

Afwijkingen in de hypothalamus-hypofyse-bijnieras bij de posttraumatische stressstoornis

A. ALLAHBAKHSI, R.J.P. RIJNDERS

ACHTERGROND Bij een traumatische ervaring zal het organisme trachten om te gaan met de extreme stress en daarbij verdedigingsmechanismen mobiliseren. De hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) behoort tot de belangrijkste systemen die hierbij betrokken zijn. In de laatste decennia is op dit gebied in toenemende mate onderzoek gedaan bij groepen getraumatiseerden die respectievelijk wel en niet lijden aan een posttraumatische stressstoornis (PTSS).

DOEL Een overzicht presenteren van de resultaten van onderzoeken naar de veranderingen op het gebied van de HHB-as bij getraumatiseerden.

METHODE Literatuuronderzoek met behulp van Medline met als trefwoorden cortisol, hypothalamic-pituitary-adrenal axis en posttraumatic stress disorder; gevonden relevante verwijzingen zijn ook in het onderzoek betrokken.

RESULTATEN EN CONCLUSIE De disregulatie van het terugkoppelingssysteem van de HHB-as lijkt een belangrijke rol te spelen bij de PTSS. Anders dan bij patiënten met een depressieve stoornis, vertonen PTSS-patiënten gemiddeld een lagere cortisolsecretie in de vierentwintigursurine en een hypersuppressie van cortisol bij de dexamethasonsuppressietest. Traumatische ervaringen kunnen leiden tot een significante verhoging van het aantal glucocorticoidreceptoren. Echter, slechts getraumatiseerden met een PTSS vertonen een verhoogde sensitiviteit van de HHB-as.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 9, 631-638]

TREFWOORDEN cortisol, dexamethasonsuppressietest, hypothalamus-hypofyse-bijnieras, posttraumatische stressstoornis

Een posttraumatische stressstoornis (PTSS) kan ontstaan bij mensen die zijn blootgesteld aan een extreem stressvolle (traumatische) gebeurtenis. Slechts een minderheid van de getraumatiseerden ontwikkelt een PTSS (Kessler e.a. 1995; Hondius & Van Willigen 1992; Breslau e.a. 1998). Volgens classificatiecriteria van de DSM-IV (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, vierde versie) wordt gesproken van een PTSS indien een traumatische gebeurtenis leidt

tot het ontwikkelen van de volgende drie symptomen: voortdurende herbeleving van de traumatische gebeurtenis; aanhoudende vermijding van de prikkels die bij het trauma behoren; aanhoudende symptomen van een verhoogde prikkelbaarheid. Deze symptomen verwijzen naar ingrijpende veranderingen op biologisch, intrapsychisch en interpersoonlijk niveau. Op biologisch niveau zal een traumatische ervaring gepaard gaan met het vrijkomen van onder meer

catecholaminen, serotonine, endogene opioïden en hormonen van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as). Deze hormonen en neurotransmitters helpen het organisme de benodigde energie te mobiliseren voor een adequate omgang met stress. In een goed functionerend organisme veroorzaakt stress een snelle en adequate respons. Chronische stress doet de effectiviteit van de stressrespons veranderen (Axelrod & Reisine 1984).

Over de specifieke rol die de verschillende hormonen en neurotransmitters bij de stressrespons spelen is nog niet veel bekend. In het endocrinologische netwerk is sprake van een voortdurende onderlinge beïnvloeding en afstemming, waardoor geen actie op zichzelf staat. De interactie tussen catecholaminen (noradrenaline, adrenaline) en de hormonen van de HHB-as is niet geheel opgehelderd. Noradrenerge projectie vanuit de locus coeruleus naar andere delen van het centraal zenuwstelsel, in het bijzonder de neocortex en het limbische systeem, lijkt van belang. Noradrenaline speelt een rol in geheugenprocessen en in vecht- of vluchtgedrag. Het is bekend dat de stressoren die noradrenaline activeren de concentratie van *corticotropin-releasing hormone* (CRH) in de locus coeruleus verhogen.

Gedurende de laatste decennia is in toenemende mate de rol van cortisol bij de stressrespons onderzocht. Verschillende onderzoekers hebben bij PTSS-patiënten herhaaldelijk een verlaagde serumcortisolconcentratie gevonden. Dit lijkt het gevolg te zijn van een verandering op het niveau van de HHB-as, waarbij het toegenomen aantal glucocorticoïdreceptoren een essentiële rol speelt.

DE STRESSRESPONS VAN DE HYPOTHALAMUS-HYPOFYSE-BIJNIERAS

Bij stress komt in de hypothalamus CRH vrij. Hierbij speelt in de amygdala serotonine een essentiële rol. Dit werd aangetoond door injectie van dihydroxytryptamine in de amygdala van ratten (Feldman e.a. 1998). Dit leidt tot depletie

van serotonine en blokkade van de CRH-productie. Het CRH stimuleert de hypofysevoorkwab tot de uitscheiding van adrenocorticotroop hormoon (ACTH). Dit resulteert in de aanmaak van cortisol in de bijnierschors. De glucocorticoïden (cortisol) dienen om de vele metabole en neuronale defensieve reacties en immuunreacties die optreden bij stress te stoppen (McEwen e.a. 1986). Cortisol wordt daarom ook wel het antistresshormoon genoemd.

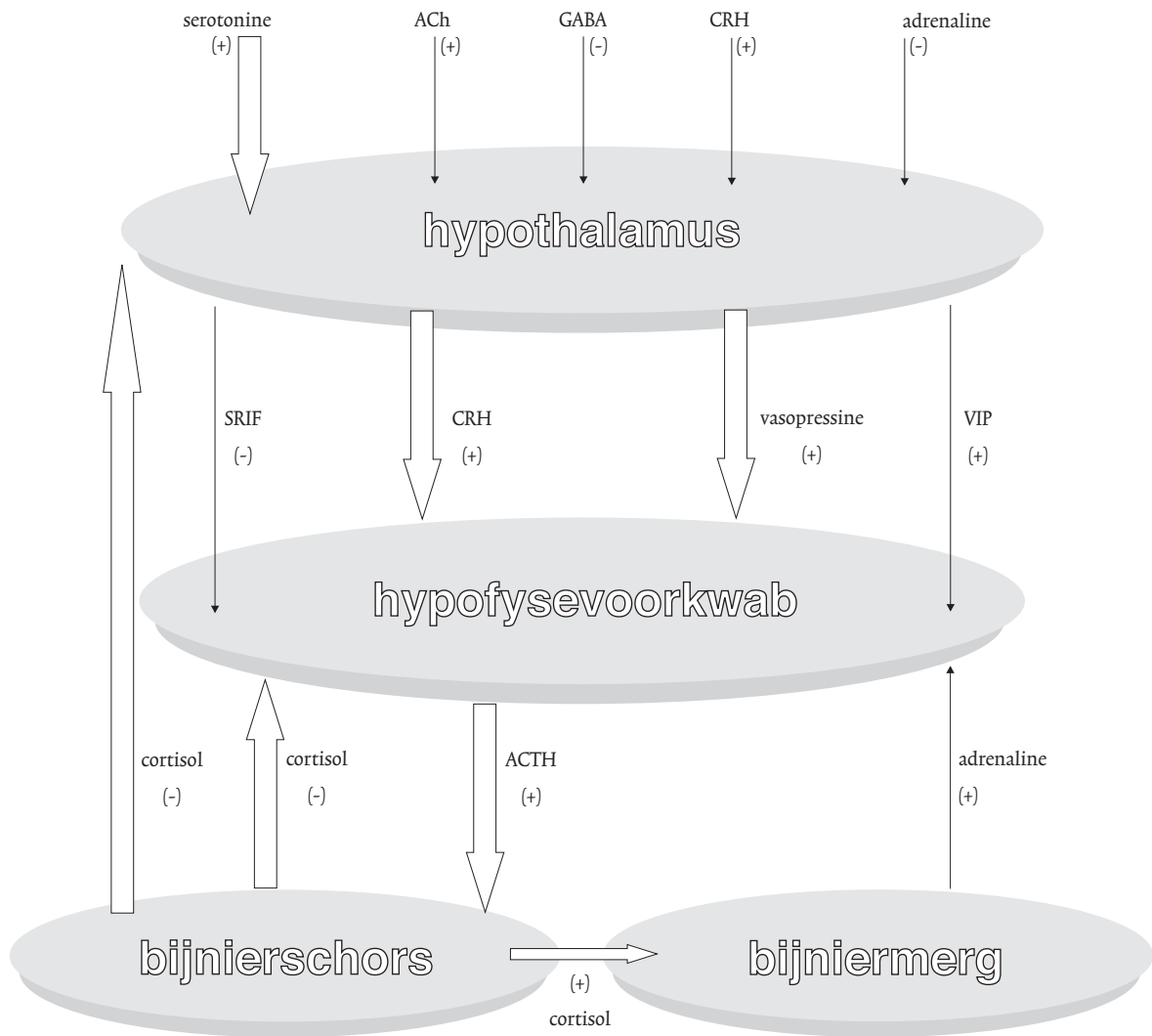
Deze defensieve reacties zijn belangrijk voor de kortetermijnrespons op stress, maar kunnen toxisch zijn als zij niet tijdig worden beëindigd. Zo wordt een langdurig verhoogde serumcortisolconcentratie geassocieerd met cognitieve stoornissen en verlies van neuronen (Wolkowitz e.a. 1990; Sapolsky e.a. 1985). In een onderzoek bij depressieve patiënten werd een negatieve correlatie tussen intellectuele functies en een langdurig verhoogde serumcortisolconcentratie gevonden (Van Londen e.a. 1998). Er zijn aanwijzingen voor schade aan de hippocampus door langdurig verhoogde serumcortisolconcentraties, die leidt tot een verminderde functie van het declaratieve geheugen (Elzinga 2000).

Een overproductie van glucocorticoïden wordt door een mechanisme van negatieve terugkoppeling onderdrukt. Hierbij wordt de uitscheiding van hormonen zoals CRH en ACTH geblokkeerd (zie figuur 1).

CORTISOL EN POSTTRAUMATISCHE STRESS-STOORNIS

Uit onderzoeken blijkt dat de serumcortisolconcentratie bij PTSS-patiënten lager is dan bij patiënten met een depressieve stoornis en dan bij controlepersonen. Zo werden opgenomen PTSS-patiënten vergeleken met manische, depressieve en schizofrene patiënten (van het paranoïde en ongedifferentieerde type). De gemiddelde cortisoluitscheiding in de vierentwintiguursurine bleek bij PTSS-patiënten $33,3 \pm 3,2$ µg per dag. Deze was gelijk aan de gemiddelde uitscheiding bij paranoïde schizofrene patiën-

FIGUUR 1 De invloed van verschillende hormonen en neurotransmitters op het terugkoppelingssysteem van de hypothalamus-hypofysebijnieras.



ACh = acetylcholine; GABA = gamma-aminobutyric acid; CRH = corticotropin-releasing hormone; SRIF = somatostatine; VIP = vasoactive intestinal peptide; ACTH = adrenocorticotroop hormoon. (+) = stimulatie; (-) = remming.

Het vrijkomen van ACTH uit de hypofysevoorkwab wordt gereguleerd door verschillende hormonen. De uit de hypothalamus vrijkomende CRH en vasopressine bereiken de hypofysevoorkwab via het portale systeem en stimuleren de secretie van ACTH. De secretie van CRH wordt geremd door adrenaline en GABA en gestimuleerd door serotonine, acetylcholine (ACh) en CRH zelf. Vasoactieve intestinale peptide (VIP), aanwezig in de hypothalamus, stimuleert ook de secretie van ACTH. Somatostatine (SRIF) remt de secretie van ACTH. ACTH stimuleert de synthese van cortisol door de bijnierschors. Cortisol zal door een negatieve terugkoppeling de secretie van ACTH en CRH remmen. De secretie van adrenaline uit het bijniermerg wordt gestimuleerd door cortisol. De catecholaminen werken positief in op de secretie van ACTH.

(Naar: Axelrod & Reisine 1984; Reichlin 1998.)

ten, maar significant lager dan die van de andere groepen (Mason e.a. 1986). Bij onderzoek van de cortisoluitscheiding bij klinische en ambulante PTSS-patiënten bleek dat de gemiddelde cortisoluitscheiding bij de PTSS-patiënten $40,9 \pm 12,3$ μg per dag was, significant lager dan bij controlepersonen ($62,8 \pm 22,2$ μg per dag). Tussen beide groepen PTSS-patiënten werd geen significant verschil gevonden. Evenmin werd een significant verschil gevonden in de cortisoluitscheiding in de vierentwintiguursurine van PTSS-patiënten met of zonder een comorbide (DSM-III-R-) depressie in engere zin (Yehuda e.a. 1990).

Uit onderzoek bij overlevenden van de holo-caust bleek dat de ernst van de traumagerelateerde symptomen negatief correleert met de hoogte van de serumcortisolconcentratie. In het bijzonder heeft deze correlatie voorspellende waarde voor de ernst van het PTSS-cluster 'vermijding' (Yehuda, Kahana, Binder-Brynes e.a. 1995). In onderzoek bij overlevenden van de aardbeving in Armenië (Goenjian e.a. 1996) correleerde juist de ernst van het PTSS-cluster 'herbeleving' met een lagere serumcortisolconcentratie in het speeksel. De patiënten met sterke 'herbeleving' vertoonden ook een grotere onderdrukking van cortisol bij de dexamethasonsuppressietest. Bij bepaling van de serumcortisolconcentratie bij verkrachte vrouwen die nog in de acute fase verkeerden, bleek dat deze bij vrouwen met een eerdere ervaring met verkrachting lager was dan bij vrouwen die voor het eerst werden verkracht.

GLUCOCORTICOÏDRECEPTOREN VAN DE LYMFOCYTEN EN DE POSTTRAUMATISCHE STRESS-STOORNIS

Cortisol kan zijn functie slechts uitoefenen als dit is gebonden aan glucocorticoïdreceptoren (GR's) in de cel. Het cortisol-GR-complex wordt vervolgens naar de celkern getransporteerd. Hierna treden genomische en metabole effecten op (McEwen e.a. 1986). De biochemische functie van GR's in lymfocyten en hersencellen vertonen sterke gelijkenis (Lowy 1989,1990). Gezien de uit-

voerbaarheid richten de onderzoeken zich daarom op lymfocyten-GR. De serumcortisolconcentratie toont een negatieve correlatie met het aantal GR's (Sapolsky e.a.1984; McEwen e.a. 1986; Schlechte e.a. 1982).

In verschillende onderzoeken bij patiënten met een depressieve stoornis is een verhoogde serumcortisolconcentratie in het bloed aangetoond. Bij langdurig verhoogde concentraties nemen het aantal GR's en de receptorgevoeligheid voor cortisol in de hippocampus af (zie hiervoor ook het overzichtsartikel van Visser e.a. 1999). Yehuda e.a. (1991) demonstreerden een hoger aantal lymfocyten-GR's bij PTSS-patiënten in vergelijking met normale controlepersonen. Bij PTSS-patiënten bleken de aantallen GR's 's ochtends en 's middags respectievelijk 63 en 26 procent hoger dan bij de controlepersonen. Een andere interessante bevinding was de sterke positieve correlatie tussen het aantal ochtend-GR's en de ernst van PTSS-symptomen. In een ander onderzoek (Yehuda, Boisoeneau, Mason & Giller 1993) werd bij PTSS-patiënten de relatie tussen het aantal lymfocyten-GR's en de uitscheiding van cortisol in de vierentwintiguursurine bepaald en vergeleken met die bij depressieve patiënten, paniekstoornispatiënten, manische en schizofrene patiënten. In de vierentwintiguursurine van PTSS-patiënten bevond zich een significant hoger aantal GR's per lymfocyt (9075 ± 1437) en was er een lagere cortisoluitscheiding ($38,6 \pm 5,6$ μg) dan bij de andere patiënten. Patiënten met een depressieve stoornis hebben daarentegen het laagste aantal GR's per lymfocyt (2677 ± 386) en gemiddeld juist de hoogste cortisoluitscheiding ($84,3 \pm 9,6$ μg) in de vierentwintiguursurine. Manische patiënten vertonen een tendens tot zowel een verhoogd aantal GR's per lymfocyt (6513 ± 578) als een verhoogde cortisoluitscheiding ($81,5 \pm 14,4$ μg). De auteurs speculeerden dat het hier handelt om een (stemmings)faseafhankelijke bevinding.

SENSITIVITEIT VAN DE HHB-AS EN DE POSTTRAUMATISCHE STRESS-STOORNIS

Net als bij onderzoek naar de depressieve stoornis is bij het onderzoek naar de PTSS de dexamethasonsuppressietest (DST) gebruikt om de sensitiviteit van de negatieve terugkoppeling van de HHB-as te bepalen. Dexamethason is een synthetisch glucocorticoïd dat door binding aan de GR's het negatieve terugkoppelingseffect van cortisol op de HHB-as nabootst. Bij de DST wordt bepaald in welke mate dexamethason tot onderdrukking van de cortisolproductie (cortisolsuppressie) leidt. Een aantal onderzoeken met de DST beschrijft non-suppressie ten gevolge van dexamethasontoeediening bij PTSS-patiënten die gelijktijdig lijden aan een depressieve stoornis (Kudler e.a. 1987; Halbreich e.a. 1989). Bij vergelijking van controlepersonen met PTSS-patiënten na toediening van een lage dosis (0,5 mg) dexamethason, werd bij de laatste groep een sterkere onderdrukking van de cortisolproductie gevonden (9 en 17 uur na inname waren de waarden bij PTSS-patiënten respectievelijk $1,8 \pm 1,5$ µg/dl en $1,9 \pm 1,4$ µg/dl; bij de controlepersonen respectievelijk $4,8 \pm 2,9$ µg/dl en $4,5 \pm 2,3$ µg/dl). De aanwezigheid van een comorbide depressie in engere zin bleek bij de PTSS-patiënten geen significant verschil in de cortisolsuppressie op te leveren. De auteurs stelden dat een verhoogde onderdrukking van cortisol op dexamethason bij PTSS-patiënten is geassocieerd met het verhoogde aantal lymfocyten-GR's (Yehuda, Southwick, Krystal e.a. 1993). Deze bevindingen werden bevestigd in een onderzoek waarin de cortisolproductie werd geblokkeerd door toediening van metyrapon (Yehuda, Levengood, Schmeidler e.a. 1996). Metyrapon remt 11-β-hydroxylase, waardoor de omzetting van 11-deoxycortisol in cortisol wordt geblokkeerd (Roozendaal e.a. 1996). Bij PTSS-patiënten bleek toediening van metyrapon te resulteren in een significant sterkere verhoging van de ACTH-serumconcentratie in vergelijking met normale controlepersonen. Deze bevinding ondersteunt de hypothese van een

versterkte negatieve feedback bij PTSS-patiënten.

In een onderzoek met de DST (Yehuda, Boissoneau & Lowy 1995) werd de sensitiviteit van de HHB-as bij een controlegroep en bij 2 groepen Vietnam-veteranen die respectievelijk wel en niet leden aan een PTSS vergeleken. Het aantal lymfocyten-GR's van de veteranen was significant hoger dan bij de controlegroep. Onafhankelijk van de diagnose bleek het aantal lymfocyten-GR's bij de veteranen geen significant verschil te vertonen. Na toediening van lage doses dexamethason bleken slechts de veteranen met een PTSS een cortisolhypersuppressie te vertonen. De ernst van de PTSS was geassocieerd met de mate van suppressie van cortisol. De DST-respons bij non-PTSS-veteranen was niet significant verschillend van de respons bij de controlegroep. Alleen de PTSS-veteranen reageerden op het dexamethason met een significante vermindering van het aantal GR's. De auteurs opperden dat het verhoogde aantal GR's mogelijk wijst op een relatief permanente verandering van de HHB-as als reactie op een traumatische gebeurtenis. De bevinding dat non-PTSS-veteranen ten opzichte van normale controlepersonen een significant hoger aantal GR's hadden, is hiermee in overeenstemming.

Het is de vraag of de sensitiviteit van de HHB-as ook bepaald wordt door premorbide factoren, zoals vroegere traumatische of stressvolle ervaringen. Heim e.a. (1997) postuleerden dat traumatische ervaringen in de vroege ontwikkeling leiden tot een blijvende biologische kwetsbaarheid. Zij toonden bij ratten permanente biologische veranderingen aan na vroegtijdige blootstelling aan stress. Bij deze ratten werd in de hippocampus een GR-up-regulatie gevonden. Verder werd een verhoogde ACTH-respons, een verhoogde CRH-concentratie in hersenvocht, evenals een versterkte HHB-as-onderdrukking als reactie op dexamethason gevonden.

CONCLUSIE

Als reactie op stress mobiliseert het organisme biologische systemen voor vecht- of vluchtgedrag. Indien deze biologische reacties niet tijdig door cortisol worden beëindigd, veroorzaken ze op lange termijn schade aan het organisme. Een minderheid van getraumatiseerden ontwikkelt een posttraumatische stressstoornis, die wordt gekenmerkt door ingrijpende veranderingen op biologisch, intrapsychisch en interpersoonlijk niveau. De onderzoeksresultaten over de relatie tussen de afwijkingen in de HHB-as en PTSS zijn niet altijd eenduidig. Er bestaat nog geen communis opinio over de oorzaken van de afwijkingen in de HHB-as bij PTSS-patiënten. Evenmin is het duidelijk of er een causale relatie bestaat tussen de verschillende klinische symptoomclusters van de PTSS en de gevoeligheid van de HHB-as. Op biologisch niveau zijn er interessante verschillen en overeenkomsten aangetoond bij getraumatiseerden die respectievelijk wel en niet een PTSS ontwikkelden.

Een afwijking van de HHB-as wordt gevonden bij meerdere psychiatrische ziektebeelden. Bij de depressieve stoornis vindt men een langdurig verhoogde serumcortisolconcentratie, met als gevolg een afname van het aantal glucocorticoïdreceptoren (GR's) en een verminderde receptorgevoeligheid voor cortisol in de hippocampus, de zogenaamde down-regulatie. Hierdoor neemt de gevoeligheid van het negatieve terugkoppelingsmechanisme van de HHB-as af. Getraumatiseerden met een PTSS vertonen juist een lage serumcortisolconcentratie. Deze gaat gepaard met een verhoogd aantal GR's in de hippocampus. Beide stoornissen gaan gepaard met forse stress. Echter, bij de PTSS-patiënt wordt een toename van het aantal en de gevoeligheid van de GR's gevonden (de zogenaamde up-regulatie), bij de depressieve stoornis een down-regulatie. Er kan slechts worden gehypothetiseerd over dit verschil. Misschien dat deze evenwichtsverschillen deels kunnen worden verklaard uit de initiële

massale aanmaak van cortisol in geval van een traumatische ervaring. Het terugkoppelingsmechanisme dat de serumcortisolconcentratie reguleert, schiet dan tekort. Hierbij ontstaat de situatie dat cortisol zelf als toxisch agens werkt. Vermindering van de toxisch verhoogde serumcortisolconcentratie kan dan nog slechts worden bereikt door een sterke toename van het aantal GR's in de hippocampus. Deze evenwichtsverschuiving krijgt vervolgens een permanent karakter. Bij de PTSS-patiënt zal in geval van een hernieuwde acute stress de serumcortisolconcentratie in het bloed snel stijgen. De aanwezigheid van een hoger aantal GR's leidt dan hypothetisch tot een massaler aanbod van cortisol GR-complex aan de celkern. Het resultaat is dan een sterkere onderdrukking van de cortisolproductie (Yehuda, Southwick, Krystal e.a. 1993). Dit mechanisme van de versterkte negatieve terugkoppeling kan de lagere basale serumcortisolconcentratie bij PTSS-patiënten verklaren.

Om deze hypothese te bevestigen zijn interventieonderzoeken nodig die zich richten op beïnvloeding van de peritraumatische biologische status. Bij recent getraumatiseerden (in termen van uren) zou men de acute, toxisch hoge serumcortisolconcentratie medicamenteus kunnen verlagen om na te gaan of dit leidt tot behoud van het normale evenwicht in de HHB-as en vermindering van de kans op het ontwikkelen van een PTSS.

Het is onduidelijk waarom er bij getraumatiseerden zonder PTSS – in vergelijking met normale controles – geen significante verschillen worden aangetoond in de serumcortisolconcentratie, maar wel in het aantal GR's. Er is een relatie gevonden tussen een traumatische ervaring en het verhoogde aantal GR's, onafhankelijk van het wel of niet ontwikkelen van een PTSS (Yehuda, Boisoeneau & Lowy 1995). Dit zou kunnen betekenen dat door bloedonderzoek een biologische afdruk van een doorstane traumatische ervaring is aan te tonen. Een verhoogd aantal GR's kan echter niet alleen de hypersuppressie van cortisol verklaren, aangezien deze hypersup-

pressie bij getraumatiseerden zonder PTSS niet aanwezig is. Mogelijk spelen andere mechanismen een rol. Er zijn aanwijzingen dat een pre-morbide biologische kwetsbaarheid (onder meer door vroegere traumata) een bepalende rol speelt. Prospectieve onderzoeken bij individuen bij wie het ontwikkelen van een PTSS wordt verwacht (bijvoorbeeld militairen die deelnemen aan internationale missies) kunnen wellicht een dergelijke kwetsbaarheid verduidelijken.

LITERATUUR

- Axelrod, J., & Reisine, T.D. (1984). Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 224, 242-459.
- Breslau, N., Kessler, R.C., Chilcoat, H.D., e.a. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of General Psychiatry*, 55, 626-632.
- Elzinga, B.M. (2000). De rol van cortisol bij stressgerelateerde geheugenstoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 773-777.
- Feldman, S., Newman, M.E., Gur, E., e.a. (1998). Role of serotonin in the amygdala in hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses. *Neuroreport*, 9, 2007-2009.
- 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.
- Halbreich, U., Olympia, J., Carson, S., e.a. (1989). Hypothalamo-pituitary-adrenal-activity in endogenously depressed post-traumatic stress disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, 14, 365-370.
- Heim, C., Owens, M.J., Plotsky, e.a. (1997). Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 33, 185-192.
- Hondius, A.J.K., & van Willigen, L.H.M. (1992). Vluchtelingen en gezondheid: empirisch onderzoek. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- 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.
- Kudler, H., Davidson, J., Meador, K., e.a. (1987). The DST and post-traumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 144, 1068-1071.
- 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.
- Lowy, M.T. (1989). Quantification of type I and II adrenal steroid receptor in neuronal, lymphoid and pituitary tissues. *Brain Research*, 503, 191-197.
- Lowy, M.T. (1990). Reserpine-induced decrease in type I and II glucocorticosteroid receptors in neuronal and lymphoid tissue of adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology*, 51, 190-196.
- Mason J.W., Giller, E.L., Kosten, T.R., e.a. (1986). Urinary free-cortisol level in posttraumatic stress disorder patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 174, 145-159.
- McEwen, B.S., De Kloet, E.R., & Rostene, W. (1986). Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiological Reviews*, 66, 1121-1188.
- Reichlin, S. (1998). Neuroendocrinology. In J.D. Wilson, e.a. (red.), *Williams textbook of endocrinology*, 9th edition (pp. 206-208). Philadelphia: Saunders.
- Resnick, H.S., Yehuda, R., & Pitman, R.K. (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1675-1677.
- Roosendaal, B., Bohus, B., & McGaugh, J.C. (1996). Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: effects on emotion and memory. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 681-693.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., & McEwen, B.S. (1984). Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. *Endocrinology*, 114, 286-292.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., & McEwen, B.S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number; implications for aging. *Journal of Neuroscience*, 5, 1222-1227.
- Schlechte, J.A., Ginsberg, B.H., & Sherman, B.M. (1982). Regulation of the glucocorticoid receptor in human lymphocytes. *Journal of Steroid Biochemistry*, 16, 69-74.
- 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*, 41, 587-596.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Weingartner, H., e.a. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1297-1303.
- Yehuda, R., Boisoeneau, D., & Lowy, M.T. (1995). Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexametason administration in combat vete-

- rans with and without posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 583-593.
- Yehuda, R., Boissoneau, D., Mason, J.W., e.a. (1993). Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety and psychotic disorder. *Biological Psychiatry*, 34, 18-25.
- Yehuda, R., Kahana, B., Binder-Brynes, K., e.a. (1995). Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 982-986.
- Yehuda, R., Levengood, R.A., Schmeidler J., e.a. (1996). Increased pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 1-16.
- Yehuda, R., Lowy, M.T., Southwick, S.M., e.a. (1991). Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 148, 499-504.
- Yehuda, R., Southwick, S.M., Krystal, J.H., e.a. (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 83-86.
- Yehuda, R., Southwick, S.M., Nussbaum, G., e.a. (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 178, 366-369.

AUTEURS

A. ALLAHBAKHSHI is arts-assistent in opleiding tot psychiater bij het Haags-Leids opleidingsconsortium, werkzaam bij Parnassia/GGZ Delfland.

R.J.P. RIJNDERS is psychiater, verbonden aan De Vonk/Centrum '45.

Correspondentieadres: De Vonk/Centrum '45, kliniek voor behandeling van getraumatiseerde vluchtelingen en asielzoekers, Westeinde 94, 2211 XS Noordwijkerhout.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-2-2001.

SUMMARY

Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder – A. Allahbakhshi, R.J.P. Rijnders –

BACKGROUND While enduring a traumatic experience an organism will try to mobilize defense mechanisms in order to deal with the extreme stress. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis) is known to be one of the most important systems involved. In the last decades much research was done regarding these mechanisms in groups of traumatized people respectively with and without a posttraumatic stress disorder (PTSD).

AIM To review the results of research on the HPA-axis alterations in traumatized persons.

METHOD Reviewing literature by means of Medline search using the keywords cortisol, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and posttraumatic stress disorder; also using relevant cross-references.

RESULTS AND CONCLUSION The dysregulation of the HPA-axis appears to be crucial in the PTSD. Contrary to patients with a depressive disorder, PTSD subjects exhibit a lower mean baseline 24-hour urinary cortisol excretion. They also have a hypersuppression following the dexamethasone suppression test. Traumatic events appear to be related to an elevated number of glucocorticoid receptors. However, only traumatized subjects with PTSD show a hypersensitivity of the HPA-axis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 9, 631-638]

KEYWORDS cortisol, dexamethasone suppression test, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, posttraumatic stress disorder