

Stress: neurobiologisch perspectief

E. R. DE KLOET

ACHTERGROND Stress is essentieel voor gezondheid, maar de vatbaarheid voor psychiatrische stoornissen wordt verhoogd wanneer hantering van een chronische stressor faalt.

METHODE Literatuuronderzoek naar de rol van het hypothalamus-hypofyse-bijnier (HHB)-systeem in de neurobiologische mechanismen van stress. Corticotropine-releasing hormoon (CRH), vasopressine, adrenocorticotropine (ACTH) en β -endorfine zijn van groot belang in de stressreactie; in dit artikel wordt de cortisolwerking in de hersenen behandeld.

RESULTATEN Cortisolafgifte door de bijnierschors gebeurt pulsgewijs 1 x per uur en op ieder moment na blootstelling aan een stressor. Cortisolwerking komt tot stand via binding aan twee typen receptoreiwitten die gen transcriptie beïnvloeden: de mineralocorticoïdreceptor (MR) en de glucocorticoïdreceptor (GR). De MR en de GR komen vooral voor in hippocampus, amygdala en prefrontale cortex; hersenstructuren voor emotie en cognitie. Beide receptoren zijn van belang voor energiemetabolisme en regelen dagelijkse en slaapverwante gebeurtenissen. Bij stress bepaalt de MR, in samenwerking met andere signalen, de verdediging tegen de stressor, terwijl de GR van belang is bij herstel, verwerking van de stressor en opslag van de ervaring in het geheugen.

CONCLUSIE Verhoogde kwetsbaarheid voor stressgerelateerde psychiatrische stoornissen ontstaat wanneer de MR-activerende en GR-onderdrukkende componenten van de stressreactie uit balans raken. Deze balans is afhankelijk van het vermogen de stressor te hanteren, dat op zijn beurt weer afhankelijk is van genetische factoren in wisselwerking met de uitkomst van de verwerking van eerdere stressvolle ervaringen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 541-550]

TREFWOORDEN corticosteroiden, depressie, gedrag, hersenen, stress

Elk organisme streeft naar een toestand van dynamisch evenwicht of homeostase. Deze evenwichtstoestand wordt voortdurend bedreigd door allerlei stimuli van binnen of buiten het lichaam, van fysieke of psychische aard, werkelijk of ingebeeld. De stimulus is een 'stressor' (veelal kortweg 'stress' genoemd) en het resultaat is de 'stressreactie': het spectrum van fysiologische aanpassingen en gedragsaanpassingen nodig om homeostase te herstellen. De man in de straat heeft natuurlijk geen boodschap aan deze keurige definities; die is soms 'ziek van stress' en iedereen begrijpt wat hij bedoelt. In de loop van dit verhaal zal echter duidelij-

lijk worden dat stress een essentiële levensvoorwaarde is, de 'spice of life' volgens Hans Selye, die het stressconcept ruim 70 jaar geleden ontwikkelde. Te veel of te weinig stress, daar draait het om bij ziekte.

Het is nu algemeen aanvaard dat de sterkste stressreacties psychisch van aard zijn en worden opgewekt door een falende stresshantering, meestal veroorzaakt door gebrek aan relevante informatie, niet weten wat te doen en een onzeker voorgevoel dat de zaken slechter zullen gaan. Maar stressreacties zijn er om de homeostase te herstellen.

Het klassieke begrip van homeostase betrof onder andere handhaving van de glucoseconcentratie en de natrium-kaliumbalans binnen zeer nauwe fysiologische grenzen. Gedragsaanpassingen gaan echter gepaard met veranderingen in de hersenen. Dit vermogen om de homeostase te herstellen door verandering in structuur en functie (plasticiteit) van de hersenen wordt ook wel *allostase* genoemd. Maar ook voor allostase geldt dat het organisme het meest gebaat is bij een snelle in- en uitschakeling van de stressrespons die allostase bewerkstelligt. Indien de stressrespons buitensporig of te langdurig is, of ontoereikend, dan is de prijs van allostase te hoog. De slijtage, ook wel *wear and tear* of allostatische last genoemd, leidt dan tot vatbaarheid voor ziekte (McEwen 2007).

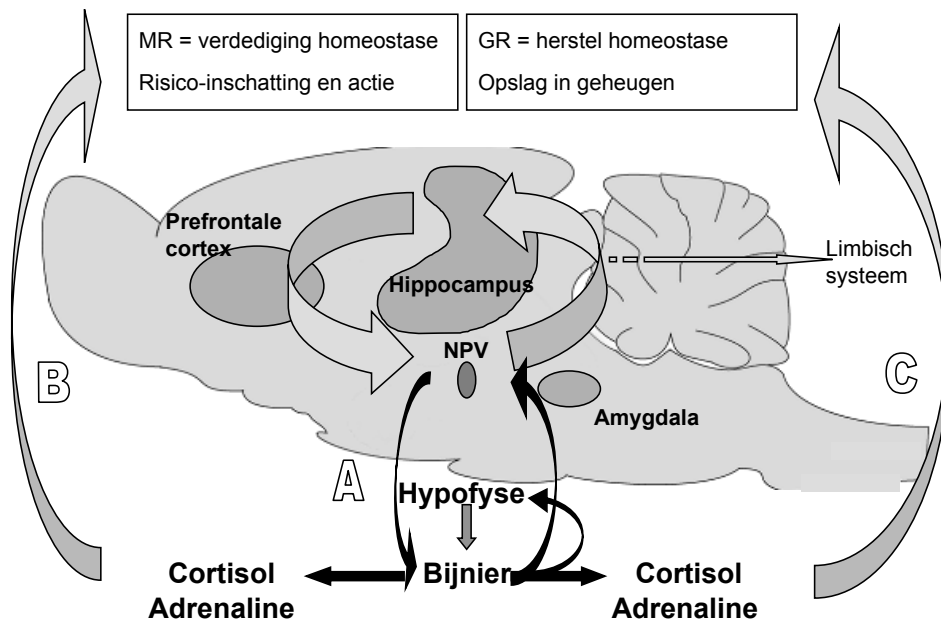
In dit artikel bespreek ik de betekenis van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) en het bijnierschorshormoon cortisol voor het ontstaan van stressgerelateerde psychiatrische stoornissen.

HYPOTHALAMUS-HYPOFYSE-BIJNIERAS

Adrenaline en cortisol uit de bijnier zijn van oudsher bekend als de hormonen die de fysiologische reactie op stressoren aansturen. Adrenaline in seconden afgegeven door het bijniermerg en het sympathisch zenuwstelsel coördineren orgaanfunctie in de alarm- of opwindingsfase. Dit is de situatie waarin de haren te berge rijzen, men verstijfd is van angst, of het hart in de keel bonst. Afgifte van cortisol (mens) of corticosteron (rat, muis) kost enkele minuten, het hormoon werkt langzamer en zorgt ervoor dat de initiële stressreactie door onder andere adrenaline niet te ver doorschiet en zelf schadelijk wordt.

De afgifte van cortisol en adrenaline wordt aangestuurd vanuit de parvocellulaire neuronen van de nucleus paraventricularis in de hypothalamus (NPV) (figuur 1). Deze zenuwcellen maken een groot aantal kleine eiwitten, neuropeptiden, die via zenuwuitlopers zowel in de hersenen als

FIGUUR 1 Hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as)



De bijnier produceert bij stress adrenaline (bijniermerg) en onder andere cortisol (bijnierschors). De cortisolafgifte wordt aangestuurd vanuit de nucleus paraventricularis (NPV) en de hypofyse. Cortisol koppelt terug op hypofyse en NPV, maar ook op het limbische systeem, een circuit met o.a. de amygdala, de prefrontale cortex en de hippocampus. In het limbische systeem komt de mineralocorticoidreceptor (MR) voor tezamen met de glucocorticoidreceptor (GR), die overal tot expressie komt. Beide receptoren zijn van belang voor respectievelijk verdediging en herstel van homeostase. A: hypothalamus-hypofyse-bijnieras; B: werking van cortisol via MR; C: werking van cortisol via GR.

naar de portaalvaten in de hypofysesteel gedirigeerd worden. De dirigent van het stresssysteem is het corticotropinevrijmakend hormoon (CRH), dat gepotentieerd door onder andere vasopressine de stressreactie op gang brengt. Na toediening van CRH in de cerebroventriculaire vloeistof van de rat worden alle fysiologische kenmerken en gedragskenmerken van de stressreactie opgeroepen.

De CRH-neuronen in de NPV innervieren vele verschillende hersendelen en het neuropeptide wordt bovendien nog aangemaakt in de amygdala, een hersenkern waar emotionele reacties en angst worden opgewekt. CRH organiseert de sympathische respons en de afgifte van adrenaline. CRH stimuleert via het portaalvatensysteem de hypofysevoorkwab in de aanmaak en de afgifte van een pro-opiomelanocortine (POMC)-voorlopereiwit. Daaruit worden endorfines (lichaamseigen opioïden) en ook adrenocorticotroop hormoon (ACTH) gemaakt; dat laatste zet de cortisolafgifte uit de bijnierschors aan. POMC wordt ook elders aangemaakt in het lichaam. Een prominente synthesplaats van POMC wordt gevormd door een paar honderd zenuwcellen in de nucleus arcuatus. Van daaruit ontspringen lange projecties die de gehele hersenen van POMC-peptiden voorzien (Herman e.a. 2003).

De CRH-producerende neuronenvan diverse hersengebieden informatie. Zo zijn er noradrenerge en adrenerge projecties vanuit de hersenstam die de afgifte van CRH kunnen stimuleren. Ook vanuit de amygdala wordt hypothalamisch CRH gestimuleerd, terwijl vanuit de prefrontale cortex en de hippocampus via diverse schakelstations een remmende invloed op CRH-afgifte wordt uitgeoefend. Amygdala, hippocampus en prefrontale cortex communiceren ook met elkaar via excitatoire en inhibitoire neurotransmitters, een communicatienetwerk dat ook wel het limbisch systeem wordt genoemd. Daarin verwerken we onze ervaringen, ontstaan verwachtingen en maken we gedragskeuzes (figuur 1). Hoewel het limbische circuit als één geheel werkt, is het aannemelijk dat de emotionele fase wordt gereguleerd vanuit de amygdala. De planning en

de organisatie van dit gedrag vinden plaats in bepaalde delen van de cortex en ook weer in de limbische structuren. De hippocampus is het hersendeel waar de ervaring gemarkeerd wordt in tijd, ruimte en context. Die hersengebieden zijn bij uitstek doelwit (*target*) van de werking van corticosteroiden (De Kloet e.a. 2005).

HNB-SYSTEEM: IMPLICATIES VOOR DE PSYCHIATRIE

Het HNB-systeem werkt op twee manieren. Ten eerste worden de hormonen pulsgewijs ongeveer 1 maal per uur afgegeven. Het gaat om een snelle cortisol/corticosteronpuls, die na ongeveer 20 minuten weer weg is. Bij een gezond individu wordt de pulsamplitude groter tegen de tijd dat de dagelijkse activiteiten beginnen. Bij veroudering en ziekte worden de pulsamplitudes groter en wordt het patroon variabel. Men denkt dat deze zogenaamde frequentiecodering (*frequency encoding*), mits goed en regelmatig afgesteld, het functioneren van cellen en weefsel synchroniseert en coördineert gedurende dagelijkse en slaapverwante gebeurtenissen (Lightman e.a. 2008).

Gesuperponeerd op dit patroon komt de stressgeïnduceerde HNB-respons, die uiteraard op ieder tijdstip kan toeslaan en waarbij de stressreactie dient om aanpassing aan de stressor te bevorderen. Een stressor leidt binnen enkele minuten tot piekniveaus van ACTH; de maximale cortisolspiegels worden na 15-30 minuten bereikt, afhankelijk van het vermogen de stressor te hanteren. Ook is gebleken dat bij de puls, in de opgaande fase de cortisolreactie veel groter is dan in de neergaande en tussenliggende resistente periode.

De implicaties van deze dynamiek dringen door in het veld van de psychiatrie. Men realiseert zich dat de plasmacortisolspiegels een maat zijn voor bijnierfunctie en dat de vrije hormoonfractie beschikbaar is voor de receptor. Voorts krijgt de meting van cortisol pas betekenis wanneer men in HNB-patronen denkt, o.a. door een tijdcurve van de hormoonrespons te maken. Dat geldt zowel voor het basale pulsatiele patroon en de dynamiek

van de stressrespons als voor een farmacologische provocatietest zoals de dexamethason-CRH-test (Ising e.a. 2005).

Dexamethason Het synthetische glucocorticoïd dexamethason ontleent zijn sterke werking aan de hoge affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor, de lange halfwaardetijd en het ontbreken van binding aan het transporteiwit transcortine in het bloed, waardoor er veel vrij beschikbaar steroid aanwezig is. In de gebruikte doseringen voor provocatietests (dexamethasonsuppressietest of dexamethason-CRH-test) grijpt dexamethason voornamelijk aan op de hypofysevoorkwab. Daarnaast is dexamethason geen puur glucocorticoïd; het bindt ook aan de mineralocorticoïdreceptor, zij het in mindere mate. Dexamethason is een substraat voor het multidrugresistentie-eiwit P-glycoproteïne in de bloed-hersenbarrière, dat het hormoon weer uit de hersenen pompt. Dexamethason onderdrukt via de H₁H₁-as cortisolafgifte, waardoor de hersenen na verloop geen cortisol meer bevatten, terwijl het synthetische steroid zelf moeilijk in de hersenen doordringt.

CORTISOLWERKING

Cortisol is ontstekingsremmend en immuun-suppressief en werkt op het energiemetabolisme. Een andere essentiële werking van cortisol is de terugkoppeling op hersenen en hypofyse om de stressgeïnduceerde productie en afgifte van CRH en ACTH weer te onderdrukken. Dit noemt men negatieve terugkoppeling; dit kunnen uiteraard vervelende bijwerkingen zijn.

Men onderscheidt wel *permissieve* versus *regulerende* werking van cortisol. Permissieve werking wil zeggen dat de aanwezigheid van cortisol de werking van stresssignalen, zoals van excitatoire neuropeptiden, transmitters en hormonen bevordert. Permissieve werking is van belang bij het energiemetabolisme, waarbij cortisol tezamen met andere signalen energie mobiliseert in geval van nood, en weer opslaat in voorbereiding op de

toekomst. Permissieve werking vindt ook in de hersenen plaats bij emotionele reacties. Een belangrijk substraat hiervoor is de amygdala, waar cortisol tijdens stress de aanmaak van CRH stimuleert in tegenstelling tot de onderdrukking van CRH die in de hypothalamus plaatsvindt (Van der Laan & Meijer 2008).

Cortisol zorgt er ook voor dat de primaire reacties op stress in toom worden gehouden. Ter illustratie: weefselbeschadiging leidt tot ontstekingsreacties, infecties tot afweerreacties, psychologische dreiging tot neurochemische reacties. Cortisol zorgt er dus voor dat deze essentiële verdedigingsreacties niet hun doel voorbijschieten en zélf schadelijk worden. Of zoals Marius Tausk het formuleerde: 'Cortisol beperkt de waterschade aangericht door de brandweer'. Dit principe ligt ten grondslag aan de sterke immunosuppressieve en ontstekingsremmende werking van het hormoon. Ook het belabberde gevoel van ziek-zijn, veroorzaakt door overmatige werking van cytokines, wordt onderdrukt door cortisol. Bij depressie werkt cortisol te sterk, en bij posttraumatisch stresssyndroom te zwak (Sapolsky e.a. 2000), hetgeen de vele somatische verschijnselen bij deze ziekten kan verklaren.

Cortisol dringt door in de hersenen, waar het hormoon talloze processen beïnvloedt. De cortisolgevoelige cellen zijn vooral gelegen in juist die hersengebieden die verantwoordelijk waren voor het op gang brengen van de stressreactie. Dat zijn dus de CRH-producerende cellen in de hypothalamus en de ACTH-producerende cellen in de hypofyse. Maar dat zijn ook de limbische circuits die essentieel zijn voor verwerking en opslag van nieuwe informatie, in het bijzonder met een emotionele lading, het onthouden van de plaats of context waar de ervaring heeft plaatsgevonden, maar ook het elimineren van informatie die niet meer relevant is.

CORTISOLRECEPTOREN

De werking van cortisol in de hersenen is essentieel voor de interpretatie van nieuwe infor-

matie. Het hormoon bevordert leer- en geheugenprocessen, versterkt emotionele reacties en verhoogt de motivatie. Voor de uitvoering van deze belangrijke taken bindt cortisol zich aan zogenaamde receptoreiwitten, die de transcriptie van specifieke genen kunnen beïnvloeden. De werking van de steroïdreceptor op gentranscriptie is complex en wordt gereguleerd door vele honderden eiwitten, waaronder transcriptiefactoren en coregulatoren (Van der Laan & Meijer 2008).

Er zijn twee typen van deze cortisolreceptoren (De Kloet e.a. 2005), de mineralocorticoidreceptor (MR) en de glucocorticoidreceptor (GR). De MR bindt met een veel hogere affiniteit cortisol dan GR, met als gevolg dat ook in de periode tussen de ultradiane pulsen MR doorgaans bezet is en aan het DNA gebonden blijft (Lightman e.a. 2008). Ultradian wil zeggen met een ritme korter dan 24 uur, bijvoorbeeld een uurritme. GR wordt alleen bezet tijdens de ultradiane puls of na stress, en beïnvloedt derhalve gentranscriptie, maar alleen wanneer steroïdconcentraties sterk verhoogd zijn.

De MR wordt in hoge dichtheid aangetroffen in de limbische structuren (hippocampus, amygdala en septum) en in delen van de cortex (prefrontale cortex), waarin zich ook de GR bevindt. De GR komt voor in elke cel, maar in bijzonder hoge dichtheid in centra die te maken hebben met de regulatie van de stressreactie, de hypofyse, NPV en limbisch-corticale structuren. Inzicht in de functie van de MR en de GR heeft men verkregen door gebruik te maken van bijnierloze proefdieren waarbij de receptoren selectief werden geactiveerd met agonisten, of dieren met intacte bijniere die selectieve antagonist kregen toegediend. Ook is gebruikgemaakt van transgene dieren met lokale knockout of knockdown van de MR en/of de GR, ofwel mutanten met receptoroverexpressie.

Uit dit onderzoek blijkt dat de MR en de GR op complementaire en soms overlappende wijze genomische netwerken aansturen, met als gevolg veranderende expressiepatronen van genen die coderen voor de aanmaak en de activering van eiwitten. De MR blijkt dan vooral eiwitten te activeren die belangrijk zijn om te voorkomen dat

zenuwcellen gedestabiliseerd worden. In de hippocampus bijvoorbeeld voorkomt de MR dat neuronen van de gyrus dentatus afsterven en bevordert de MR de neurogenese. Via de MR handhaaft cortisol een hoge excitatoire tonus en beschermt het hormoon tegen toxische invloeden. De GR blijkt door binding aan transcriptiefactoren (transrepressie) de primaire stressreactie te betuigen, en via activering van transcriptie (transactivatie) herstel na stress te bevorderen. In de gedragsreacties zijn de genomische werkingen via de GR van belang voor de opslag van de nieuw aangeleerde informatie, zodat het individu voorbereid is op eenzelfde volgende ervaring (De Kloet e.a. 2005).

Echter, er zijn ook snelle effecten van cortisol ontdekt, die niet verklaard kunnen worden door langzame veranderingen in gentranscriptie. De snelle niet-genomische werking van corticosteron kan in plakjes van de hippocampus binnen enkele minuten de frequentie van zogenaamde *miniature excitatory post-synaptic current* verhogen. Deze zogenaamde mEPSC weerspiegelt de postsynaptische respons van spontane presynaptische afgifte van glutamaat (Joëls e.a. 2008). De non-genomische MR zal de excitabiliteit verder verhogen die door andere signalen, zoals noradrenaline en CRH, op gang gebracht is. De membraanvariant van de MR heeft een lage affiniteit en wordt pas geactiveerd door de hoge corticosteronconcentraties na stress. Er is ook een membraan-GR geïdentificeerd die het tegenovergestelde doet.

DE BALANS IN STRESSREGULATIE

Blokkade van de MR vergroot de amplitude van de corticosteronpuls en verhoogt de HHB-asreactie op stress. De membraan-MR blijkt ook van belang voor het proces van inschatting (*appraisal of risk assessment*) van de betekenis van nieuwe situaties en het kiezen van de juiste gedragsreactie om de nieuwe ervaring het hoofd te bieden. In geval van agressief gedrag treedt een vicieuze cirkel van positieve terugkoppeling in werking die snel corticosteronafgifte verder sti-

muleert, leidend tot een uitspatting van geweldadigheid (Haller & Kruk 2006).

Tezamen leiden de nieuwe gegevens tot het concept dat de MR de initiële stressreactie versterkt om de verdediging tegen de stressor op gang te brengen, maar dit doet in de context van andere excitatoire signalen zoals de sympathicus, noradrenaline, CRH en vasopressine. In tegenstelling tot de activering via de MR onderdrukt de langzamere GR de stressreactie om te voorkomen dat deze te ver doorschiet en zelf schadelijk wordt. De GR is van belang voor de beheersing van de latere adaptieve fasen in de reactie op stress en bevordering van de opslag van de ervaring in het geheugen ter voorbereiding op de toekomst. Het parasympathisch zenuwstelsel speelt een rol bij dit herstel en ook een nieuwe klasse CRH-achtige peptiden, de urocortines.

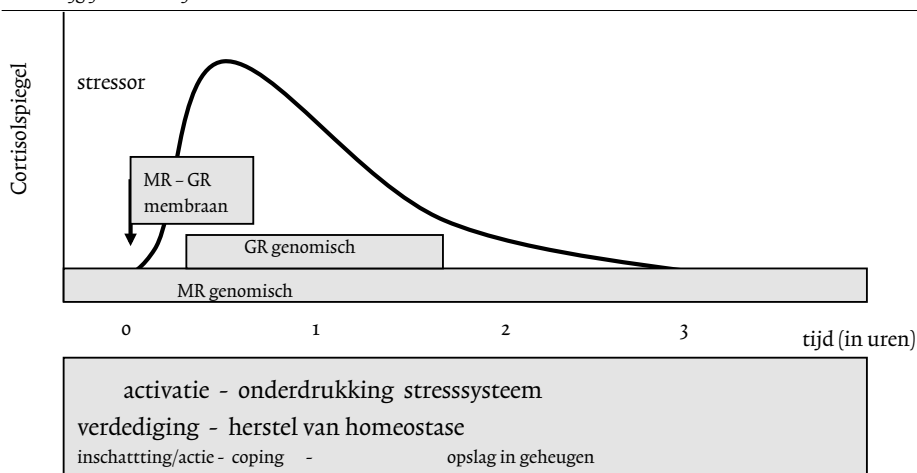
Deze gegevens hebben geleid tot de formulering van de balanshypothese, die stelt dat wanneer de drijvende MR-afhankelijke component van de stressreactie uit balans raakt met de GR-afhankelijke onderdrukking, deze toestand kan leiden tot ontregeling van de HHB-as en een gestoorde aanpassing. Verhoogde kwetsbaarheid voor stressgerelateerde psychiatrische stoornissen bij genetisch

gepredisponeerde individuen is het gevolg. Een voorwaarde hierbij is dat de ontregeling gebeurt in een context van onvermogen de stressvolle situatie te hanteren (figuur 2).

RECEPTOREN EN PSYCHIATRISCHE STOORNISSEN

Dat de context een belangrijke rol speelt bij de uitkomst van het glucocorticoïd (beschermend of beschadigend) blijkt uit de zogenaamde glucocorticoïdparadox. Dit betreft de situatie dat inspanning, beweging en verminderde voedselinname, maar ook leerprocessen kunnen leiden tot een forse en langdurige verhoging van glucocorticoïden, een veranderde MR-GR-balans en een verbetering van weerbaarheid (*resilience*) en gezondheid. Diezelfde verhoogde glucocorticoïdconcentraties leiden bij chronische stress, veroudering en metabole ziekten (obesitas en diabetes) tot cognitieve aftakeling, hersenbeschadiging en grotere kwetsbaarheid voor psychiatrische stoornissen. Dus een centrale onderzoeksvraag is: hoe komt het dat cortisol kan veranderen van een beschermend in een beschadigend signaal? Wat is de oorzaak? Wat zijn de gevolgen?

FIGUUR 2 Cortisolafgifte door de bijnier aan het bloed na een stressor



De mineralocorticoïdreceptor (MR) en de glucocorticoïdreceptor (GR) in de membraan worden onmiddellijk geactiveerd door cortisol en hebben een snelle werking op de prikkelbaarheid van de cel en stellen het individu in staat om onmiddellijk op de stressor te reageren. Cortisol bindt ook aan intracellulaire receptoren die gentranscriptie kunnen beïnvloeden. Alleen tijdens de piek van cortisol wordt de GR geactiveerd voor onderdrukking van de stressreactie, herstel van homeostase en opslag van de ervaring in het geheugen voor de toekomst. De veel hogere affiniteit van de MR maakt dat de receptor altijd cortisol in overmaat aangeboden krijgt; de nucleaire MR blijkt van belang voor stabiliteit en bescherming.

In ons onderzoek denken wij het antwoord op deze vraag te vinden door de invloed van genetische factoren en omgevingsfactoren op de MR-GR-balans te onderzoeken. Er zijn genvarianten of enkelvoudige nucleotidepolymorfismen (*single nucleotide polymorphisms* of SNP's) geïdentificeerd die ten grondslag liggen aan het verschil in stressreactiviteit, maar de relatie tot ziekte is complex. De gedachtegang is dat een GR-genvariant die samenhangt met resistentie een 'gezonder' fenotype zou opleveren, met name op latere leeftijd (Van Rossum e.a. 2005), terwijl verhoogde gevoeligheid van de GR een verhoogd risico betekent. GR-genvarianten komen in ieder weefsel voor.

Echter, de MR komt slechts in enkele weefsels en celtypen voor. In de nier en de zweetklieren komt MR in een aldosteronspecifieke vorm voor en in limbische hersenen, hart en vaatwand in de vorm die ook de natuurlijke glucocorticoïden cortisol en corticosteron bindt. Dus een MR-variant levert vanuit de limbische structuren ontremming van de HHB-respons op en derhalve een fenotype gekenmerkt door hypercorticisme, overstimulatie van de GR en een fenotype gevoelig voor depressie, immunosuppressie en metabole aandoeningen (De Rijk & De Kloet 2008).

Het omgekeerde – MR-supersensitiviteit – zou een pro-inflammatoir fenotype opleveren, met verhoogde kans op posttraumatische stressstoornis (PTSS), fibromyalgie en chronische vermoeidheidssyndroom. De GR wordt onvoldoende gestimuleerd onder deze omstandigheden. Echter, er is nog veel variatie in de uitkomsten van het nog wat beperkte aantal publicaties en er is nog veel meer onderzoek nodig om tot een eensluidende conclusie te komen inzake de MR- en GR-genvarianten die samenhangen met psychiatrische stoornissen.

Ervaringen vroeg in het leven blijken ook in staat permanente verandering in stressreactiepatronen tot stand te brengen. Deze veranderingen uit zich in de wijze waarop men een situatie als stressor ervaart, alsmede de hoogte en de duur van de stressreactie. Hiermee samenhangend blijken in dierexperimenteel onderzoek ook emotionali-

teit, leer- en geheugenprocessen blijvend veranderd te zijn als gevolg van de mate van stimulatie door de moeder.

Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan deze blijvende invloed van gen-omgevingsinteractie (moeder-pupinteractie) heeft te maken met epigenetische veranderingen in de expressie van stresshormoonreceptoren. Inderdaad blijken situaties van verminderde aandacht van de moeder of langdurige scheiding van de moeder blijvend verlaagde niveaus van MR en GR op te leveren (Meaney 2001). Het interessante van deze nieuwe gegevens is dat de veranderingen lokaal beperkt kunnen blijven in bepaalde cellen door de specificiteit van de epigenetische reacties.

De resultaten tonen aan dat de reactiepatronen op stress vroeg in het leven veranderd kunnen worden door stimuli uit de omgeving, en niet onwrikbaar vastliggen door de genetische achtergrond. Echter, een opmerkelijk aspect dient nog vermeld te worden. Het blijkt dat ervaringen vroeg in het leven, het dier voorbereiden op wat komen gaat: een negatieve energiebalans en een te laag geboortegewicht aan het begin van het leven? Dan wordt gezondheid bedreigd door overvloedig calorieaanbod in het latere leven. Overdadige maternale verzorging de eerste week van het leven van de rat? Het dier blijkt in het latere leven minder goed met stress om te kunnen gaan dan zijn familieleden die weinig aandacht kregen (De Kloet 2008; Van Reekum & Schmeets 2008).

SLOTOPMERKINGEN

Het staat wel vast dat een stoornis in regulatie van het stresssysteem de kwetsbaarheid voor psychiatrische aandoeningen vergroot. Dit heeft geleid tot de formulering van de *glucocorticoïdecascadetheorie* (Sapolsky e.a. 2000). Zo kan men depressie zien als het gevolg van een overactief stresssysteem, dat vooral leidt tot cognitieve stoornissen en verhoogde emotionaliteit. Daarnaast is de laatste jaren ook de *neurotrofinetheorie* sterk in de aandacht gekomen (Duman & Monteggia 2006), waarin het accent ligt op groeifactoren die de plas-

ticiteit in de hersenen kunnen verhogen. De balanstheorie, die uitgaat van een balans in beschermende en beschadigende signalen, vormt een aantrekkelijk compromis, dat zich bovendien leent voor experimentele toetsing (De Kloet e.a. 2005; Joëls e.a. 2007). Een subtype depressie gekenmerkt als 'door cortisol geïnduceerde, serotonineafhankelijke en door agressie-angst gedreven depressie' (Van Praag e.a. 2004) is een voorbeeld van deze gedachtegang.


Cruciaal voor de balanshypothese is dat beide receptoren tot expressie komen in het limbische systeem en processen regelen die ten grondslag liggen aan risico-inschatting, het gevoel van zekerheid en veiligheid en ook aan emotionele reacties, motivatie en leer- en geheugenprocessen. Intrigerend is dat de MR en de GR hierin complementair werken. Is de uitkomst van MR-GR-onbalans een traag reagerende HHB-as en een defecte negatieve terugkoppeling, dan is de cortisolwaarde langdurig verhoogd en het ultradiane ritme ontregeld. Dit fenotype geeft een verhoogde kans op ernstige depressie, diabetes, hart- en vaatziekten en infecties. In de hersenen zijn tastbare bewijzen van gebrekkige stressregulatie: de atrofie van de hippocampus, een hersendeel met een belangrijke functie in leer- en geheugenprocessen, en de hypertrofie van de amygdala, belangrijk voor emotionele regulatie (Joëls e.a. 2007).

Bij diermodellen is onder al deze omstandigheden de GR overgestimuleerd ten koste van de beschermende MR. Sommige genvarianten van de MR en de GR blijken samen te hangen met depressie en de effectiviteit van antidepressiva. Tricyclische antidepressiva geven in dierproeven herstel van het ontregelde HHB-assysteem en verhoging van receptorexpressie in de hersenen en van bijvoorbeeld groeifactoren die tezamen verder bijdragen tot stabilisering in de omgang met stressoren.

Men zou onder deze omstandigheden een positieve uitkomst verwachten van een behandeling met GR-antagonisten. Er zijn inderdaad veelbelovende resultaten gepubliceerd met GR-antagonisten, die de MR-GR-balans weer herstellen. Zo blijkt in dierexperimenten een korte behande-

ling met een GR-antagonist cognitieve stoornissen snel te verhelpen en zijn veranderingen in hersenstructuur, chemische kenmerken en neurogenese genormaliseerd. GR-antagonisten zijn effectief in de behandeling van psychosen bij de patiënten met de ziekte van Cushing, die gekenmerkt wordt door bijzonder hoge waarden circulerend cortisol. Ze blijken ook werkzaam bij patiënten met een psychotische depressie (DeBattista & Belanoff 2006), een bevinding die veel stof heeft doen opwaaien.

Wanneer cortisol echter tekortschiet onder dergelijke omstandigheden, dan verhoogt dat de kwetsbaarheid voor ontstekingsaandoeningen. Er zijn aanwijzingen dat een te lage cortisolwaarde samenhangt met PTSS. De cortisolwaarde is echter verlaagd in relatie tot het ondergane trauma (De Kloet e.a. 2007; Rinne e.a. 2002) en de causale relatie met PTSS verdient nog verder onderzoek (Yehuda e.a. 2006). Een benadering zou kunnen zijn om met cortisol de opslag van een traumatische ervaring te verstoren ofwel de extinctie van de negatieve ervaring in het geheugen te vergemakkelijken. De eerste positieve resultaten zijn recent met deze benadering geboekt (De Quervain & Margraf 2008). Dit illustreert tot welke nieuwe therapeutische wegen fundamenteel neurobiologisch stressonderzoek kan leiden.

 Onderzoek van de auteur wordt gesteund door de KNAW in het kader van het Akademietoelagenprogramma, EU-lifespan (lifespannetwerk.nl), ESF-Eurostress en T1-Pharma (T5-209). Zie <http://medpharm.lacdr.gorlaeus.net/>.

LITERATUUR

- DeBattista, C., & Belanoff, J. (2006). The use of mifepristone in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 17, 117-121.
- Duman, R.S., & Monteggia L.M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59, 1116-1127.
- Haller, J., & Kruk M.R. (2006). Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neuroscience & Biobehavioral Review*, 30, 292-303.

- Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N.K., e.a. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 24, 151-180.
- Ising, M., Künzel, H.E., Holsboer, F., e.a. (2005). The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 1085-1093.
- Joëls, M., Karst, H., Krugers H.J., e.a. (2007). Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 28, 72-96.
- Joëls, M., Karst, H., de Rijk, R., e.a. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in Neurosciences*, 31, 1-7.
- Kloet, C.S. de, Vermetten, E., Heijnen, C.J., e.a. (2007). Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 32, 215-226.
- Kloet, E.R. de (2008). Niets is gebeiteld in steen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 781-783.
- Kloet, E.R. de, Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 463-475.
- Laan, S. van der, & Meijer, O.C. (2008). Pharmacology of glucocorticoids: beyond receptors. *European Journal of Pharmacology*, 585, 483-491.
- Lightman, S.L., Wiles, C.C., Atkinson, H.C., e.a. (2008). The significance of glucocorticoid pulsatility. *European Journal of Pharmacology*, 583, 255-262.
- McEwen, B.S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87, 873-904.
- 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.
- Praag, H.M. van, de Kloet, E.R., & van Os, J. (2004). *Stress, the brain and depression*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Quervain, D.J. de, & Margraf, J. (2008). Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *European Journal of Pharmacology*, 583, 365-371.
- Reekum, A.C. van, & Schmeets, M.G.J. (2008). De gen-omgevingsinteractie en de psychiatrie: nieuwe visie op de invloed van de vroege omgeving. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 771-780.
- Rinne, T., de Kloet, E.R., Wouters, L., e.a. (2002). Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biological Psychiatry*, 52, 1102-1112.
- Rossum, E.F. van, Russcher, H., & Lamberts, S.W. (2005). Genetic polymorphisms and multifactorial diseases: facts and fallacies revealed by the glucocorticoid receptor gene. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16, 445-450.
- Rijk, R.H. de, & de Kloet, E.R. (2008). Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience. *European Journal of Pharmacology*, 583, 303-311.
- Sapolsky, R.M., Romero, L.M., & Munck, A.U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21, 55-89.
- Yehuda, R., Flory, J.D., Southwick, S., e.a. (2006). Developing an agenda for translational studies of resilience and vulnerability following trauma exposure. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1071, 379-396.

AUTEUR

E.R. DE KLOET is Akademietoelageraar (KNAW) en hoogleraar Medische Farmacologie aan de Sectie Medische Farmacologie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
Correspondentieadres: prof. dr. E.R. de Kloet, Gorlaeus Laboratorium, Medische Farmacologie, Postbus 9502, 2300 RA Leiden.
E-mail: e.kloet@lacdr.leidenuniv.nl.

Strijdige belangen: auteur is lid van de wetenschappelijke Adviesraad en bezit aandelen van Corcept Therapeutics Inc.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-2-2009.

SUMMARY

Stress: a neurobiological perspective – E.R. de Kloet –

BACKGROUND Stress is essential for our health and resilience, but vulnerability to psychopathology is increased when the action of a chronic stressor becomes excessive, prolonged or inadequate.

METHOD This survey reviews the literature on the role that the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system plays in the neurobiology of stress. Corticotropin-releasing hormone (CRH), vasopressin, adrenocorticotropin hormone (ACTH) and β -endorphin are very important in the stress reaction. In this paper the focus is on cortisol action in the brain.

RESULTS Cortisol is secreted by the adrenal cortex in hourly pulses and constantly following stress. The action of cortisol is mediated by binding two types of receptor proteins which influence gene transcription, namely mineralocorticoid receptors (MR) and glucocorticoid receptors (GR). MR and GR are located primarily in the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex which regulate emotion and cognition. MR and GR are important for energy metabolism and regulate daily and sleep-related events. During stress, MR in coordination with other signals determines the defense against the stressor, whereas GR assists with the recovery and processing of stressful information and the storage of the experience in the memory.

CONCLUSION Heightened vulnerability to stress-related psychopathology arises when an imbalance occurs between the MR-activating and the GR-suppressing components of the stress reaction. The balance depends on the ability to cope with stress, which in turn depends on genetic factors interacting with the outcome of previous stressful experience.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 541-550]

KEY WORDS behaviour, brain, cortisol, depression, stress