet & Rinne 2007; Heim e.a. 2002; Meaney 2001).

Op perifeer niveau vindt men bij kinderen twee responspatronen op hechtingstrauma's (Perry 2001). Het ene patroon – hyperarousal – is de verhoogde activatie van het sympathische zenuwstelsel. Het andere, een energie-conserverende activatie van het parasympathisch zenuwstelsel, bestaat uit onthechten, zich terugtrekken, wazig worden, een verminderde hartslag en verlaagde lichaamstemperatuur. Dit blijkt een metabool 'duur' overlevingsmechanisme. Het is duur omdat het gebruikmaakt van een primitiever en evolutionair ouder parasympathisch regulatieprincipe, namelijk dat van de dorsovagale reflex (Porges 2001). Dit mechanisme is een dramatische vorm van zelfregulatie.

Overmatige zelfregulatie kan dus een schadelijk effect hebben. Maar, wanneer een kind ouders heeft die misbruiken of mishandelen, is interactieve regulatie ook gevaarlijk. De ouder is geen veilige haven, maar juist de bron van gevaar. Deze kinderen zijn zeer alert op alle signalen in hun omgeving: het gevaar kan immers overal vandaan komen. Getraumatiseerde kinderen wisselen in hun gedrag tussen deze twee vormen van regulatie: heftige angst enerzijds en zich terugtrekken en afsluiten anderzijds. Bij jongens blijkt dit significant gecorreleerd met mishandeling en verwaarlozing. Bij meisjes is dit echter aan seksueel misbruik gelieerd.

## SEKSEVERSCHILLEN

### *Sekseverschillen in blootstelling aan stress*

Traumatische stress treft mannen even goed als vrouwen, maar het soort stress waar vrouwen aan blootgesteld worden, is anders dan bij mannen (Kendler e.a. 2001). Lopen mannen eerder gevaar in blootstelling aan geweld op straat, auto-ongelukken, roofovervallen en oorlog, bij vrouwen schuilt het gevaar eerder in 'intiem geweld'. Aan intiem geweld is, omdat het zo verknoopt is met hechting, verbondenheid en loyaliteit, minder goed te ontsnappen dan aan eenmalig geweld door onbekenden. Verkrachting geeft overigens ook voor mannen door het overschrijden van intieme, lichamelijke grenzen en de gedwongen hulpeloosheid een grote kans op een posttraumatische stressstoornis of PTSS (Nemeroff e.a. 2006).

In een groot representatief onderzoek in de Verenigde Staten vonden Plichta en Falik (2001) dat 40% van de vrouwen een vorm van geweld in hun volwassen relatie had meegemaakt, 34,6% intiem geweld (verkrachting en molestatie in een relatie) en 8% repeterende fysieke mishandeling.

Ook bij jonge kinderen is er sprake van seksverschil in het blootgesteld zijn aan chronische en traumatische stress. Hoewel jongens en meisjes even vaak fysiek mishandeld worden, is het percentage meisjes dat seksueel misbruikt wordt bin-

nen het gezin, tweemaal zo groot. Circa 10% van de meisjes en 5% van de jongens wordt tussen hun 10e en hun 15e jaar slachtoffer van seksueel geweld binnen de familiesfeer. Seksueel misbruik van kinderen buiten het gezin komt zelfs nog vaker voor. Recente cijfers over seksueel misbruik van jongens zijn overigens schaars en niet geheel betrouwbaar. Men vermoedt dat zij vooral seksueel misbruikt worden buiten het gezin en over het algemeen iets ouder zijn dan meisjes, bij wie het misbruik vaak begint rond het 8ste levensjaar.

#### *Sekseverschillen in gevolgen van stress*

Vroegkinderlijke seksuele traumatisering van meisjes blijkt hen kwetsbaarder te maken voor de impact van slechte relaties, voor het doen van een slechte partnerkeuze en voor latere chronische stress. Daardoor vertonen deze vroeg getraumatiseerde meisjes eerder en langer chronische stressstoornissen in vergelijking met volwassenen die later een trauma oplopen. Bij blootstelling aan dezelfde vroegkinderlijke stressoren, zoals seksueel misbruik of mishandeling, is er ook verschil in de wijze waarop jongens en meisjes reageren. Bij jongens (en dus mannen) overwegen de externaliserende stoornissen zoals alcohol- en drugsgebruik en stoornissen in de agressieregulatie, terwijl bij vrouwen de internaliserende reacties overheersen, zoals angst en depressie.

Seksueel misbruik op de kindereleeftijd leidt vooral bij meisjes tot een functionele scheiding tussen de linker en de rechter hersenhelft. Neutrale informatie wordt bij hen voornamelijk links verwerkt, emotionele en traumatische informatie voornamelijk rechts, terwijl een controlegroep beide hemisferen bleek te gebruiken (De Bellis e.a. 1999a en b). Rauch e.a. (1996) constateerden dat bij het spreken over een traumatische situatie de amygdala in de rechter hersenhelft een verhoogde activiteit vertoonde, terwijl het deel van de prefrontale cortex, waarmee onze ervaringen betekenisvol gemaakt worden, juist een verminderde activiteit liet zien.

We zouden dus kunnen stellen dat vrouwen die blootgesteld zijn aan traumatische of chronische stress vaker blijven hangen in perifere details, en de emoties die 'aangeslagen' zijn onvoldoende kunnen verwerken met het orbitofrontale corticale systeem van betekenisgeving. Bremner e.a. (1997) vonden dat de rechter hippocampus bij vrouwen met PTSS na een geschiedenis van seksueel misbruik of fysiek geweld kleiner was. De Bellis en Keshavan (2003) vonden andere sekseverschillen in de anatomische bouw van de hersenen bij kinderen met PTSS. Zij zagen vooral bij jongens een grotere afname van het hersenvolume en het corpus callosum en veronderstellen dat juist jongens meer kwetsbaar zijn voor traumatische interferenties.

#### STRESS EN VOLWASSENEN

Men vermoedt dat de verschillende tempi van rijping van amygdala, prefrontale cortex en hippocampus tussen jongens en meisjes in de adolescentie tot een verschil in de gevoeligheid voor stress leiden (Becker e.a. 2007).

Volwassen vrouwen leven vaker dan mannen in situaties die door onderzoekers naar ingrijpende gebeurtenissen en chronische stress als ongunstig worden gezien. Zo blijft hun opleidingsgraad wereldwijd lager, evenals hun inkomen. Vrouwen blijken ook gevoeliger voor interpersoonlijke stress (Stroud e.a. 2002) en ervaren minder steun van de omgeving (Kendler e.a. 2003; 2005).

Volgens een recent onderzoek naar stress in de VS, uitgevoerd in opdracht van de American Psychological Association (2008), ervaren vrouwen meer stress dan mannen en voelen zij zich minder in staat stress te reguleren. Vrouwen neigen er eerder toe bij ervaren stress te gaan eten. Mannen gaan drinken. Als stressor wordt als eerste de economie genoemd, als tweede gezondheidsproblemen, als derde familieproblemen. Moeders ervaren meer stress dan vaders en kinderloze vrouwen.

### Sekseverschillen in verwerking van emotionele informatie

Vrouwen reageren sterker op negatieve emotionele stimuli. Zij herinneren zich langer emotionele gebeurtenissen en halen deze ook eerder weer op (Halpern 2000). In functioneel MRI-onderzoek blijken andere hersengebieden actief bij extreme emotionele en aversieve stimuli: bij mannen deden meer hersengebieden mee en vooral de rechter amygdala. Bij vrouwen waren minder hersenstructuren en vooral de linker amygdala actief (Canli e.a. 2002). De rechter amygdala is meer betrokken bij het opslaan en kunnen terughalen van emotionele informatie; bij vrouwen is de linker amygdala betrokken bij perifere detailinformatie.

### Sekseverschillen in stressrespons op moleculair-genetisch niveau

Er zijn sinds enkele jaren sterke aanwijzingen dat bepaalde genetische polymorfismen een impact hebben op het effect van externe stressoren. Zo is een polymorfisme gevonden in de promotorregio van het gen dat codeert voor het serotoninetransporteiwit. Vrouwen met een verkorte arm van het S-allel waren gevoeliger voor chronische stress en vertoonden meer depressieve klachten. In het beroemde onderzoek van Caspi e.a. (2002) blijkt sekse een variabele in de gen-omgevingsinteracties bij de genen die coderen voor monoamineoxidase A (MAO-A). De combinatie van een lage MAO-A-expressie plus mishandeling in de vroege jeugd leidt tot antisociaal gedrag bij jongens. Mishandeling bij mensen zonder deze genvariant heeft dit gevolg niet, dezelfde genvariant zonder mishandeling evenmin.

**Betrokkenheid diverse systemen** De laatste jaren is duidelijk dat er meer systemen betrokken zijn bij stressadaptatie dan alleen de HPA-as. Er zijn verschillende neuropeptiden en hormonen die daarbij een rol spelen, onder andere: dehydro-epiandrosteron (DHEA), dehydro-epiandros-

teronsulfaat (DHEA-s), N-methyl-d-aspartaat (NMDA), urocortine, brain-derived neurotrofine (BDNF), allopregnanolon, serotonine en verschillende endorfinen. Gender blijkt in de productie en de afgifte van deze peptiden en hormonen een rol te spelen.

NMDA speelt een rol in de cortex, de hippocampus en de amygdala bij langetermijnpotentiering en verhoogde associatieve verbindingen. NMDA-antagonisten leiden tot gevoelens van dissociatie en vervreemding.

DHEA wordt net als cortisol door de bijnieren geproduceerd. DHEA, een glucocorticoïdantagonist, is een activerend steroïd en beschermt het brein tegen de werking van cortisol. Kinderen hebben tot hun zesde een lage spiegel van DHEA. De spiegels zijn het hoogst tussen het 6de en 30ste levensjaar en zakken dan. Vrouwen hebben hogere spiegels van DHEA en vrouwen met PTSS produceren nog meer, maar dat geldt vooral voor premenopauzale vrouwen.

BDNF is belangrijk voor de plasticiteit van het zenuwstelsel en speelt een rol in de adaptatie aan stressvolle omstandigheden. De BDNF-productie wordt geregeld door oestrogenen. Over het algemeen hebben vrouwen een hoge spiegel van BDNF. Urocortinereceptoren worden gevonden in de nucleus accessorius nervi oculomotorii (kern van Edinger-Westphal) en deze spelen naast CRH een centrale rol in de stressregulatie. Bij depressies blijkt er meer urocortine in het brein van mannen gevonden te worden en minder BDNF. Bij vrouwen met een depressie bestond een veel hogere concentratie van BDNF (Kozicz e.a. 2008) en bij mannen een hogere urocortineconcentratie.

Deze gegevens zouden dus wijzen op een betere tolerantie voor stress bij vrouwen. Dit lijkt in tegenspraak met het feit dat vrouwen vaker complexe PTSS en depressies hebben. Mogelijk is hier sprake van een verstoorde balans tussen activerende en inhiberende steroïden en bestaan er twee elkaar wel beïnvloedende, maar verschillende stressregulatiesystemen, waarbij vroege ervaringen, geslachtshormonen en genetische variaties een grote rol spelen. De conclusie is dan

ook gerechtvaardigd dat depressies en PTSS bij mannen en vrouwen verschillende oorzaken, werkingsmechanismen en verloop hebben.

#### STRESS EN GESLACHTSHORMONEN

Geslachtshormonen hebben niet alleen een functie bij de reproductie, maar blijken ook effect te hebben op verschillende gebieden in het brein, zo is de laatste jaren gebleken. Ze worden zelfs geproduceerd in de hippocampus. McEwen (2002) heeft uitgebreid onderzoek gedaan naar de werking van geslachtshormonen in de hippocampus. Geslachtshormonen moduleren de plasticiteit van de synapsen, via de NMDA-receptoren. Oestradiol versterkt de synaptogenese. In de middenherseinen reguleren oestrogenen het serotonerge systeem. Oestrogenen versterken het geheugen bij ratten en mensen. De precieze interactie tussen stress en de geslachtshormonen vraagt verder onderzoek.

Een ander hormoon speelt een cruciale rol in herstel en rust. Dit is het neuropeptide oxytocine, dat zowel als hormoon als neurotransmitter werkt, afhankelijk van de plaats van productie en receptorbinding. Oxytocine geldt wel als het hormoon van verbondenheid en ontspanning. Het wordt geproduceerd na seksuele activiteit en na een orgasme, zet bij de partus de baarmoeder aan tot contracties en geeft de toeschietreflex bij borstvoeding. Het komt vrij bij bewegen en bij een volle maag. Het bevordert het metabolisme en het weefselherstel, verlaagt hartslag en bloeddruk en lijkt naast het verbondenheids- en hechtingshormoon ook het hormoon van herstel te zijn (Uvnäs-Moberg 1998; 2007). Het leidt tot minder angst, meer sociaal gedrag, een hogere pijndrempel en een beter leervermogen. De werking van oxytocine in het lichaam verloopt via het parasympathische zenuwstelsel.

Ook hierin speelt een gen-omgevingsinteractie, maar dan via het ouderschap. Moeders met een polymorfisme dat het oxytocinesysteem minder efficiënt maakt, zijn minder sensitief voor hun kinderen, onafhankelijk van hun eigen stress

(Bakermans-Kranenburg & Van IJzendoorn 2008). Hoewel mannen en vrouwen beiden oxytocine en vasopressine produceren, zijn er aanwijzingen dat oxytocine bij vrouwen een ander effect heeft door de interactie met oestrogenen. Daardoor houden de effecten van oxytocine bij vrouwen langer aan.

Mogelijk is de behoefte aan herstel na een stressor bij vrouwen anders dan bij mannen of interfereren copingstrategieën die de hulpeloosheid en machteloosheid versterken met het oxytocinesysteem en het herstelvermogen. In de klinische praktijk blijkt dat rust nemen, seksuele activiteit, zich laten masseren en andere zaken die het herstel bevorderen, bij vrouwen met PTSS of DESNOS opgenomen zijn in de associatieketens van angst en dat zij deze juist heftig vermijden. Daardoor blijven er minder opties over voor herstel en zal de allostatische overbelasting toenemen.

#### TEND AND BEFRIEND: EVOLUTIONAIRE VERKLARING

Een interessante verklaring voor het verschil in stressrespons en het verschil in expressie bieden Shelley Taylor en haar onderzoeksgroep (2000). Zij stelt dat een stressor bij mannen in de eerste plaats tot de noradrenerge vecht- of vluchtrespons leidt, terwijl vrouwen tot de *tend-and-befriend* respons neigen: zij zoeken coöperatie en kijken eerst of de 'aanvaller' tot vreedzamer gedrag te bewegen is (Taylor e.a. 2000). Vanuit evolutionair standpunt is dat verstandig: het vergroot de kans het nageslacht veilig te stellen en het houdt de sociale netwerken in stand die daarbij behulpzaam zijn. Vrouwen missen vaak de fysieke kracht om aanvallers af te slaan of te ontvluchten. Vluchten is vaak niet mogelijk als er kinderen te beschermen zijn.

Hier speelt het al eerder genoemde oxytocine een rol, dat in samenwerking met bèta-endorfinen, DHEA, DHEA-s, allopregnanolon en oestrogenen agressie en angst remt en de HPA-as reguleert. Bij doorgaande agressie en gevaar echter slaat de *tend-and-befriend* reactie om, zodat onderwerping, immobiliteit en dissociatie de

overhand krijgen. Daarbij speelt ook dat deze reactie in veel traumatische situaties tot scherpe veroordeling van de omgeving kan leiden. Men kan hierbij denken aan het feit dat verkrachte vrouwen in vele culturen schuldig geacht worden en zelfs uitgestoten. Of het kan leiden tot scherpe zelfveroordeling ('heb ik wel voldoende verzet geboden?') en schaamte, die op haar beurt weer immobiliseert en isoleert.

## CONCLUSIE

Er is een duidelijk genderverschil in stressgevoeligheid. Zowel op moleculair-genetisch als op hormonaal, neurofysiologisch en neuranatomisch niveau zijn er de laatste jaren duidelijke verschillen gevonden. Vrouwen hebben ook een andere gevoeligheid voor interpersoonlijke stressoren in de vroege jeugd. Niet alleen reageren zij anders op vroege traumata, ook de aard van deze traumata is anders. Volwassen vrouwen die als kind een gedesorganiseerde hechtingsstijl hadden of seksueel of fysiek geweld ondergingen, zijn kwetsbaarder voor latere stress in hun leven. Mannen met een geschiedenis van mishandeling lijken kwetsbaarder voor externaliserende stoornissen.

De laatste jaren is er een boom aan onderzoek naar gen-omgevingsinteracties ontstaan, waardoor wij waarschijnlijk beter zicht krijgen op dat wat personen kwetsbaar maakt, hoe wij beter preventief kunnen reageren bij kwetsbare groepen en hoe wij de gevolgen van chronische en traumatische stress beter kunnen behandelen.

## LITERATUUR

Anda, R.E., Felitti, V.J., Bremner, D., e.a. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 256, 174-186.

American Psychological Association (2008). Stress in America. <http://apahelpcenter.mediaroom.com/file.php/163/Stress+in+America+Executive+Summary+10-02-08+NO+Embargo.doc>.

Bakermans-Kranenburg, M., & van IJzendoorn, M. (2008). Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes as-

sociated with observed parenting. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3, 128-134.

Becker, J., Monteggia, L.M., Perrot-Sinal, T.S., e.a. (2007). Stress and disease: is being female a predisposing factor? *The Journal of neuroscience*, 27, 11851-11855.

Beebe, B., & Lachman, F. (2002). *Infant research and adult treatment*. New York, The Analytic Press.

Bellis, M.D. de, Baum, A.S., Birmaher, B., e.a. (1999a). A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part I: biological stress symptoms. *Biological Psychiatry*, 45, 1259-1270.

Bellis, M.D. de, Keshavan, M.S., Clark, D.B., e.a. (1999b). A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: brain development. *Biological Psychiatry*, 45, 1271-1284.

Bellis, M.D. de, & Keshavan, M.S. (2003). Sex differences in brain maturation in maltreatment-related paediatric posttraumatic stress disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 103-117.

Breslau, N., Davis, G.C., Andreski, P., e.a. (1997). Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1044-1048.

Bremner, J., Randall, P.R., & Vermetten, E., e.a. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41, 23-32.

Bremner, J.D., Narayan, M., Staib, L.H., e.a. (1999). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 1787-1795.

Bremner, J.D. (2004). Does stress damage the brain: understanding trauma related disorders from a mind-body perspective. *Directions in Psychiatry*, 24, 167-176.

Canli, T., Desmond, J.E., Zhao, Z., e.a. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 99, 10789-107994.

Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., e.a. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.

Halpern, D. (2000). *Sex differences in cognitive abilities*. (3de dr.). Mahway: Lawrence Erlbaum.

Have, M. ten, Schoemaker, C., & Vollebergh, W. (2002). Genderverschillen in psychische stoornissen, consequenties en zorggebruik. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 367-375.

Heim, C., & Nemeroff, N. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders. Preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49, 1023-1029.

- Heim, C., Newport, D.J., Wagner, D., e.a. (2002). The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depression and Anxiety*, 15, 117-125.
- Houdenhove, B. Van (2001). Somatoforme stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 83-93.
- Kendler, K.S., Thornton, L., & Prescott, C. (2001). Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 587-593.
- Kendler, K.S., Prescott, C.A., Myers, J., e.a. (2003). The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 260, 929-937.
- Kendler, K.S., Myers, J., & Prescott, C.A. (2005). Sex differences in the relationship between social support and the risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 50-56.
- Kessler, R.C. (2000). Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, (Suppl. 4), 4-12.
- Kessler, R.C., Sonnega, A., Bromet, E., e.a. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1048-1060.
- Kloet, E.R. de, & Rinne, T. (2007). Neuroendocrine markers of early trauma. In E. Vermetten, M. Dorahy & D. Spiegel, (Red.), *Traumatic Dissociation. Neurobiology and treatment*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Kloet, E.R. de (2008). About stress hormones and resilience to psychopathology. *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 885-892.
- Kozicz, T., Tilburg-Ouwens, D., Faludi, G., e.a. (2008). Gender-related urocortin 1 and brain-derived neurotrophic factor expression in the adult human midbrain of suicide victims with major depression. *Neuroscience*, 152, 1015-1023.
- McEwen, B.S. (2002). Estrogen actions throughout the brain. *Recent Progress in Hormone Research*, 57, 357-384.
- McEwen, B.S., & Wingfield, J.C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and behavior*, 41, 2-15.
- Meaney, M.J. (2001). Maternal care, gene expression and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1161-1192.
- Nemeroff, C.B., Bremner, D.B., Foa, E.B., e.a. (2006). Posttraumatic stress disorder: a state of the science review. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 1-21.
- Perry, B.D., Pollard, R.A., Blakeley, T.L., e.a. (1995). Childhood trauma, the neurobiology of adaptation and 'use-dependent' development of the brain: how 'states' become 'traits'. *Infant Mental Health Journal*, 16, 271-289.
- Perry, B.D. (2001). The neurodevelopmental impact of violence in childhood. In D. Schetky & E. Benedek (Red.), *Textbook of child and adolescent forensic psychiatry*. (pp. 221-238). Washington: American Psychiatric Press.
- Plichta, S.B., & Falik, M. (2001). Prevalence of violence and its implication for women's health. *Womens Health Issues*, 62, 244-258.
- Porges, S.W. (2001). The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology*, 42, 123-146.
- Rauch, S.L., van der Kolk, B.A., Fisler, R.E., e.a. (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53, 380-387.
- Schore, A. (2002). Dysregulation of the right brain: a fundamental mechanism of traumatic attachment and the psychopathogenesis of posttraumatic stress disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 9-30.
- Stroud, L.R., Salovey, P., & Epel, E.S. (2002). Sex differences in stress-responses: social rejection versus achievement stress. *Biological Psychiatry*, 52, 318-327.
- Taylor, S.E., Klein, L.C., Lewis, B.P., e.a. (2000). Biobehavioral responses to stress in females: tend and befriend, not fight-or-flight. *Psychological Review*, 107, 411-429.
- Teicher, M.H. (2000). Wounds that time wouldn't heal. The neurobiology of childhood abuse. *Cerebrum*, 2, 50-67.
- Uvnäs-Moberg, K. (1998). Anti-stress pattern induced by oxytocin. *News in Physiological Science*, 13, 22-26.
- Uvnäs-Moberg, K. (2007). *De oxytocinefactor*. Amsterdam: Thoeoris.

## AUTEUR

N.J. NICOLAI is psychiater-psychotherapeut, zelfstandig gevestigd te Rotterdam.  
 Correspondentieadres: N.J. Nicolai, Rotterdamse Rijkweg 190, 3042 AV Rotterdam.  
 E-mail: nicone@xs4all.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-5-2009.

## SUMMARY

Chronic stress, sex and gender – N.J. Nicolai –

Many psychiatric disorders are a result of a disturbance in or exhaustion of the human stress response system. It is striking that many of these disorders such as depression, anxiety disorders and post-traumatic stress and somatoform and dissociative disorders are more prevalent in women. There are various explanations for this differing prevalence: it can be attributed to molecular, genetic, neurophysiological, relational and neurohormonal differences.

Among the topics discussed are differences in exposure to chronic and traumatic stressors, the role of vasopressin and oxytocin in recovery and neurophysiological differences, the differentiating effect of hormones and neuropeptides such as oxytocin and vasopressin, the tend and befriend response and factors such as abuse and attachment disruption in early childhood.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 569-577]

**KEY WORDS** chronic stress, gender, sex, tend and befriend response, traumatic stress