

Neurobiologie van de posttraumatische stressstoornis: een literatuuronderzoek

R.J.L. LINDAUER, I.V.E. CARLIER, B.P.R. GERSONS

ACHTERGROND Posttraumatische stressstoornis (PTSS) is een ernstige angststoornis als gevolg van een traumatische stressor met klachten bestaande uit herbelevingen, vermijding en hyperactivatie. Onderzoek naar neurobiologische bevindingen bij PTSS geeft aanwijzingen voor psychofysiologische, neuro-endocriene en (functioneel) neuroanatomische veranderingen.

DOEL Ingaan op de volgende drie vragen: (a) Is er sprake van neurobiologische kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van PTSS? (b) Welke neurobiologische veranderingen ontstaan door de traumatische gebeurtenis? (c) Ontstaan er als gevolg van (chronische) PTSS neurobiologische complicaties?

METHODE Literatuuronderzoek met behulp van Medline (publicaties na 1989) en publicaties in boeken.

RESULTATEN Bij PTSS zijn er aanwijzingen voor disregulatie van het noradrenerge systeem, hypersensitiviteit van de HPA-as, afname van het hippocampusvolume, hyperperfusie van het limbische systeem en hypoperfusie van de prefrontale cortex.

CONCLUSIES (a) Disregulatie van het noradrenerge systeem en hypersensitiviteit van de HPA-as zijn mogelijk neurobiologische kwetsbaarheden voor de ontwikkeling van PTSS. (b) Bij PTSS zijn er naast een fysiologische hyperrespons en een verlaagde cortisolconcentratie, ook hyperperfusie van het limbische systeem en hypoperfusie van de prefrontale cortex waargenomen. (c) PTSS wordt gecompliceerd door comorbiditeit, zoals depressie en alcoholmisbruik, waarbij ook reductie van het hippocampusvolume wordt gezien.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 1, 19-27]

TREFWOORDEN neuroanatomie, neuro-endocrinologie, neuro-imaging, posttraumatische stressstoornis, psychofysiologie

De posttraumatische stressstoornis (PTSS) behoort tot de angststoornissen. Volgens de DSM-IV-classificatie is er sprake van PTSS, indien een traumatische gebeurtenis heeft plaatsgevonden en gedurende langer dan één maand klachten bestaan van herbelevingen, vermijding en hyperactivatie. Tevens leiden de PTSS-klachten tot een significante mate van lijden of beperkingen in sociaal of beroepsmatig functioneren (APA 1994). Er wordt een lifetime-

prevalentie beschreven van 7,8% (Kessler e.a. 1995). De meest effectieve behandelvorm voor PTSS is tot op heden psychotherapie (Foa e.a. 1999).

Bij PTSS ontstaan niet alleen psychische klachten, maar ook biologische veranderingen. Het onderzoek naar neurobiologische veranderingen bij PTSS neemt toe. Dit onderzoek is voornamelijk gericht op chronische PTSS, met name bij oorlogsveteranen en seksueel misbruikte

vrouwen. In deze onderzoeken zijn metingen gedaan naar psychofysiologische, neuro-endocriene en (functionele) neuroanatomische veranderingen. Dit artikel gaat in op drie belangrijke vragen, namelijk (a) of er sprake is van neurobiologische kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van PTSS, (b) welke neurobiologische veranderingen door de traumatische gebeurtenis ontstaan en (c) of er als gevolg van (chronische) PTSS neurobiologische complicaties ontstaan.

METHODE

Voor dit overzichtsartikel is gebruikgemaakt van Medline, waarbij relevante literatuur is gezocht vanaf 1989 met de volgende trefwoorden: *posttraumatic stress disorder*, *autonomic nervous*

system, *norepinephrine*, *hydrocortisone*, *corticotropin-releasing hormone*, *magnetic resonance imaging* en *single-photon emission-computed tomography*. Ook is gebruikgemaakt van literatuurreferenties in de gevonden publicaties. Het betreft alleen Engelstalige literatuur en de meest recente referenties in vooraanstaande tijdschriften.

RESULTATEN

Neurobiologische veranderingen bij PTSS

In tabel 1 staan de resultaten betreffende PTSS en neuro-imaging.¹

Psychofysiologie Bij psychofysiologisch onderzoek naar PTSS wordt gebruikgemaakt van

TABEL 1 Posttraumatische stressstoornis en neuroimaging: structurele veranderingen

| Publicatie | Populatie | Metingen | Resultaten |
|-----------------------|---|-----------------------|--|
| Myslobodsky e.a. 1995 | 38 mensen, 17 met PTSS en 21 gezonde proefpersonen | MRI | geen structurele hersenveranderingen, behoudens ↓ cavum septum pellucidum bij PTSS |
| Bremner e.a. 1995 | 48 mensen, 26 Vietnam oorlogsveteranen en 22 gezonde proefpersonen | hippocampusvolume MRI | ↓ volume rechterhippocampus van 8% |
| Gurvits e.a. 1996 | 22 mensen, 7 Vietnam oorlogsveteranen met PTSS, 7 oorlogsveteranen zonder PTSS en 8 gezonde proefpersonen | hippocampusvolume MRI | ↓ volume hippocampi van 26% bij PTSS |
| Bremner e.a. 1997b | 34 mensen, 17 met PTSS (misbruik in jeugd) en 17 gezonde proefpersonen | hippocampusvolume MRI | ↓ volume linkerhippocampus van 12% bij PTSS |
| Stein e.a. 1997 | 42 vrouwen, 21 met seksueel misbruik in jeugd en 21 zonder misbruik | hippocampusvolume MRI | ↓ volume linkerhippocampus van 5% bij vrouwen met seksueel misbruik in jeugd |

↓ = afgenomen
 PTSS = posttraumatische stressstoornis
 MRI = magnetische kernspinresonantie (*magnetic resonance imaging*)

symptoomprovocatie door middel van bijvoorbeeld het luisteren naar een cassettebandje van een neutrale, een persoonlijke stressvolle en/of een persoonlijke traumatische gebeurtenis. De ingesproken teksten worden scripts genoemd. Uit de verschillende onderzoeken blijkt dat bij mensen met PTSS de fysiologische reacties tijdens het luisteren naar het cassettebandje van de persoonlijke traumatische gebeurtenis, ofwel het traumascript, zijn toegenomen in vergelijking met die van mensen met een traumatische gebeurtenis zonder PTSS en mensen zonder traumatische gebeurtenis. De gemeten fysiologische reacties in de verschillende onderzoeken zijn hartfrequentie, bloeddruk, frontale elektromyogram en huidweerstand, waarbij met name de hartfrequentie een belangrijke maat is. De sensitiviteit ligt hier tussen 61 en 95,5% en de specificiteit tussen 66,7 en 100% (o.a. Blanchard e.a. 1996). Bij PTSS zijn met name de fysiologische reacties op het traumascript verhoogd en in mindere mate de fysiologische reacties tijdens het luisteren naar het cassettebandje van de persoonlijke stressvolle gebeurtenis, ofwel het stressvolle script (o.a. Shalev e.a. 1993; Casada e.a. 1998). Stressvolle gebeurtenissen zijn bijvoorbeeld bezoek aan de tandarts, problemen in de werksituatie en relatieproblemen. Ook zijn er aanwijzingen dat bij PTSS hyperactivatie plaatsvindt in rust (Cohen e.a. 1998; Peri e.a. 2000). Toegenomen fysiologische reacties, met name de hartfrequentie, lijken een maat voor PTSS. Echter een derde van de mensen met PTSS reageert niet met een hyperrespons op traumagerelateerde stimuli (McFall e.a. 1992). Bepaling van de Heart Rate Variability (HRV) kan dit probleem deels onderwerpen, omdat deze methode ook de sympathische en parasympathische interacties meet middels power-spectrumanalyse van het electrocardiogram. Bij mensen met PTSS is in rust de HRV verlaagd, de parasympathische activiteit verlaagd en de sympathische activiteit verhoogd in vergelijking met die van mensen zonder een traumatische gebeurtenis (o.a. Cohen e.a. 1998). Bij PTSS is onderzoek gedaan naar de schrikreactie,

waaruit blijkt dat deze is toegenomen (Orr e.a. 1997). Ook is bij PTSS sprake van een toegenomen respons van het noradrenerge systeem onder stressvolle omstandigheden (Southwick e.a. 1999).

De conclusie is dat bij PTSS sprake is van hyperactivatie ofwel hyperarousal. Deze hyperarousal heeft te maken met het noradrenerge systeem, waarbij de locus coeruleus relevant is, omdat zich hier de meeste noradrenerge cellen bevinden (Southwick e.a. 1993). De locus coeruleus heeft efferente netwerken met motorische, cardiovasculaire, neuro-endocriene en cognitieve respons (Zigmond e.a. 1995). Noradrenaline speelt een belangrijke rol bij aandacht, arousal, gedrag en cardiovasculaire reacties (Aston-Jones e.a. 1994). Bij PTSS wijzen toegenomen fysiologische reacties en een toegenomen respons van het noradrenerge systeem onder stressvolle omstandigheden op disregulatie van het noradrenerge systeem.

Endocrinologie Er zijn ook neuro-endocriene veranderingen bij chronische PTSS; met name de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) of stress-as is onderzocht. De hypothalamus produceert corticotropin-releasing hormone (CRH), dat de hypofyse aanzet tot de productie van adrenocorticotropie hormone (ACTH), dat de bijnier vervolgens aanzet tot de productie van het glucocorticoïd cortisol. Cortisol komt terecht in de bloedbaan en remt via negatieve feedback de productie van de corticotropin-releasing factor (CRF) in de hypothalamus en ACTH in de hypofyse (Yehuda 1997). In onderzoeken naar endocriene veranderingen bij PTSS worden cortisol, ACTH en CRH gemeten. De verschillende metingen worden gedaan in urine, bloed, liquor en speeksel. Tevens wordt gebruikgemaakt van tests, zoals de CRF-stimulatietest (Smith e.a. 1989) en de dexamethasonsuppressietest (zie onder anderen Goenjian e.a. 1996; Kellner e.a. 1997). Bij chronische PTSS is de cortisolconcentratie verlaagd (zie onder anderen Goenjian e.a. 1996; Kellner e.a. 1997; Baker e.a. 1999). Bij één

onderzoek is de cortisolconcentratie verhoogd, maar geen controlegroep van mensen zonder traumatische gebeurtenis beschreven (Pitman & Orr 1990). ACTH en CRF zijn verhoogd (Bremner e.a. 1997a; Baker e.a. 1999). Ook zijn lymfocyt-glucocorticoïdreceptoraantallen bij mensen met PTSS en mensen met een traumatische gebeurtenis zonder PTSS toegenomen, terwijl de dexamethasonsuppressietest alleen bij mensen met PTSS afgenomen lymfocyt-glucocorticoïdreceptoraantallen laat zien (zie onder anderen Yehuda e.a. 1995). Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat bij PTSS sprake is van een lage cortisolconcentratie, toegenomen respons op dexamethason en toegenomen aantallen glucocorticoïdreceptoren, hetgeen wijst op toegenomen negatieve feedback van de HPA-as. Bij chronische PTSS is er dus sprake van hypersensitiviteit van de HPA-as. De verschillende onderzoeken zijn gedaan bij mensen met chronische PTSS, met name bij oorlogsveteranen en seksueel misbruikte vrouwen. Onderzoek naar neuro-endocriene veranderingen kort na een traumatische gebeurtenis is schaars.

Neuroimaging Verder is bij PTSS onderzoek gedaan met behulp van neuroimaging, waarbij inzicht wordt verkregen in (functionele) neuroanatomische veranderingen. Onderscheid wordt gemaakt tussen structurele (Computed Tomography-scan (CT-scan) en Magnetic Resonance Imaging (MRI)) en functionele (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Photon Emission Tomography (PET) en functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)) veranderingen.

Bij PTSS zijn er structurele veranderingen, hetgeen blijkt uit MRI-onderzoek, waarbij het volume van de hippocampus is afgenomen (zie tabel 1). Het percentage volumeafname bij oorlogsveteranen varieert tussen 8 en 26, in met name de rechterhippocampus (Bremner e.a. 1995; Gurvits e.a. 1996). Het percentage volumeafname bij vrouwen die in de jeugd seksueel zijn misbruikt, varieert tussen 5 en 12, in met name de

linkerhippocampus (Bremner e.a. 1997b; Stein e.a. 1997). Het betreft onderzoek bij chronische PTSS, waarbij er sprake is van comorbiditeit, zoals depressie en alcoholmisbruik, hetgeen mede van invloed is op de volumereductie van de hippocampus.

Bij PTSS zijn er ook functionele veranderingen, hetgeen met name blijkt uit SPECT- en PET-onderzoek. Er is onderzoek gedaan zonder en met symptoomprovocatie, waarbij PTSS-symptomen worden geïnduceerd middels scripts, oorlogsgeluiden of visuele stimuli. Het onderzoek is vooral gedaan bij oorlogsveteranen en seksueel misbruikte vrouwen. In het algemeen kan worden gezegd dat functionele neuroanatomische veranderingen bestaan uit hyperperfusie van de (para)limbische regio's (Rauch e.a. 1997; Shin e.a. 1997; Liberzon e.a. 1999; Shin e.a. 1999) en visuele cortex (Shin e.a. 1997). Er is hypoperfusie van de nucleus caudatus (Lucey e.a. 1997) en prefrontale cortex (Lucey e.a. 1997; Bremner e.a. 1999a; Bremner e.a. 1999b; Levin e.a. 1999; Shin e.a. 1999; Zubieta e.a. 1999). Bij de functioneel neuroanatomische onderzoeken gaat het vaak om kleine aantallen, verschillende symptoomprovocatietechnieken en verschillende neuro-imagingtechnieken, waardoor resultaten moeilijk te generaliseren zijn.

CONCLUSIE EN BESPREKING

In de inleiding zijn drie vragen gesteld, namelijk (a) of er sprake is van neurobiologische kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van PTSS, (b) welke neurobiologische veranderingen door de traumatische gebeurtenis ontstaan en (c) of er als gevolg van chronische PTSS neurobiologische complicaties ontstaan. De vraag of er sprake is van neurobiologische kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van PTSS, geeft meer inzicht in predictoren. Een traumatische gebeurtenis leidt niet per definitie tot de ontwikkeling van PTSS. Uit prospectief onderzoek blijkt dat mensen die na een traumatische gebeurtenis PTSS ontwikkelen, kort na het trauma zowel een fysiologische

hyperrespons als een verlaagde cortisolconcentratie hebben (Shalev e.a. 1998). Een verlaagde cortisolconcentratie en een toegenomen psychofysiologische reactie lijken predictoren voor de ontwikkeling van PTSS (Yehuda e.a. 1998). Mogelijk geldt dit ook voor de afname van het hippocampusvolume (Gurvits e.a. 1996). Vanwege deze biologische gevoeligheid voor de ontwikkeling van PTSS spreekt Yehuda eerder van 'posttraumatic sensitization disorder' dan van 'posttraumatic stress disorder' (Yehuda 1997). Welke neurobiologische veranderingen door de traumatische gebeurtenis ontstaan, is uitgebreid besproken. Bij PTSS zijn er aanwijzingen voor disregulatie van het noradrenerge systeem, hypersensitiviteit van de HPA-as, verminderd hippocampusvolume, hyperperfusie van het limbische systeem en hypoperfusie van de prefrontale cortex. De vraag of als gevolg van (chronische) PTSS neurobiologische complicaties ontstaan, geeft meer inzicht in comorbiditeit. De volumereductie van de hippocampus bij chronische PTSS wordt mogelijk veroorzaakt door comorbiditeit, zoals depressie en alcoholmisbruik. Bij PTSS zijn naast neurobiologische veranderingen, ook psychosociale aspecten van belang. In dit artikel zijn de psychosociale aspecten buiten beschouwing gelaten.


Er moeten enkele kanttekeningen worden geplaatst bij de beschreven onderzoeken. Het neurobiologische onderzoek bij PTSS is met name bij chronische PTSS gedaan. Vragen naar neurobiologische kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van PTSS en neurobiologische veranderingen kort na een traumatische gebeurtenis zijn hierdoor onvoldoende te beantwoorden. Vaak is ook onvoldoende rekening gehouden met comorbiditeit, zoals depressie en alcoholmisbruik. De vraag is in hoeverre bij PTSS andere traumatische gebeurtenissen, zoals type-I-traumata (kortdurende traumatische gebeurtenissen), vergelijkbare veranderingen laten zien. Tot op heden is de literatuur nog relatief schaars. In de verschillende onderzoeken gaat het om kleine aantallen en zijn resultaten moeilijk te generalise-

ren, vanwege de verschillende onderzoeksmethoden.

Op basis van de beschreven neurobiologische veranderingen bij PTSS zijn drie veronderstellingen te doen over achterliggende neurobiologische mechanismen bij PTSS, waarbij angstconditionering, sensitisatie en extinctie een belangrijke rol spelen (Charney e.a. 1993). Ten eerste geeft een stressvolle situatie stimulatie van de productie van CRF en noradrenaline, waarbij CRF als neurotransmitter leidt tot activatie van de locus coeruleus, waardoor stimulatie van noradrenaline plaatsvindt (Aston-Jones e.a. 1994). Bij PTSS is er sprake van toegenomen angstconditionering, waarbij traumagerelateerde sensorische en/of cognitieve stimuli leiden tot angst, herbelevingen en hyperactivatie (Charney e.a. 1993). Ten tweede bestaat de hypothese dat de volumereductie van de hippocampus wordt veroorzaakt door de toxische werking van cortisol op de glucocorticoïdreceptoren van de hippocampus (McEwen e.a. 1992). Echter bij PTSS is de cortisolconcentratie juist verlaagd, hetgeen niet correspondeert met deze hypothese. Bij PTSS lijkt sprake van een HPA-paradox (Pitman 1997) door hypersensitiviteit van de HPA-as (Yehuda 1997; Yehuda 2000). De veronderstelling is dat bij stress hypersecretie van CRF voor overstimulatie zorgt in de locus coeruleus, waardoor autonome disregulatie optreedt (zie onder meer Charney e.a. 1993; Southwick e.a. 1993; Aston-Jones e.a. 1994). Bij PTSS is er sprake van toegenomen sensitisatie, waarbij zowel niet traumagerelateerde als traumagerelateerde stress leidt tot hyperactivatie (Charney e.a. 1993). Ten derde zijn er functioneel neuroanatomische veranderingen, blijkend uit hyperperfusie van het limbische systeem (amygdala) en hypoperfusie van de prefrontale cortex (Liberzon & Taylor 2000). De veronderstelling is dat bij PTSS neutrale of traumagerelateerde stimuli activatie geven van het limbische systeem, waarbij met name de amygdala wordt geactiveerd en de prefrontale cortex zijn extinctiefunctie onvoldoende uitvoert (zie onder meer Charney e.a. 1993;

Hamner e.a. 1999; Liberzon & Taylor 2000).

Inzichten in achterliggende neurobiologische mechanismen bij PTSS zijn van belang en hebben klinische implicaties. Ten eerste kan naast het klinisch interview ook aanvullend neurobiologisch onderzoek informatie geven bij het stellen van de diagnose PTSS (Pitman 1997). Ten tweede kan inzicht in neurobiologische kwetsbaarheid predictoren verschaffen die aangeven wie kort na een traumatische gebeurtenis een grote kans heeft om PTSS te ontwikkelen, zodat preventieve interventies vroegtijdig en specifiek bij risicofactoren inzetbaar zijn (Charney e.a. 1993; Yehuda 2000). Ten derde kan kennis over achterliggende neurobiologische mechanismen bij PTSS leiden tot specifieke farmacotherapie voor PTSS, die bijvoorbeeld aangrijpt op de disregulatie van het noradrenerge systeem en/of de hypersensitiviteit van de HPA-as (Charney e.a. 1993; Southwick e.a. 1999). Ten vierde zijn behandel-effecten van psychotherapie te meten met neurobiologisch onderzoek, waardoor inzicht is te krijgen in de invloed van psychotherapie op achterliggende neurobiologische mechanismen (Charney e.a. 1993). Momenteel richt het neurobiologisch onderzoek bij PTSS zich met name op neurobiologische kwetsbaarheid voor PTSS (Yehuda 2000) en op het meten van behandel-effecten met neurobiologische parameters (Shalev e.a. 1992; Levin e.a. 1999). In het Psychiatrisch Centrum van het AMC loopt binnen het Zorgprogramma Posttraumatische Stress-stoornissen een onderzoek naar het meten van behandel-effecten van PTSS met neurobiologische parameters.

 Met dank aan drs. E.P.M. van Meyel en drs. G. van der Werf voor hulp bij de tekstverwerking.

NOOT

1. De tabellen over psychofysiologie, endocrinologie en functionele neuro-imaging waren te uitgebreid voor publicatie, maar zijn op te vragen bij de eerste auteur.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Aston-Jones, G., Valentino, R.J., van Bockstaele, E.J., e.a. (1994). Locus coeruleus, stress, and PTSD: Neurobiological and clinical parallels. In M.M. Murburg (red.), *Catecholamine function in posttraumatic stress disorder* (pp. 17-62). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Baker, D.G., West, S.A., Nicholson, W.E., e.a. (1999). Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 585-588.
- Blanchard, E.B., Hickling, E.J., Buckley, T.C., e.a. (1996). Psychophysiology of posttraumatic stress disorder related to motor vehicle accidents: Replication and extension. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64, 742-751.
- 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., Licinio, J., Darnell, A., e.a. (1997a). Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154, 624-629.
- Bremner, J.D., Randall, P., Vermetten, E., e.a. (1997b). 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., Staib, L.H., Kaloupek, D., e.a. (1999a). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: A positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 45, 806-816.
- Bremner, J.D., Narayan, M., Staib, L.H., e.a. (1999b). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1787-1795.
- Casada, J.H., Amdur, R., Larsen, R., e.a. (1998). Psychophysiological responsiveness in posttraumatic stress disorder: Generalized hyperresponsiveness versus trauma specificity. *Biological Psychiatry*, 44, 1037-1044.
- 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.

- Cohen, H.C., Kotler, M., Matar, M.A., e.a. (1998). Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to a trauma-related reminder. *Biological Psychiatry*, 44, 1054-1059.
- Foa, E.B., Davidson, J.R.T., & Frances, A. (1999). The expert consensus guideline series. Treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (Suppl. 16), 1-76.
- Goenjian, A.K., Yehuda, R., Pynoos, R.S., e.a. (1996). Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 929-934.
- Gurvits, T.V., Shenton, M.E., Hokama, H., e.a. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 40, 1091-1099.
- Hamner, M.B., Lorberbaum, J.P., & George, M.S. (1999). Potential role of the anterior cingulate cortex in PTSD: Review and hypothesis. *Depression and Anxiety*, 9, 1-14.
- Kellner, M., Baker, D.G., & Yehuda, R. (1997). Salivary cortisol in Operation Desert Storm returnees. *Biological Psychiatry*, 42, 849-850.
- Kessler, R.C., Sonnegga, A., Bromet, E., e.a. (1995). Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1048-1060.
- Levin, P., Lazrove, S., van der Kolk, B., e.a. (1999). What psychological testing and neuroimaging tell us about the treatment of posttraumatic stress disorder by eye movement desensitization and reprocessing. *Journal of Anxiety Disorders*, 13, 159-172.
- Liberzon, I., Taylor, S.F., Amdur, R., e.a. (1999). Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biological Psychiatry*, 45, 817-826.
- Liberzon, I., & Taylor, S.F. (2000). Brain imaging studies of PTSD. In A.Y. Shalev, R. Yehuda & A.C. McFarlane (red.), *International handbook of human response to trauma* (pp. 285-297). New York: Kluwer Academic Press/Plenum.
- Lucey, J.V., Costa, D.C., Adshhead, G., e.a. (1997). Brain blood flow in anxiety disorders. *British Journal of Psychiatry*, 171, 346-350.
- McEwen, B.S., Gould, E.A., & Sakai, R.R. (1992). The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoid in relation to stress. *British Journal of Psychiatry*, 160 (Suppl. 1992), 18-23.
- McFall, M.E., Veith, R.C., & Murburg, M.M. (1992). Basal sympathoadrenal function in posttraumatic distress disorder. *Biological Psychiatry*, 31, 1050-1056.
- Myslobodsky, M.S., Glicksohn, J., Singer, J., e.a. (1995). Changes of brain anatomy in patients with posttraumatic stress disorder: A pilot magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 58, 259-264.
- Orr, S.P., Lasko, N.B., Metzger, L.J., e.a. (1997). Physiologic responses to non-startling tones in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 73, 103-107.
- Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S.P., e.a. (2000). Psychophysiological assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 47, 512-519.
- Pitman, R.K., & Orr, S.P. (1990). Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 27, 245-247.
- Pitman, R.K. (1997). Overview of biological themes in PTSD. In R. Yehuda & A.C. McFarlane (red.), *Psychobiology of posttraumatic stress disorder*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821 (pp. 1-9). New York: New York Academy of Sciences.
- Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., e.a. (1997). The functional neuroanatomy of anxiety: A study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biological Psychiatry*, 42, 446-452.
- Shalev, A.Y., Orr, S.P., & Pitman, R.K. (1992). Psychophysiological response during script-driven imagery as an outcome measure in posttraumatic stress-disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53, 324-326.
- Shalev, A.Y., Orr, S.P., & Pitman, R.K. (1993). Psychophysiological assessment of traumatic imagery in Israeli civilian patients with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 620-624.
- Shalev, A.Y., Sahar, T., Freedman, S., e.a. (1998). A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 55, 553-559.
- Shin, L.M., Kosslyn, S.M., McNally, R.J., e.a. (1997). Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 233-241.
- Shin, L.M., McNally, R.J., Kosslyn, S.M., e.a. (1999). Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation. *American Journal of Psychiatry*, 156, 575-584.
- Smith, M.A., Davidson, J., Ritchie, J.C., e.a. (1989). The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 26, 349-355.
- Southwick, S.M., Krystal, J.H., Morgan, A., e.a. (1993). Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 266-274.

- Southwick, S.M., Bremner, J.D., Rasmusson, A., e.a. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 46, 1192-1204.
- Stein, M.B., Koverola, C., Hanna, C., e.a. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, 27, 951-959.
- Yehuda, R., Boisoneau, D., Lowy, M.T., e.a. (1995). Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 583-593.
- Yehuda, R. (1997). Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. In R. Yehuda & A.C. McFarlane (red.), *Psychobiology of posttraumatic stress disorder. Annals of the New York Academy of Sciences*, 821 (pp. 57-75). New York: New York Academy of Sciences.
- Yehuda, R., McFarlane, A.C., & Shalev, A.Y. (1998). Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biological Psychiatry*, 44, 1305-1313.
- Yehuda, R. (2000). Cortisol alterations in PTSD. In A.Y. Shalev, R. Yehuda & A.C. McFarlane (red.), *International handbook of human response to trauma* (pp. 265-283). New York: Kluwer Academic Press/Plenum.
- Zigmond, M.J., Finlay, J.M., Sved, A.F., e.a. (1995). Neurochemical studies of central noradrenergic responses to acute and chronic stress. In M.J. Friedman, D.S. Charney, A.Y. Deutch (red.), *Neurobiological and clinical consequences of stress* (pp. 45-60). Philadelphia: Lippincott-Raven Press.
- Zubieta, J.-K., Chinitz, J.A., Lombardi, U., e.a. (1999). Medial frontal cortex involvement in PTSD symptoms: A SPECT study. *Journal of Psychiatry Research*, 33, 259-264.

AUTEURS

R.J.L. LINDAUER is AGIKO psychiatrie AMC/de Meren, en filosoof.

I.V.E. CARLIER was tot 1-11-2000 werkzaam als programmaleider Zorgprogramma Posttraumatische Stress-stoornissen bij de MFO psychiatrie AMC/de Meren en is momenteel werkzaam als directeur van de Stichting Verenigde Universitaire Huisartsopleidingen (SVUH).

B.P.R. GERSONS is hoogleraar psychiatrie, werkzaam bij AMC/de Meren.

Correspondentieadres: AMC, Psychiatrisch Centrum, Zorgprogramma Posttraumatische Stress-stoornissen, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam. Telefoon: (020) 5662312, fax: (020) 6919019.

E-mail: R.J.Lindauer@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-2-2001.

SUMMARY

Neurobiology of posttraumatic stress disorder: a literature study – R.J.L. Lindauer, I.V.E. Carlier, B.P.R. Gersons –

BACKGROUND Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a severe anxiety disorder following exposure to a traumatic stressor with symptom clusters including reexperiencing, avoidance and hyperarousal. Neurobiological research of PTSD demonstrates changes in psychophysiology, neuroendocrinology and (functional) neuroanatomy.

AIMS Examination of the three following questions: (a) Is there neurobiological vulnerability for development of PTSD? (b) Which neurobiological changes arise from trauma? (c) Do neurobiological complications arise from (chronic) PTSD?

METHOD Literature search in Medline (publications after 1989) and publications in books.

RESULTS PTSD is characterized by dysregulation of the noradrenergic system, hypersensitivity of the HPA-axis, decrease of hippocampus volume, hyperperfusion of the limbic system and hypoperfusion of the prefrontal cortex.

CONCLUSIONS (a) Disregulation of the noradrenergic system and hypersensitivity of the HPA-axis are possible neurobiological vulnerabilities for development of PTSD. (b) PTSD not only shows a physiological hyperresponse and decreased cortisol, but also hyperperfusion of the limbic system and hypoperfusion of the prefrontal cortex. (c) PTSD is complicated by comorbidity of depression and alcohol abuse, which also give reduction of hippocampus volume.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002)1, 19-27]

KEYWORDS neuroanatomy, neuroendocrinology, neuroimaging, posttraumatic stress disorder, psychophysiology