

Leidt stress tot agressie in mannen en
tot een depressie in vrouwen?



**rijksuniversiteit
groningen**

**Valerie Rhemrev
Begeleiders: C.M. Coppens, B. Buwalda
RUG, bachelorscriptie 2013
09-07-2013
Groningen**

Abstract

Studies van de World Health Organization hebben aangetoond dat depressie (unipolair) in de top 10 leidende ziektes ter wereld staat. Het is een van de meest levensbedreigende mentale aandoeningen en wordt geassocieerd met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Onderzoek heeft aangetoond dat stressvolle gebeurtenissen triggers kunnen zijn voor het ontwikkelen van depressies. Door stress wordt de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as (HPA-as) geactiveerd en worden er glucocorticoiden afgegeven. Deze hebben een negatieve feedback naar de hersenen waar ze aangrijpen op glucocorticoid (GR) en mineralocorticoid (MR) receptoren. De GR en MR zijn in grote hoeveelheden aanwezig in de prefrontale cortex (PFC), de hippocampus en de raphe nuclei. Tijdens depressies zijn er structurele veranderingen in de hersenen, mogelijk door de rol van brain-derived-neurotrophic factor (BDNF). Uit onderzoek is gebleken dat vrouwen en mannen andere gedragsuitingen hebben als gevolg van langdurige stress. Stress kan in vrouwen leiden tot de ontwikkeling van internaliserende stoornissen, zoals een depressie. Maar stress kan in mannen leiden tot externaliserende stoornissen zoals antisociaal en agressief gedrag. Is het mogelijk dat er sexe verschillen zijn in de hersenstructuren, systemen, circuits en neurotransmitters die invloed hebben op effecten van stress? En dat deze verschillen dan ook effect hebben op de gedragsuitingen als gevolg van stress? Mijn hypothese is dat er verschillen zijn in de HPA-as, PFC, hippocampus, BDNF en serotoninesysteem tussen vrouwen en mannen en dat deze verschillen leiden tot verschillende gedragingen, agressie bij mannen en depressie bij vrouwen, als gevolg van stress. Het blijkt dat stress leidt tot (hyper) activiteit van de HPA-as, structurele veranderingen in de hersenen, onderdrukking van de synthese van BDNF en op het serotoninesysteem. Er zijn verschillen in stress respons tussen mannen en vrouwen aangetoond; de HPA-as activiteit is hoger in vrouwen, oestrogenen hebben een effect op de PFC regulatie, tijdens stress verandert de BDNF concentratie in vrouwen en mannen hebben een snellere serotonine synthese. Hoewel er duidelijke verschillen in de stress respons aanwezig zijn is nog niet aangetoond dat het een effect heeft op verschil in gedragsuitingen. Een belangrijk punt is dat oestrogenen de GR expressie verlagen. De GR komt in grote hoeveelheid voor in hersengebieden die betrokken zijn de stress respons. Ik denk dat de interactie tussen oestrogenen en GR een grote impact hebben op de verschillen in stress respons en een mogelijk oorzaak kunnen zijn voor het verschil in gedrag.

Inhoudsopgave

1.1 Inleiding

2.1 Het effect van stress op de HPA-as

2.2 Het effect van stress op de PFC en de hippocampus

2.3 Het effect van stress op BDNF

2.4 Het effect van stress op het serotoninesysteem

3.1 Het effect van sexe verschillen op de stressregulatie

3.1.1 De HPA-as

3.1.2 De PFC en de hippocampus

3.1.3 BDNF

3.1.4 Serotonine

4.1 Discussie en conclusie: Het effect van stress op gedrag

4.1.1 De HPA-as

4.1.2 De PFC en de hippocampus

4.1.3 BDNF

4.1.4 Serotonine

4.1.5 Conclusie

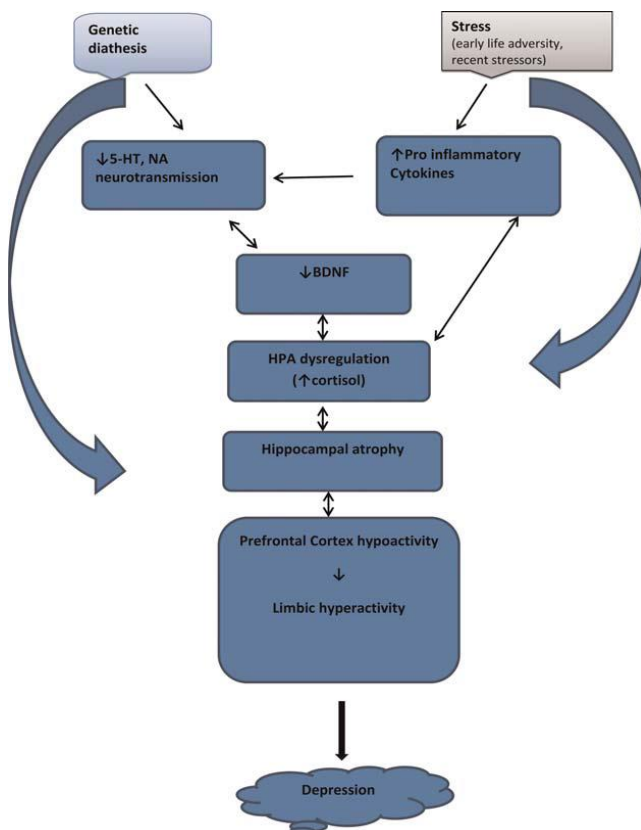
1.1 Inleiding

Studies van de World Health Organization hebben aangetoond dat depressie (unipolair) in de top 10 leidende ziektes ter wereld staat¹. Het is een van de meest levensbedreigende mentale aandoeningen en wordt geassocieerd met een hoge morbiditeit en mortaliteit². Een op de vijf mensen ontwikkelt eens in het leven een depressie³. De symptomen van een depressie leiden tot het afnemen van de kwaliteit van het leven⁴.

Een ander belangrijk punt is dat depressieve patiënten een hoger risico hebben op ernstige lichamelijke aandoeningen zoals coronaire vaatziekten, diabetes⁵ en het verergeren van de prognose van reeds aanwezige aandoeningen⁶. Steeds meer wordt er bekend over de hersenmechanismen die de pathologie van depressies onderliggen.

Dierlijke en menselijke studies hebben beide een aantal abnormaliteiten kunnen aantonen die samen een psychobiologisch model over de pathofysiologie van depressie kunnen vormen (fig. 1). De hoofdbevindingen geven aan dat er een afname in monoamines (serotonine en noradrenaline) neurotransmissie, lage BDNF concentraties, disregulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as (HPA-as), corticale en subcorticale functionele en structurele veranderingen is⁷.

In figuur 1 is te zien dat stress ook een grote impact heeft op het ontwikkelen van een depressie door middel van het reguleren/activeren van de HPA-as⁸.



Figuur 1. Psychobiologisch model over de pathofysiologie van een depressie⁷.

Psychosociaal onderzoek heeft aangetoond dat stressvolle gebeurtenissen triggers kunnen zijn voor het ontwikkelen van depressies⁸. Tijdens een stressvolle gebeurtenis wordt de HPA-as geactiveerd en wordt het stresshormoon cortisol afgegeven door de bijnierschors⁹. De HPA-as activatie heeft een effect op

bepaalde hersenfuncties om adaptieve reacties te stimuleren zodat er uiteindelijk een gepaste reactie op de stimulus komt^{10,11}.

Wanneer cortisol wordt afgegeven bindt het aan glucocorticoidreceptoren (GR) en mineralocorticoidreceptoren (MR) in het brein. Deze receptoren zijn vooral in grote hoeveelheden aanwezig in de prefrontale cortex (PFC)^{12,13} hippocampus en de amygdala^{14,15}.

Het is gebleken dat een toename van cortisol leidt tot atrofie van de hippocampus en dit heeft verdere gevolgen voor de PFC die weer verbonden is met andere hersenstructuren (Fig. 1). Beide hersengebieden zijn betrokken bij depressies het is dus niet zo vreemd dat stress tot een depressie kan leiden^{16,17}.

Stress heeft een grote invloed op het ontwikkelen van depressies¹⁸. Door stressvolle gebeurtenissen vinden er structurele veranderingen in de hersenen plaats en voornamelijk in de PFC en de hippocampus^{19,20,21}. Wat een van de belangrijkste systemen is tijdens de stress respons is de HPA-as. Deze wordt via veel verschillende gebieden in de hersenen aangestuurd. Tijdens een depressie zijn deze gebieden verstoord en dit heeft effect op de werking van de HPA as. Uitgaande van de monoamine hypothese zijn de neurotransmitters serotonine en noradrenaline bij depressies betrokken²².

Uit onderzoek is gebleken dat vrouwen en mannen andere gedragsuitingen hebben als gevolg van langdurige stress. Stress kan leiden tot de ontwikkeling van internaliserende stoornissen, zoals een depressie²³. Deze stoornissen hebben een hogere prevalentie bij vrouwen²⁴. Maar stress kan ook leiden tot externaliserende stoornissen zoals antisociaal en agressief gedrag. In tegenstelling tot depressies komen deze stoornissen vaker bij mannen voor^{25,26}.

Is het mogelijk dat er sexe verschillen zijn in de hersenstructuren, systemen, circuits en neurotransmitters die invloed hebben op effecten van stress? En dat deze verschillen dan ook effect hebben op de gedragsuitingen ten gevolge van stress?

In deze scriptie ga ik verschillende aspecten van de hersenen behandelen en de verschillen tussen vrouwen en mannen. Ik zal kijken naar effecten van stress op hersenstructuren die betrokken zijn bij depressies zoals; de HPA-as, de prefrontale cortex, de hippocampus, brain-derived-neurotrophic factor (BDNF) en op de neurotransmitter serotonine. Per hersenstructuur zal behandeld worden of er eventuele sexe verschillen aanwezig zijn en of deze effect hebben op stressreacties en wellicht invloed hebben op de gedragingen tijdens een depressie.

Mijn hypothese is dat er verschillen zijn in de HPA-as, prefrontale cortex, hippocampus, BDNF en serotoninesysteem tussen vrouwen en mannen en dat deze verschillen leiden tot verschillende gedragingen, agressie bij mannen en depressie bij vrouwen, ten gevolge van stress.

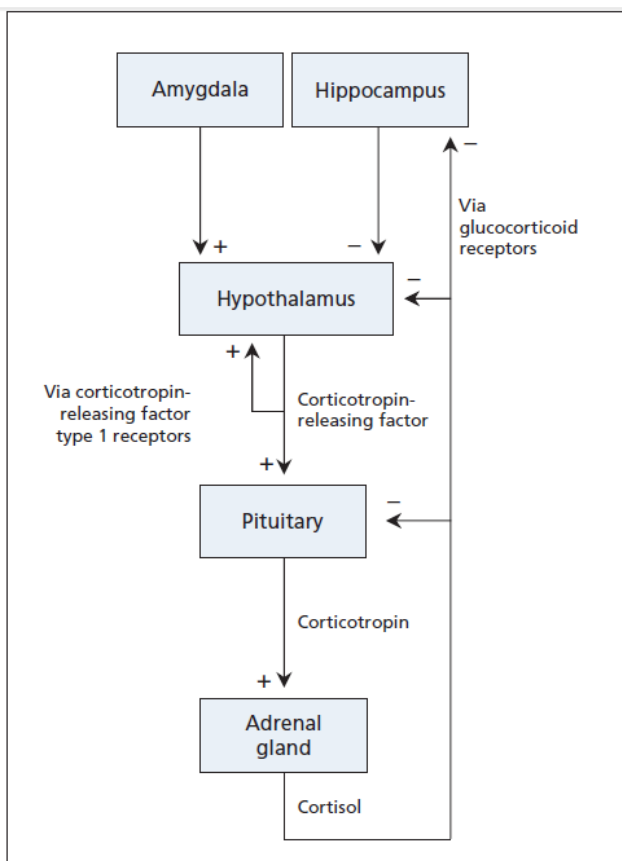
2.1 Het effect van stress op de HPA-as

Psychosociaal onderzoek heeft aangetoond dat stressvolle gebeurtenissen triggers kunnen zijn voor het ontwikkelen van depressies²⁷.

Tijdens een stressvolle gebeurtenis wordt de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as (HPA-as) geactiveerd en is er secretie van het adrenocorticotrophic hormone releasing factor (CRF) en vasopressine (AVP) vanuit de hypothalamus. Dit leidt tot activatie van de hypofyse wat op zijn beurt het adrenocorticotrophic hormoon (ACTH) afgeeft²⁸. Door ACTH gaat de bijnierschors glucocorticoïden, cortisol in mensen, afgeven²⁹ (Fig.2).

Cortisol is hét stresshormoon en heeft effect op verschillende organen en hersencircuits zoals de hippocampus, amygdala en de prefrontale cortex. Deze systemen hebben allemaal een feedback mechanisme naar de HPA -as³⁰. Cortisol inhibeert de afgifte van CRH en AVP en heeft een directe inhibitie op de ACTH afgifte door de hypofyse³¹ (Fig. 2).

Chronische HPA-as ontregeling is geassocieerd met het ontwikkelen van stemming- en angststoornissen zoals een depressie^{32,33,34}.



Figuur 2. Een schematisch overzicht van de HPA-as. En de werking van glucocorticoiden op de verschillende hersengebieden⁹⁰.

Glucocorticoiden hebben veel invloed op de hippocampus, de PFC en de amygdala vanwege hun grote hoeveelheden glucocorticoïd receptoren^{35,36}. Er zijn twee typen glucocorticoïd receptoren; de lage affiniteit glucocorticoïd receptor (GR) en de hoge affiniteit mineralocorticoïd receptor (MR). De MR en de GR zijn

nucleaire receptoren en hebben invloed op gen transcriptie factoren. De MR wordt ook gevonden in het membraan en heeft effect op snelle non-genetische processen^{36,37}. De non-genetische MR wordt verondersteld de stress respons te initiëren³⁸. De MR is ook verantwoordelijk voor de regulatie van het basale circadiane ritme van de HPA-as activiteit³⁹. Recentelijk is gevonden dat de MR ook invloed heeft op de stress respons via negatieve feedback⁴⁰.

Een van de primaire functies van de GR is het normaliseren van hersenactiviteit naar het prestress niveau door negatieve feedback van de HPA-as⁴¹. Ook induceert de GR genetische processen die voorkomen dat de initiële reactie op stress te hoog wordt en zorgt voor het beëindigen van de stress respons⁴². De GR wordt alleen geactiveerd tijdens hoge concentraties glucocorticoiden⁴³.

Afwijkingen van de HPA-as activiteit, gevonden in depressies, kunnen geassocieerd worden met veranderingen in het aantal of de functie van GR en MR. Ook al zijn deze receptoren zijn verschillend verspreid over de hersengebieden, ze zijn samen gevonden in grote aantallen in de hippocampus⁴³, een belangrijk regelcentrum van de HPA-as activiteit⁴⁴. Er wordt verondersteld dat de MR/GR balans cruciaal is voor emotionele reactiviteit, mentale stabiliteit en coping met stress⁴⁵.

De HPA-as heeft veel invloed op de interactie tussen stress en het functioneren van het brein, er wordt dan ook vaak een abnormale HPA-as aangetroffen in patiënten met depressies. Studies hebben aangetoond dat bij patiënten met een depressie er een verhoogde concentratie cortisol is in het speeksel bloed en urine. Maar ook dat de hypofyse en de bijnierschors groter en actiever zijn tijdens een depressie⁴⁶.

Ook is er bekend dat de glucocorticoïd gemedieerde feedback verzwakt is tijdens depressies⁴⁷. Een mogelijke oorzaak hiervoor kan zijn dat tijdens een depressie de mRNA expressie van de GR afneemt⁴⁸.

2.2 Het effect van stress op de PFC en de hippocampus

Bij extreme of langdurige stress kunnen de hersenen veranderd worden op een maladaptieve manier.

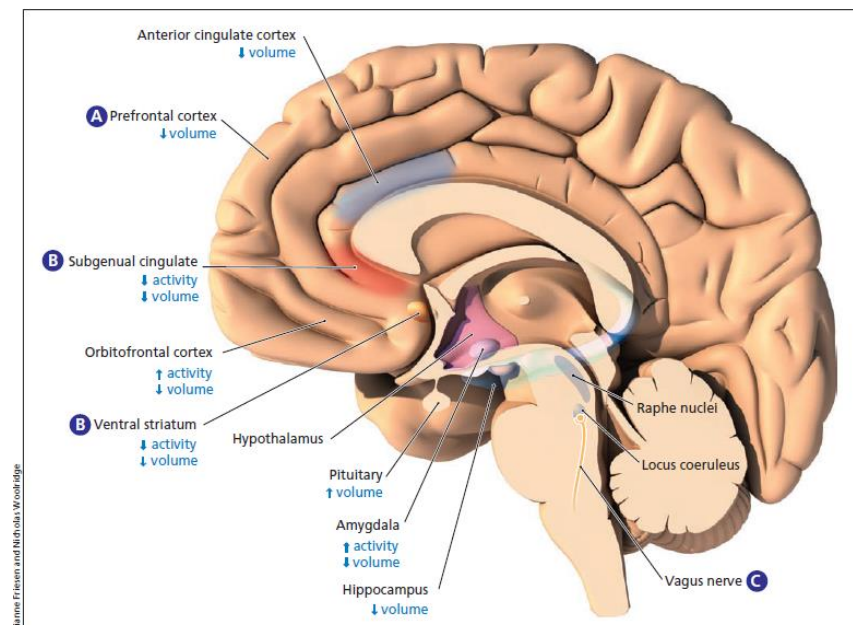
De meeste studies over depressies hebben hun primaire focus op de prefrontale cortex en de hippocampus. Dit komt doordat deze hersengebieden verantwoordelijk zijn voor de glucocorticoïd feedback aan de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors -as⁴⁹.

Laesies in de PFC leiden tot afgenomen concentratie, afgenomen initiatief en gedwongen gedachten, dit zijn symptomen die geassocieerd worden met depressies. Laesies van de linker PFC leiden zelfs tot een depressieve toestand⁵⁰. Verschillende studies hebben aangetoond dat het cognitief functioneren van de PFC sterk afneemt tijdens stressvolle situaties⁵¹.

De mediale PFC (mPFC) speelt een belangrijke rol in het integreren van cognitieve en emotionele relevante informatie⁵². Dit hersengebied bevat hoge levels glucocorticoïd receptoren^{53,54} en reguleert de HPA-as activiteit tijdens een stressvolle gebeurtenis⁵⁵. Het blijkt dat het dorsale gedeelte van de mPFC een inhibitorische werking heeft op de HPA-as en het ventrale gedeelte waarschijnlijk een exciterende werking⁵⁶.

Klinische onderzoeken suggereren dat disfunctioneren van de mPFC geassocieerd is met depressies⁵⁷. Een mogelijke verklaring voor deze associatie zou kunnen zijn dat tijdens langdurige stress er veranderingen optreden in het aantal axospinale synapsen op apicale dendrieten van pyramidale neuronen in de mPFC. Deze nemen tijdens langdurige stress met 33% van het totale aantal af⁵⁸ en dit zou effect kunnen hebben op het functioneren van de mPFC. Niet alleen is er een afname van dendrieten in de PFC maar ook in de hippocampus⁵⁹ (Fig. 3) De amygdala neemt ook af in volume maar de activiteit neemt toe (Fig. 3)

Het lijkt erop dat chronische stress de gebieden die negatieve feedback geven op de stress respons verzwakken en dat de gebieden die de stress response versterken worden versterkt⁶⁰ (Fig 2).



Figuur 3. Schematisch overzicht van veranderingen in de hersenen die plaatsvinden tijdens stress⁹⁰.

De hippocampus is een van de meest onderzochte hersenstructuren in relatie tot depressie. De hippocampus speelt een fundamentele rol in leren en geheugen⁶¹. Het zou zo kunnen zijn dat wanneer de functie van de hippocampus tekort schiet er een onjuiste context-afhankelijke emotionele reactie kan plaatsvinden⁶².

De hippocampus is sterk verbonden met de hypothalamus en heeft een inhibitoire werking op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as (HPA- as). Hiermee heeft de hippocampus invloed op de stress regulatie wat ook betrokken is bij de ontwikkeling van depressies^{63,64} (Fig. 2).

De hippocampus bevat veel corticosteroïde receptoren⁶⁵. Abnormaliteiten in GR levels in de PFC en de hippocampus zouden betrokken kunnen zijn bij stress geïnduceerde verandering van de corticosteroïd negatieve feedback⁶⁶. Deze verstoring van de negatieve feedback kan leiden tot een depressie (Fig. 1) De GR is gevoelig voor veranderingen in corticosteroïd secretie, de GR in de hippocampus is voornamelijk gevoelig voor hoge cortisol concentraties⁶⁷. Wanneer de cortisol concentraties herhaaldelijk stijgen tijdens langdurige stress kan dit leiden tot een afname van de GR in het cytosol⁶⁶.

Glucocorticoïden reguleren neuronale overleving en neurogenese wat een effect kan hebben op depressies⁶⁸. Altman en Das⁶⁹ (1965) laten zien dat er nieuwe neuronen worden geproduceerd in de dentale gyrus van de hippocampus.

Er zijn stressoren die een invloed hebben op de ontwikkeling en overleving van nieuwe cellen. Deze worden waarschijnlijk gemedieerd door de HPA-as. Studies hebben aangetoond dat corticosterone tot een afname van nieuwe cel productie in de hippocampus leidt^{70,71}. Door de afname van celproductie neemt het volume van de hippocampus af tijdens een depressie. Het wordt verondersteld dat dit een gevolg is van een ontregeling van de HPA-as waardoor de concentratie glucocorticoïden in de hippocampus stijgt en leidt tot neuronale degeneratie^{72,73}.

Een afgenomen grootte van de hippocampus of een disregulatie van de PFC zijn hoogst waarschijnlijk betrokken bij de pathogenese van depressies. Deze hersengebieden hebben een feedbacksysteem naar de HPA –as en wanneer dit systeem verstoord raakt kan het effect hebben op de hersenfuncties en leiden tot een depressie⁷⁴.

Het is duidelijk dat er structurele veranderingen in de hersenen plaatsvinden tijdens stress. Een mogelijke oorzaak hiervoor zou een afname van de brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF) kunnen zijn⁷⁵.

2.3 Het effect van stress op BDNF

In het vorige hoofdstuk noemde ik al dat er een volume afname is van de PFC en de hippocampus tijdens een depressie en dat een mogelijke oorzaak hiervoor een afname in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) kan zijn^{75,76,77}.

BDNF speelt een belangrijke rol in neuronale groei, overleving en ontwikkeling van neuronen, maar ook in het vertakken van zenuwvezels en synaptische plasticiteit in de volwassen hersenen⁷⁸. BDNF medieert in deze processen door het activeren van DNA-bindende factoren die gen transcriptie stimuleren⁷⁹.

Er is een veel voorkomende polymorfisme in het gen dat codeert voor BDNF genaamd Val en Met. Deze polymorfismen hebben een effect op het transport en de afgifte van de BDNF⁸⁰. Mensen met een Met allel worden geboren met een kleine hippocampus die abnormaal functioneert^{75,81}. Dit kan leiden tot hypersensitiviteit van de hippocampus tijdens stress⁸². Verschillende studies hebben aangetoond dat het hebben van een Met allel, in combinatie met een serotonine transporter allel polymorfisme en psychosociale stress, een verhoogde kwetsbaarheid voor depressies hebben⁸³.

De hippocampus bevat in gezonde mensen hoge concentraties BDNF. Studies hebben aangetoond dat er lage concentraties BDNF in de prefrontale cortex en hippocampus aanwezig zijn tijdens depressies^{84,85}. In patiënten met een ernstige depressie zijn er zelfs extreem lage BDNF concentraties gevonden⁸⁶.

BDNF is niet de enige factor die belangrijk is bij de groei en overleving van hersencellen maar ook de neurotransmitter glutamaat⁸⁷. Acute stress verhoogt synaptische glutamaat neurotransmissie in, bijvoorbeeld, de hippocampus en verhoogt hiermee ook de BDNF concentraties en stimuleert neuroplasticiteit. Nadat de stressvolle situatie verdwenen is zal het systeem zijn ruststand weer

aannemen⁸⁸. Echter tijdens chronische stress stijgt de glutamaat concentratie zodanig dat het receptoren activeert buiten de synaps, bijvoorbeeld neuronen. Hyperactivatie van deze receptoren verhoogt het intracellulaire calcium naar een concentratie dat het niet meer de BDNF concentratie verhoogd maar juist verlaagt en dit leidt tot atrofie en apoptose van de neuron⁸⁹.

Als deze disregulatie, door glutamaat, chronisch is kan het leiden tot een hypoactiviteit van corticale hersengebieden⁸⁸. Dit kan invloed hebben op andere hersengebieden die betrokken zijn bij depressies.

Dus anders geformuleerd; stress onderdrukt de synthese van BDNF in de hippocampus⁹⁰. Omdat BDNF een belangrijke rol speelt in neuroplasticiteit is het een belangrijke factor in de pathofysiologie van depressies. Een afname van de BDNF wordt geassocieerd met een afname van de synaptische plasticiteit en neuronale atrofie⁹¹.

Verondersteld wordt dat er tijdens nieuwe situaties neurogenese door BDNF in de hippocampus plaatsvindt⁹². Dit zorgt ervoor dat het hippocampus netwerk nieuwe situaties leert en daaraan adapteert⁹³.

Een disfunctie in dit systeem, vooral in neurogenese, kan leiden tot het maladaptief leren van stressvolle situaties en dit heeft effect op het ontstaan van depressies^{94,95}.

Een andere factor die leidt tot de synthese van BDNF is serotonine. Maar tegelijk stimuleert BDNF transcriptie van genen die betrokken zijn bij het serotonine systeem, zoals de serotonine transporter en tryptofaan hydrolase. De mogelijkheid om het serotonine systeem te laten adapteren en veranderen als reactie op verschillende stimuli wordt beïnvloed door BDNF⁹⁶.

Samengevat, stress leidt tot een afname van de BDNF concentratie⁹⁰. En er zijn studies die suggereren dat dit komt door, onder andere, een gereduceerde serotonine signalering⁹⁷.

2.4 Het effect van stress op het serotoninesysteem

Het vorige hoofdstuk is geëindigd met dat stress een effect heeft op de BDNF concentratie en dat dit een effect heeft op het serotonine systeem. Lage serotonine concentraties of een ontregeling van het serotonine systeem leiden vaak tot psychopathologie zoals depressies, zelfmoord en agressie^{98,99,100}.

Serotonine is bekend geworden door de eerste theorie die verwoord was over depressies, de monoamine hypothese. Deze hypothese wordt nog steeds gebruikt. De hypothese veronderstelt dat depressies veroorzaakt worden door een deficiëntie van de monoaminen noradrenaline, serotonine of beide¹⁰¹.

Veel studies hebben aangetoond dat er een aantal onderdelen van het centrale serotonerge circuit gevoelig zijn voor stress. Dit is gedeeltelijk gebaseerd op de aanwezigheid van serotonine en serotonine receptoren in stress gerelateerde gebieden zoals de hippocampus en de hypothalamus^{102,103}.

Serotonine wordt gesynthetiseerd uit tryptofaan in de raphe nuclei^{105,106}. Deze neuronen projecteren vanuit de raphe nuclei onder andere naar de frontale cortex, hippocampus, hypothalamus en de amygdala¹⁰⁷.

Het disfunctioneren van het serotonine systeem is meestal betrokken bij mentale afwijkingen zoals depressies¹⁰⁸.

Tryptofaan hydroxylase is een enzym dat helpt bij de synthese van serotonine¹⁰⁹. Tijdens stress is er een verhoogde activiteit van dit enzym, deze activiteit wordt gereguleerd door binding van corticosteroiden op glucocorticoid receptoren¹¹⁰.

Het is aangetoond dat de raphe nuclei veel glucocorticoid receptoren (GR), in tegenstelling tot mineralocorticoidreceptoren (MR), bevat¹¹¹. Omdat de GR een lage affiniteit heeft voor corticosteroiden wordt deze alleen gemedieerd wanneer er hoge concentraties corticosteroiden aanwezig zijn¹¹². Dit suggereert dat de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors -as (HPA-as) een rol heeft in de neurochemische effecten tijdens stress¹¹⁰.

Serotonine synthese is laag in depressieve patiënten en dat kan verklaard worden op verschillende manieren¹¹³. Een afname in serotonine synthese kan leiden tot een depressie, of een depressie leidt tot een afname van serotonine synthese. Hoewel onderzoeken hebben laten zien dat een serotonine afname leidt tot depressies is niet zo dat een afname van serotonine bij ieder individu tot een depressie leidt. Het is mogelijk dat een depressieve episode het serotonine circuit verandert op een dusdanige manier dat het individu gevoeliger wordt voor de effecten van toekomstige veranderingen in serotonine concentraties⁸⁸.

3.1 Het effect van sexe verschillen op de stressregulatie

Sexe verschillen in stress regulatie zijn belangrijk voor de fysiologische verschillen in mannelijke en vrouwelijke hersenen. Hierdoor kunnen we de prevalenties voor ziektes geassocieerd met stress beter vaststellen¹¹⁴. In dit hoofdstuk ga ik dezelfde hersenstructuren behandelen maar nu met als centraal middelpunt de verschillen tussen vrouwen en mannen.

Langdurige stress gaat bij vrouwen vaak over in depressies en bij mannen in agressie. Ook is het zo dat depressies twee keer zo vaak bij vrouwen voorkomen^{115,116}. Studies hebben laten zien dat de aangeboren strategie voor het omgaan met stress anders is in vrouwelijke hersenen dan in mannelijke hersenen^{117,118}. Dit zou een onderliggende reden kunnen zijn dat het gedrag tussen de sexe verschilt. Over het algemeen is het zo dat mannen sneller en meer fysieke agressie gebruiken dan vrouwen¹¹⁹.

3.1.1 De HPA-as

De hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as (HPA-as) wordt geactiveerd tijdens stressvolle gebeurtenissen en wordt er uiteindelijk cortisol (een glucocorticoid) afgegeven^{120,121}. Glucocorticoiden hebben een negatieve feedback naar de hersenen waar ze de HPA as activiteit inhiberen¹²⁰. Dit doen ze door invloed uit te oefenen op de glucocorticoid receptor in de hersenen¹²².

Unipolaire depressies komen twee keer zo vaak voor bij vrouwen tijdens hun reproductieve jaren^{123,124}. Een gedeeltelijke oorzaak hiervoor is dat er een interactie plaatsvindt in vrouwen tussen de HPA-as, de hypothalamo-pituitary-gonad as (HPG- as) en de fluctuaties van circulerende sex hormonen¹²⁵.

Dat vrouwen een hogere prevalentie hebben, vooral tijdens hun reproductieve jaren, suggereert dat fluctuaties in sex hormonen een belangrijke rol spelen in de kwetsbaarheid voor stemmingsstoornissen. De amplitude van het estradiol ritme in vrouwen met een zware depressie is veel hoger dan in (vrouwelijke)controle groepen¹²⁶.

Studies hebben aangetoond dat oestrogenen de HPA –as activiteit versterken^{127,128} en dat ze de cortisol releasing hormone (CRH) productie stimuleren, en dus uiteindelijk ook de cortisol afgifte^{9, 129}. Terwijl androgenen de CRH productie juist inhiberen¹²⁹. Vrouwen hebben ook een sterkere verhoging van ACTH en corticosterone tijdens een stress reactie^{130,131,132}. Dit zouden mogelijke verklaringen kunnen zijn voor het verschil in prevalentie¹¹⁴.

De meeste cellulaire reacties op CRH worden gemedieerd door de CRH receptor (CRHR) met het G-eiwit, G(s). Dierlijke studies hebben aangetoond dat er een sterkere CRHR-G(s) koppeling is in het vrouwelijk brein en dat bij mannen de CRH receptor selectiever is. Vrouwelijke CRHR neuronen zijn gevoeliger voor lage concentraties CRH en zijn minder adaptief aan hoge concentraties CRH. Dit zou een van de onderliggende mechanismen kunnen zijn waarom vrouwen een verhoogde prevalentie hebben voor stress gerelateerde psychopathologie¹³³.

De cortisol productie is sneller in mannen dan in vrouwen^{134,135}. Wat hieraan gerelateerd kan zijn is het aantal CRH-expressing neuronen in de hypothalamus (PVN). Bij mannen neemt het aantal CRH neuronen toe met de leeftijd en mannen hebben significant meer CHR neuronen dan vrouwen¹¹⁴. Een mogelijke verklaring voor het verschil in het aantal CRH neuronen is dat de hoeveelheid mede bepaald wordt door de activatie van sex hormonen¹³⁶.

Elakovic et al. hebben aangetoond dat de bindingscapaciteit van het hormoon corticosterone aan de GR en MR significant hoger is in het cytosol van de hippocampus in mannen, wat een van de belangrijkste hersenstructuren is die invloed heeft op de HPA-as¹³⁷. Dit resultaat suggereert dat sexe verschil in het GR/MR bindingsactiviteit een van de onderliggende mechanismen kan zijn wat leidt tot een verhoogde basale en stress geïnduceerde HPA-as activiteit in vrouwen^{138,139}.

Verder is aangetoond dat sex hormonen een invloed hebben op de GR expressie in de hypofyse. Studies hebben laten zien dat oestrogenen de GR expressie verlagen¹⁴⁰, terwijl een ovariectomie leidt tot een verhoging van de GR expressie¹⁴¹.

3.1.2 De PFC en de hippocampus

De hippocampus en prefrontale cortex (PFC) spelen een belangrijke rol in het integreren van emoties, leren en geheugen en hebben beide invloed op de HPA-as^{52,63,64}.

Morfometrische studies hebben sexuele dimorfisme in verschillende hersenstructuren aangetoond. Mannen hebben, ten opzichte van vrouwen, grotere volumes of verschillen in neuronale dichtheid in limbische gebieden zoals de hypothalamus¹⁴² en de amygdala¹⁴³. Vrouwen daarentegen hebben een grotere ventrolaterale PFC^{144,145,146,147}. Goldstein et al¹⁴⁸ hebben aangetoond dat er ook sexuele dimorfismen zijn in de hypothalamus en de hippocampus.

Er is verder nog weinig bekend over verschillen in de hersenstructuren tussen vrouwen en mannen.

3.1.3 BDNF

BDNF speelt een belangrijke rol in neuronale groei, overleving en ontwikkeling van neuronen, maar ook in het vertakken van zenuwvezels en synaptische plasticiteit in de volwassen hersenen⁹⁰.

Vrouwen hebben een verandering in BDNF concentratie tijdens een stress respons, mannen laten dit niet zien. Nadat de stress response beëindigd was werd de BDNF concentratie bij beide sexe weer gelijk aan de baseline. Dit suggereert dat er een verschil is tussen vrouwen en mannen in de stress response met betrekking tot BDNF¹⁴⁹.

Ook over dit systeem is nog vrij weinig bekend over de verschillen tussen vrouwen en mannen en wat het effect daarvan is op de systemen die betrokken zijn bij stress.

3.1.4 Serotonine

Veel studies hebben aangetoond dat er een aantal onderdelen van het centrale serotonerge circuit gevoelig zijn voor stress. Met name de hippocampus en de hypothalamus waar serotonine aanwezig is en er serotonine receptoren zijn^{102,103}.

Klinische studies suggereren dat sexe verschillen in depressies geassocieerd zijn met functionele polymorfismen van de serotonine transporter^{150,151,152,153} en tryptofaan hydroxylase^{154,155}.

Aangetoond is dat de synthese van serotonine met 52% sneller gaat in het mannelijk brein dan in het vrouwelijk brein¹⁵⁶. Omdat serotonine met depressies wordt geassocieerd wordt gesuggereerd dat de snelheid van serotonine synthese in vrouwen gerelateerd kan zijn hun prevalentie voor depressies¹⁵⁶. Dierlijke studies hebben aangetoond dat vrouwelijke ratten minder snel adapteren aan stress dan mannelijke ratten en dat serotonine hierbij een rol speelt¹⁵⁷.

Het blijkt dat vrouwen en mannen ongeveer een gelijke serotonine opslag hebben in de hersenen. Wanneer er een verhoogd gebruik van serotonine nodig is tijdens een stressvolle situatie is de langzamere synthese in vrouwen wellicht minder efficiënt om de adequate serotonine concentraties te behouden. In stressvolle situaties neemt de serotonine concentratiemeer af bij vrouwen dan bij mannen en dit leidt tot een verhoogde prevalentie¹⁵⁶.

4.1 Discussie & conclusie: Het effect van stress op gedrag

Depressie is een van de meest levensbedreigende mentale aandoeningen²
 Depressieve patiënten hebben een hoger risico in het ontwikkelen van ernstige lichamelijke aandoeningen⁵.

Er is redelijk veel bekend welke mechanismen in de hersenen van invloed zijn op het ontwikkelen van een depressie. Duidelijk is geworden dat stress een zeer grote impact heeft op het ontwikkelen van een depressie⁸.

Studies hebben aangetoond dat vrouwen die langdurige stress ondervinden vaak een depressie ontwikkelen. Echter mannen die langdurige stress ondervinden worden vaak agressief^{f23,25,26}.

Is het mogelijk dat er sexe verschillen zijn in de hersenstructuren, systemen, circuits en neurotransmitters die invloed hebben op effecten van stress? En dat deze verschillen dan ook effect hebben op de gedragsuitingen ten gevolge van stress?

In tabel 1 staat een overzicht van alle behandelde verschillen in hersenstructuren en systemen die een mogelijke invloed kunnen hebben op gedrag als gevolg van stress.

	HPA-as/ GR	PFC/Hippocampus	BDNF	serotonine
Mannen	Androgenen inhiberen de CRH productie. CRH binding is meer selectief Snellere cortisol productie Meer CRH neuronen Hogere bindingscapaciteit corticosterone GR/MR	X	X	Snellere synthese serotonine
Vrouw en	Hogere HPA-as activiteit Oestrogenen stimuleren de CRH productie. Sterkere toename van ACTH tijdens stress CRHR-G binding is sterker CRHR minder adaptief aan hoge concentratie CRH Verlaagde GR expressie door oestrogenen	Oestrogenen kunnen de PFC ontregelen	Er is een verandering van de BDNF concentratie tijdens de stress respons	Tijdens stress snellere serotonine afname Oestrogenen en hun effect op de GR die effect heeft op tryptofaan hydroxylase

Tabel 1. De verschillen tussen mannen en vrouwen.

4.1.1 De HPA-as

De verschillen tussen mannen en vrouwen zitten voornamelijk in de activiteit van de HPA-as, deze is actiever in vrouwen dan in mannen^{127,128}. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de interactie tussen de HPA-as, de HPG- as en fluctuaties van circulerende sex hormonen van vrouwen¹²⁵.

Studies hebben aangetoond dat oestrogenen de HPA –as activiteit versterken^{127,128} en daarmee de ATCH^{158,159} en cortisol afgifte⁹. In tegenstelling tot oestrogenen inhiberen androgenen de HPA-as, met name de CRH productie¹⁶⁰. Wanneer er bij mannen estradiol wordt toegediend krijgen zij een versterkte cortisol respons tijdens stress¹⁶¹.

Er is ook een verschil in CRH receptor binding tussen mannen en vrouwen. Dierlijke studies hebben aangetoond dat er een sterkere CRHR-G(s) koppeling is in het vrouwelijk brein en dat bij mannen de CRH receptor selectiever is. Vrouwelijke CRHR neuronen zijn gevoeliger voor lage concentraties CRH en zijn minder adaptief aan hoge concentraties CRH¹³³.

Andere studies hebben aangetoond dat de cortisol productie sneller is in mannen^{134,135}. Een mogelijke verklaring is dat het aantal CRH-expressing neuronen in de hypothalamus verschilt tussen mannen en vrouwen¹³⁶. Een mogelijke verklaring voor het verschil is dat de hoeveelheid CRH neuronen mede bepaald wordt door de activatie van sex hormonen¹⁶².

Elakovic et al. hebben aangetoond dat de bindingscapaciteit van het hormoon corticosterone aan de GR en MR significant hoger is in het cytosol in de hippocampus van mannen, wat een van de belangrijkste hersenstructuren is die invloed heeft op de HPA-as¹³⁷. Dit resultaat suggereert dat sexe verschil in de GR/MR bindingsactiviteit een van de onderliggende mechanismen kan zijn wat leidt tot een verhoogde basale en stress geïnduceerde HPA-as activiteit in vrouwen^{138,139}.

Andere studies hebben aangetoond dat sex hormonen een invloed hebben op de GR expressie in de hypofyse. Ze hebben gevonden dat oestrogenen de GR expressie verlagen¹⁴⁰, terwijl een ovariectomie leidt tot een verhoging van de GR expressie¹⁴¹.

Verschillende studies hebben aangetoond dat ervaringen vanuit de kindertijd de reactiviteit van de HPA –as kan veranderen. Deze studies lieten ook zien dat deze veranderingen gedeeltelijk gemedieerd worden door modificaties van genen, ook al zijn er geen echte veranderingen van het onderliggende DNA (epigenetische veranderingen). Deze epigenetische modificaties komen vooral voor in het gen voor de glucocorticoid receptor, welke de effecten van het cortisol helpt te mediëren⁸⁸.

Stress heeft een zeer grootte impact op de HPA-as, stress activeert deze namelijk. Er zijn veel factoren die invloed hebben op de HPA-as. De verschillen tussen mannen en vrouwen en is voornamelijk van toepassing op de activiteit van de HPA-as. De belangrijkste reden hiervoor is de invloed van oestrogenen op de HPA-as activiteit. Maar ook het effect van oestrogenen op de glucocorticosteroid receptoren. Aangezien de GR wordt geactiveerd wanneer de glucocorticoid concentratie hoog is, wat het geval is tijdens stress, en

oestrogenen voor een afname van het aantal GR zorgt zou dit een effect kunnen hebben op de stress respons. Er is geen studie gedaan over het effect van stress en de HPA-as op gedrag.

4.1.2 De PFC en de hippocampus

Er is zeer weinig bekend over de verschillen tussen mannen en vrouwen met betrekking tot de PFC en de hippocampus. Wel hebben een paar studies sexuele dimorfismen aangetoond. Mannen hebben, ten opzichte van vrouwen, grotere volumes in limbische gebieden zoals de hypothalamus¹⁴² en de amygdala¹⁴³. Vrouwen daarentegen hebben een grotere ventrolaterale PFC^{144,145,146,147}. Goldstein et al. hebben aangetoond dat er ook sexuele dimorfismen zijn in de hypothalamus en de hippocampus¹⁴⁸.

Studies suggereren dat oestrogenen factoren kunnen stimuleren die leiden tot PFC ontregeling maar ook bepaalde factoren kunnen inhiberen die de functies van de PFC beschermen. Het zou een mogelijkheid kunnen zijn dat vrouwen met hoge oestrogeen concentraties een grotere PFC ontregeling ondervinden tijdens stress¹⁶³.

Er zijn absoluut structurele veranderingen in de hersenen tijdens stress. Bij vrouwen spelen oestrogenen wederom een belangrijke rol. Ook de PFC en de hippocampus bevatten veel glucocorticoid receptoren, het kan zijn dat ook in deze gebieden oestrogenen een effect hebben op het aantal corticosteroid receptoren. Er is nog onvoldoende bekend over de verschillen in hersenstructuren tussen mannen en vrouwen. Het is duidelijk dat er nog meer onderzoek naar moet worden gedaan.

4.1.3 BDNF

Er is weinig bekend over de BDNF en de verschillen tussen mannen en vrouwen. Lin & ter Horst et al. hebben aangetoond dat vrouwen een verandering in BDNF concentratie laten zien tijdens een stress respons, mannen laten dit niet zien. Bij vrouwtjes ratten die langdurige stress ondergingen werd een verlaging van BDNF concentratie in de prelimbische PFC gevonden. Maar tijdens acute stress een verhoging van de BDNF concentratie in de hippocampus (dentale gyrus) Nadat de stress response beëindigd was werd de BDNF concentratie bij beide sexe weer gelijk aan de baseline¹⁶⁴.

Het is duidelijk dat stress een effect heeft op BDNF. Er is alleen bij vrouwen een verandering in BDNF concentratie tijdens stress en niet bij mannen. Dit suggereert dat er een verschil is tussen vrouwen en mannen in de stress response met betrekking tot BDNF. Echter Lin & ter Horst et al. verwachten dat veranderingen van en verschil in BDNF concentratie tussen mannen en vrouwen geen effect zal hebben op gedrag¹⁶⁴.

4.1.4 Serotonine

Tryptofaan hydroxylase is een enzym dat helpt bij de synthese van serotonine. Tijdens stress is er een verhoogde activiteit van dit enzym, deze activiteit wordt gereguleerd door binding van corticosteroiden op glucocorticoid receptoren¹⁶⁴.

Het is aangetoond dat de raphe nuclei veel glucocorticoid bevat¹¹¹. Dus ook hier zijn oestrogenen van toepassing vanwege hun invloed op de GR.

Aangetoond is dat gemiddeld over de hele hersenen de synthese van serotonine 52% sneller gaat in het mannelijk brein dan in het vrouwelijk brein¹⁵⁶. Dierlijke studies hebben aangetoond dat vrouwelijke ratten minder snel adapteren aan stress dan mannelijke ratten en dat serotonine hierbij een rol speelt¹⁵⁷.

Het blijkt dat vrouwen en mannen ongeveer een gelijke serotonine opslag hebben in de hersenen. Wanneer er een verhoogd gebruik van serotonine nodig is tijdens een stressvolle situatie is de langzamere synthese in vrouwen wellicht minder efficiënt om de adequate serotonine concentraties te behouden¹⁶⁵.

Er is een effect van stress op serotonine maar het is nog niet duidelijk wat een impact het heeft op het serotonine systeem. Er zijn verschillen tussen mannen en vrouwen gevonden in de snelheid van synthese en wat een effect dat kan hebben op de serotonine concentratie tijdens een stress respons. Er is te weinig bekend om een conclusie te formuleren over het effect van serotonine op verschillen in gedrag tussen mannen en vrouwen.

4.1.5 conclusie

Stress heeft een belangrijke invloed op de werking van de HPA-as, het leidt tot structurele veranderingen in de hersenen, het onderdrukt de synthese van BDNF en er is een effect op het serotoninesysteem. Dus mijn eerste hypothese, er zijn verschillen tussen mannen en vrouwen in het effect van stress op de HPA-as, PFC, hippocampus, BDNF en serotonine, klopt.

Mijn tweede hypothese was moeilijk te bewijzen. Er is duidelijk onvoldoende onderzoek gedaan naar het effect van stress op verschil in gedrag tussen mannen en vrouwen. Dus mijn tweede hypothese verwerp ik.

Toch een belangrijk punt om te vermelden is dat oestrogenen een grote invloed hebben op de hersensystemen die betrokken zijn bij stress. Studies hebben laten zien dat oestrogenen de GR expressie verlagen¹⁴⁰. De amygdala bevat veel glucocorticoid receptoren en is onder andere betrokken bij agressie. Wellicht hebben vrouwen door hun oestrogenen minder GR in de amygdala en heeft de stress response minder effect waardoor vrouwen minder agressief worden. Dit is puur hypothetisch en zal nog onderzocht moeten worden.

Een ander belangrijk punt is de rol van de corticosteroid receptoren. Bij drie (de HPA-as, PFC, hippocampus en serotonine) van de vier behandelde hersensystemen hadden ze invloed op de stress response.

Er zijn meerdere GR en MR polymorfismen die verantwoordelijk kunnen zijn voor individuele verschillen in neuronale reacties op corticosteroiden^{166,167}. Sommige polymorfismen kunnen de gevoeligheid voor corticosteroiden in het brein verhogen. De dragers van deze mutatie hebben een hoger risico op een depressie¹⁶⁷.

Het kan zijn dat de interactie tussen sex hormonen en corticosteroid receptoren een van de belangrijkste onderliggende mechanismen is die leidt tot een hogere prevalentie bij vrouwen. Maar ook dat corticosteroid receptoren invloed kunnen

hebben op het verschil in gedrag. Glucocorticoiden spelen namelijk ook een belangrijke rol tijdens sociale conflicten waarbij agressie betrokken is¹⁶⁸. Door een sterke toename van corticosteroiden tijdens een conflict wordt de stress respons geactiveerd en agressie getriggerd³⁸. Aangezien oestrogenen leiden tot een afname van de GR kan dit een effect hebben op gedrag in vrouwen tijdens bepaalde situaties, bijvoorbeeld tijdens stress. Om dit te bewijzen zal er onderzoek moeten worden gedaan.

Referenties

1. Murray CJ, Lopez AD (1997): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet*;349:1498-504.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. (2005): Lifetime prevalence and age of onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*;62:593-602.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. (2005): Lifetime prevalence and age of onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*;62:593-602.
4. Zorumski C, Rubin E. (2011): *Psychiatry and clinical neuroscience: a primer*. OUP USA; New York
5. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. (2006): Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta analysis. *Diabetologia*;49:837-45.
6. Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. (2005): Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*;58:175-89.
7. Palazidou E. (2012) The neurobiology of depression. *Br Med Bull* 101 (1): 127-145.
8. Brown GW, Harris T (1978): *Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorder in Women*. London: Tavistock
9. Grunfeld JP, Eloy L (1987): Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension* 10 (6):608-18
10. Francis Chaouloff, Ph.D., Olivier Berton, Ph.D., and Pierre Mormède, Ph.D. (1999): *Serotonin and stress*. Elsevier science inc. 21:28S–32S, 1999
11. McEwen BS (1998): Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338:171--179
12. Ahima RS, Harlan RE (1991): Differential corticosteroid regulation of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system: topography and implications. *Endocrinology*129:226 236
13. Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR (2000): Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci*20:4657–4668
14. Joels M, Krugers HJ, Lucassen PJ, Karst, H. (2009): Corticosteroid effects on cellular physiology of limbic cells. *Brain Res.*, 1293; pp. 91–100
15. Karst, S. Berger, M. Turiault, F. Tronche, G. Schutz, M. (2005): Joels Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102; pp. 19204–19207
16. Bale TL. (2006): Stress sensitivity and the development of affective disorders. *Horm Behav.* 50:529--533.
17. Berton O, Nestler EJ. (2006): New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci.* 7:137--151.
18. Brown GW, Harris T (1978) *Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorder in Women*. London: Tavistock;
19. Wang Q, Verweij EWE, Krugers HJ, Joels M, Swaab DF, Lucassen PJ. (2013): Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. *Brain Struct Funct*
20. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. (2003): Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*;100:1387-92.
21. Videbech P, Ravnkilde B. (2004): Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*;161:1957-66.
22. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. (1981): Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the aetiology and therapy of depression. *Arch Gen Psych*;38:1160-80

23. Heim C, Binder EB. (2012): Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* 233:102–111.
24. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA (2002) Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry* 159:1133–1145.
25. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. (1993): Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 29:85–96.
26. Nolen-Hoeksema S. (2012): Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu Rev Clin Psychol* 8:161–187.

27. Brown GW, Harris T. (1978): *Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorder in Women*. London: Tavistock

28. Herbert J. et al. (2006): Do corticosteroids damage the brain? *J. Neuroendocrinol.*, 18: pp. 393–411

29. Grunfeld JP, Eloy L. (1987): Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension* 10 (6):608-18

30. Reul JM, , de Kloet ER. (1985): Two receptor systems for corticosterone in rat brain:microdistribution and differential occupation, *Endocrinology* 117 2505–2511.

31. Herbert J. et al. (2006) Do corticosteroids damage the brain? *J. Neuroendocrinol.*, 18: pp. 393–411
32. Sapolsky RM. (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders *Arch. Gen. Psychiatry*, 57; pp. 925–935
33. Gold PW, Chrousos GP. (2002) Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states *Mol. Psychiatry*, 7; pp. 254–275
34. Sherwood Brown E, Varghese FP, McEwen BS. (2004): Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol. Psychiatry*, 55; pp. 1–9
35. Reul JM, , de Kloet ER. (1985): Two receptor systems for corticosterone in rat brain:microdistribution and differential occupation, *Endocrinology* 117
36. Joels M, Krugers HJ, Lucassen PJ, Karst H. (2009): Corticosteroid effects on cellular physiology of limbic cells. *Brain Res.*, 1293; pp. 91–100
37. Karst H Berger S Turiault M Tronche F Schutz G Joels M. (2005): Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102; pp. 19204–19207
38. Joels M, Karst H, DeRijk R, de Kloet R (2007); the coming out of the mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci.* 2008 jan;31(1): 1-7.
39. De Kloet ER, Reul JM. (1987): Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems *Psychoneuroendocrinology*, 12; pp. 83–105
40. Wellhoener et al. (2004): Elevated resting and exercise-induced cortisol levels after mineralocorticoid receptor blockade with canrenoate in healthy humans *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89; pp. 5048–5052
41. Joels M, Karst H, DeRijk R, de Kloet R (2007): the coming out of the mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci.* 2008 jan;31(1): 1-7.
42. Karst H Berger S Turiault M Tronche F Schutz G Joels M. (2005): Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102; pp. 19204–19207
43. De Kloet ER, Reul JM. (1987): Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems *Psychoneuroendocrinology*, 12; pp. 83–105

44. Elakovic I. et al. (2012): Gender-specific response of brain corticosteroid receptors to stress and fluoxetine. volume 1384:61-68
45. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease Nat. Rev. Neurosci., 6; pp. 463-475
46. Holsboer F. (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression Neuropsychopharmacology, 23; pp. 477-501
47. Nemeroff CB, Vale WW. (2005): The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery J. Clin. Psychiatry, 66 (Suppl. 7), pp. 5-13
48. Pariante CM. (2006) The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? J. Psychopharmacol., 20, pp. 79-84
49. Popoli M, Gennarelli M, Racagni G. (2002): Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants. Bipolar Disord;4:166-182
50. Shansky RM. (2004) Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. Molecular Psychiatry 9, 531-538
51. Arnsten AFT. (1998): The biology of feeling frazzled. Science; 280: 1711-1712.
52. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. (2000): Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. Science 288:1835-1838
53. Ahima RS, Harlan RE. (1991): Differential corticosteroid regulation of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system: topography and implications. Endocrinology 129:226-236
54. Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR (2000): Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. J Neurosci 20:4657-4668
55. Diorio D, Viau V, Meaney MJ (1993): The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. J Neurosci 13:3839-3847.
56. Sullivan RM, Gratton A. (1999): Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats J. Neurosci., 19, pp. 2834-2840
57. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. (1997): Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 386:824-827
58. Radley J, Rocher A, Miller M. (2006) Repeated Stress Induces Dendritic Spine Loss in the Rat Medial Prefrontal Cortex. Cerebral Cortex March;16:313-320
59. McEwen, BS. (2004): Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. Ann. NY Acad. Sci. 1032, 1-7
60. Arnsten AFT. (2009): Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nature Neuroscience volume 10
61. Squire LR, Knowlton BJ. (2000) The New Cognitive Neurosciences. Gazzaniga MS, editor p. 765-79
62. Fanselow MS. (2000): Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. Behav Brain Res;110:73-81
63. Knowlton LR. (2000): The New Cognitive Neurosciences. Gazzaniga MS, editor. p. 765-79
64. Damasio R, Tranel D, Damasio H. (1990): Individuals with sociopathic behaviour caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. Behav Brain Res;41:81-94
65. Reul JM, De Kloet ER. (1985): Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. Endocrinology. Dec;117(6):2505-11
66. Mizoguchi K, et al. (2003): Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. Neuroscience 119 887-897
67. Reul JM, De Kloet ER. (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. Endocrinology Dec;117(6):2505-11

68. Herbert J. et al. (2006): Do corticosteroids damage the brain? *J. Neuroendocrinol.*, 18, pp. 393–411
69. Altman J. (1965): Das Autoradiographic and histologic evidence of postnatal neurogenesis in rats *J Comp Neurol*, 124, pp. 319–335
70. Cameron HA, Gould E. (1994): Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus *Neuroscience*, 61, pp. 203–209
71. Cameron HA, McKay RD. (1999): Restoring production of hippocampal neurons in old age *Nat Neurosci*, 2, pp. 894–897
72. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. (1988): Clinical and biochemical manifestations of depression Relation to the neurobiology of stress *N Engl J Med*, 314, pp. 348–353
73. Sapolsky RM. (2000) The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression A primer on neuron death *Biol Psychiatry*, 48, pp. 755–765
74. Wang Q, Verweij EWE, Krugers HJ, Joels M, Swaab DF, Lucassen PJ. (2013): Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. *Brain Struct Funct*
75. Duman RS, Monteggia LM. (2006): A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*;59:1116-27
76. Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. (2008): Novel drugs and therapeutic targets for severe disorders. *Neuropsychopharmacology* 33, 2080–2092.
77. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. (2003): Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*;54:70-5
78. Krishnan V. et al.(2007): Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell* 131, 391–404
79. Svenningsson P. et al. (2006) Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science* 311, 77–80
80. Duman RS, Monteggia LM. (2006): A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*;59:1116-27.
81. Martinowich K, Manji H, Lu B.(2007): New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* ;10:1089-93
82. aan het Rot M, Sanjay J. Mathew MD, Dennis S. Charney MD. (2009): Neurobiological mechanisms in major depressive disorder *CAMJ*
83. Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. (2007) Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* ;62:423-8.
84. Duman RS, Monteggia LM.(2006): A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*;59:1116-27.
85. Martinowich K, Manji H, Lu B. (2007):New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* ;10:1089-93
86. Sen S, Duman R, Sanacora G.(2008): Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* ;64: 527-32.
87. Charney DS, Manji HK. (2004): Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE:re5*.
88. aan het Rot M, Sanjay J. Mathew MD, Dennis S. Charney MD. (2009): Neurobiological mechanisms in major depressive disorder *CAMJ*
89. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, et al. (2008): Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*;7:426-37.
90. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. (2003): Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*;54:70-
91. Kuipers SD, Trentani A, Den Boer JA, Ter Horst GJ (2003): Molecular correlates of impaired prefrontal plasticity in response to chronic stress. *Journal of Neurochemistry* 85,1312–1323.
92. Airan RD. et al. (2007): High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science* 317, 819–823

93. Kempermann G.(2008): The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends Neurosci.* 31, 163–169
94. Sahay A, Hen R. (2007): Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature Neurosci.* 10,1110–1115
95. Surget A, et al. (2008): Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biol. Psychiatry* 64, 293–301
96. Martinowich K, Lu B.(2008): Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*;33:73-83.
97. Chaouloff F, Berton O, Mormède P. (1990): Serotonin and stress Elsevier science inc. 1999;21:28S–32S
98. van Praag HM. (1994): In *Current Therapeutic Approaches to Panic and Other Anxiety Disorders*, eds Mendlewicz J, Racagni G, Brunello N(Karger, Basel), pp 144–150.
99. Brewerton TD. (1995): *Psychoneuroendocrinology* 20:561–590.
100. Heninger GR. (1995): in *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, eds Bloom F E, Kupfer D J(Raven, New York), pp 471–482
101. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. (1981): Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the aetiology and therapy of depression. *Arch Gen Psych*;38:1160-80
102. Chaouloff F (1993): Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems.*Brain Res Rev* 18:1–32
103. Graeff FG (1993): Role of 5-HT in defensive behavior and anxiety. *Rev Neurosci* 4:181–211
104. X
105. Young SN (2007). "How to increase serotonin in the human brain without drugs". *Rev. Psychiatr. Neurosci.* 32 (6): 394–99
106. Frazer A, Hensler JG. (1999): "Understanding the neuroanatomical organization of serotonergic cells in the brain provides insight into the functions of this neurotransmitter"
107. Jacobs BL, Azmitia EC. (1992): structure and function of the brain serotonin system *Physiol Rev* Jan;72(1):165-229.
108. Hong You et al. (2013): The relationship between statins and depression: a review of the literature.
109. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. (2003): Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 299:76.
110. Chaouloff F. (1993): Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Rev* 18:1–32
111. Harfstrand A, et al.(1986) Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA Dec*;83(24):9779-83.
112. de Kloet ER, Reul JM, Sutanto W.(1990): corticosteroids and the brain. 20;37(3):387-94
113. Rosa-Neto P, Diksic M, Okazawa H, et al.(2004): Measurement of brain regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*;61:556-63.
114. Bao AM, Swaab DF. (2011): Sexual differentiation of the human brain: Relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32 214–226
115. Seeman MV. (1997): Psychopathology in women and men: focus on female hormones, *Am. J. Psychiatry* 154 (1997) 1641–1647.
116. Piccinelli M, Wilkinson G. (2000): Gender differences in depression: the role of personality factors, *Br. J. Psychiatry* 177 486–492.
117. Taylor SE, et al. (2000): Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight orflight, *Psychol. Rev.* 107 411–429.
118. Ter Horst GJ, Wichmann R, Gerrits M, Westenbroek C, Lin Y. (2009): Sex differences in stress responses: focus on ovarian hormones, *Physiol. Behav.*97 239–249
119. Spratt D. (2000): Sex differences in the brain, *J. Neuroendocrinol.* 12 597–598

120. Herbert J, et al. (2006): Do corticosteroids damage the brain? *J. Neuroendocrinol.*, 18 pp. 393–411
121. Grunfeld JP, Eloy L (1987): Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension* 10 (6):608-18
122. Conway-campbell BL, McKenna MA, et al. (2007): Proteasome-dependent down-regulation of activated nuclear hippocampal glucocorticoid receptors determines dynamic responses tot corticosterone. *Endocrinology* 148, 5470-5477
123. Seeman MV. (1997): Psychopathology in women and men: focus on female hormones, *Am. J. Psychiatry* 154 1641–1647.
124. Piccinelli M, Wilkinson G. (2000): Gender differences in depression: the role of personality factors, *Br. J. Psychiatry* 177 486–492
125. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. (2008):The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus, *Brain Res. Rev.* 57 531–553.
126. Bao AM, et al. (2004): Diurnal rhythms of free estradiol and cortisol during the normal menstrual cycle in women with major depression, *Horm. Behav.* 45 93–102.
127. Viau V, Meaney MJ. (1991): Variations in the hypothalamic–pituitary–adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. *Endocrinology*, 129 pp. 2503–2511
128. Burgess LH, Handa RJ. (1992): Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats *Endocrinology*, 131 pp. 1261–1269
129. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. (2004): Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus, *J. Neuroendocrinol.* 16 272–278.
130. Kitay JI. (1961): Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat *Endocrinology*, 68 pp. 818–824
131. Handa RJ, Burgess HJ, Kerr JE, O'Keefe JA. (1994): Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo–pituitary–adrenal axis *Horm. Behav.*, 28 pp. 464–476
132. Armario A, Gavaldà A, Martí J. (1995): Comparison of the behavioural and endocrine response to forced swimming stress in five inbred strains of rats *Psychoneuroendocrinology*, 20 pp. 879–890
133. Bangasser DA, Curtis A, et al. (2010): Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology, *Mol. Psychiatry* 15 877. 896–904.
134. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhausl W. (1998): Sex-specific differences in cortisol production rates in humans, *Metabolism* 47 974–976.
135. Shamim W, Yousufuddin M et al. (2000): Gender differences in the urinary excretion rates of cortisol) and androgen metabolites, *Ann. Clin. Biochem.* 37 (Pt 6 770–774).
136. Bao AM, Swaab DF. (2007): Gender difference in age-related number of corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in the human hypothalamic paraventricular nucleus and the role of sex hormones. *Neuroendocrinology* 85 27–36.
137. Elakovic I. et al. (2012): Gender-specific response of brain corticosteroid receptors to stress and fluoxetine. *volume 1384:61-68*
138. Seale JV, Wood SA. Et al. (2004): Gonadectomy reverses the sexually diergic patterns of circadian and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in male and female rats *J. Neuroendocrinol.*, 16 pp. 516–524
139. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB. (2000): Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women *Arch. Gen. Psychiatry*, 57 pp. 1157–1162
140. Burgess LH, Handa RJ. (1993): Estrogen-induced alterations in the regulation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor messenger RNA expression in the female rat anterior pituitary gland and brain *Mol. Cell. Neurosci.*, 4 pp. 191–198
141. Pfeiffer A, Barden N. (1988): Glucocorticoid receptor gene expression in rat pituitary gland intermediate lobe following ovariectomy *Mol. Cell. Endocrinol.*, 55 pp. 115–120

142. Swaab DF, Fliers E (1985) A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 228:1112–1115.
143. Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL (1996): Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cereb Cortex* 6:551–560
144. Goldstein JM, Seidman LJ, et al. (2001): Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging, *Cereb. Cortex* 11 490–497.
145. Good CD, Johnsrude I, et al. (2001): Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains, *Neuroimage* 14 685–700.
146. Paus T, Otaky N, et al. (1996): In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superiorrostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps, *J. Comp. Neurol.* 376 664–673.
147. Pujol J, Lopez A, et al. (2002): Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality, *Neuroimage* 15 847–855.
148. Goldstein JM, Seidman LJ, et al. (2001): Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging, *Cereb. Cortex* 11 490–497
149. Lin Y. et al. (2009): Sex Differences in the Effects of Acute and Chronic Stress and Recovery after Long-Term Stress on Stress-Related Brain Regions of Rats. *Oxford journal Cereb. Cortex* 19 (9): 1978-1989
150. Brummett BH, Boyle SH, Siegler IC, Kuhn CM, Ashley-Koch A, et al. (2008): Effects of environmental stress and gender on associations among symptoms of depression and the serotonin transporter gene linked polymorphic region (5-HTTLPR). *Behav Genet* 38: 34–43..
151. Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, et al. (2005): Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 10: 220–224..
152. Mizuno T, Aoki M, Shimada Y, Inoue M, Nakaya K, et al. (2006): Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety. *J Psychosom Res* 60: 91–97. .
153. Sjöberg RL, Nilsson KW, Nordquist N, Ohrvik J, Leppert J, et al. (2006): Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 443–449.
154. Armbruster D, Mueller A, Strobel A, Kirschbaum C, Lesch KP, et al. (2010): Influence of functional tryptophan hydroxylase 2 gene variation and sex on the startle response in children, young adults, and older adults. *Biol Psychol* 83: 214–221..
155. Goswami DB, May WL, Stockmeier CA, Austin MC (2010): Transcriptional expression of serotonergic regulators in laser-captured microdissected dorsal raphe neurons of subjects with major depressive disorder: sex-specific differences. *J Neurochem* 112: 397–409.
156. Kennett G A, Chaouloff F, Marcou M, Curzon G (1986): *Brain Res* 382:416–421
157. Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA. (1994): Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo–pituitary–adrenal axis *Horm. Behav.*, 28, pp. 464–476
158. Armario A, Gavaldà A, Martí J. (1995): Comparison of the behavioural and endocrine response to forced swimming stress in five inbred strains of rats *Psychoneuroendocrinology*, 20, pp. 879–890
159. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. (2004):, Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus, *J. Neuroendocrinol.* 16 272–278.

160. Kirschbaum C, Schommer N, et al. (1996): Short-term estradiol treatment enhances pituitary–adrenal axis and sympathetic responses to psychosocial stress in healthy young men *Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, pp. 3639–3643.
161. Bao AM, Swaab DF. (2007): Gender difference in age-related number of corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in the human hypothalamic paraventricular nucleus and the role of sex hormones. *Neuroendocrinology* 85 27–36.
162. R M Shansky. (2004): Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction *Molecular Psychiatry* 9, 531–538.
163. Lin YH, Ter Horst GJ et al. (2008): Effects of long-term stress and recovery on the prefrontal cortex and dentate gyrus in male and female rats. *Cereb Cortex* 8;18:2762-2774
164. Chaouloff F (1993): Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Rev* 18:1–32
165. Nishizawa S. et al. (1997): differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94(10):5308-13.
166. van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinden AG, Janssen JA, Brinkmann AO, Grobbee DE, de Jong FH, van Duyn CM, Pols HA, Lamberts SW.(2002): A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes*; 51: 3128–3134.
167. van Rossum EF, Voorhoeve PG, te Velde SJ, Koper JW, Delemarre van de Waal HA, Kemper HC, Lamberts SW. (2004): The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with a beneficial body composition and muscle strength in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 4004–4009.
168. Kudielka BM, Kirschbaum C. (2005): Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology* 69:113-132

