

Gevoelig voor verandering

Neuro-endocrinologische aspecten van depressie bij vrouwen

L.A.M. KOOIMAN, B.J.A. JANSSEN, F.P.M.L. PEETERS

ACHTERGROND Depressie komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen. Hiervoor bestaan verschillende verklaringen. Er zijn aanwijzingen dat de fluctuaties in het oestrogeenniveau, die eigen zijn aan het vrouwelijke reproductieve systeem, betrokken zijn bij het ontstaan van dit prevalentieverschil tussen vrouwen en mannen. De invloed die oestrogenen uitoefenen op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras kan daarbij een belangrijke rol spelen.

DOEL Het belichten van de disregulerende invloed van oestrogeen op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras; deze zou bij een groep vrouwen met een voor hormonale fluctuaties gevoelige neuro-endocriene stressrespons kunnen leiden tot depressieve symptomen.

METHODE Literatuuronderzoek met behulp van PubMed, met als zoektermen 'depression', 'estrogen', 'gender', 'gonadal hormones', 'HPA axis', 'stress' en 'women'.

RESULTATEN Disregulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras speelt een rol in de etiologie van de depressieve stoornis. Enerzijds hebben oestrogenen een stimulerend effect op de activiteit van dit systeem. Anderzijds gaan dalingen in de endogene oestrogeenspiegel mogelijk gepaard met een verminderde activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras.

CONCLUSIE Niet de absolute oestrogeenspiegels maar de veranderingen in de oestrogeenspiegels die eigen zijn aan het vrouwelijke reproductieve systeem vergroten de kans op een disregulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras en kunnen op deze wijze bijdragen aan het ontstaan van depressieve symptomen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)4, 241-250]

TREFWOORDEN depressie, gender, geslachtshormonen, hypothalamus-hypofyse-bijnieras

Er bestaat geen twijfel over dat vrouwen meer aan depressie lijden dan mannen (Kessler e.a. 1994; Kuehner 2003). Dit gendersverschil in de prevalentie van depressie ontstaat gedurende de puberteit (Angold e.a. 1998). Dit is niet het enige gendersverschil bij de depressieve stoornis. Er zijn aanwijzingen dat ook de aard van de symptomen gerelateerd is aan gender. Depressieve episodens gaan bij vrouwen vaker dan bij mannen gepaard met somatische en atypische symptomen, zoals overmatig slapen en een toename van de eetlust. Vrouwen

would also have more anxiety symptoms (Angst e.a. 2002; Benazzi 2002). Verder hangt het beloop van de stoornis samen met het geslacht. Bij vrouwen wordt bijvoorbeeld een hogere terugval en non-remissie gevonden (Kuehner 2003). Vervolgens bestaat er volgens sommige onderzoekers een gendersverschil in de effectiviteit van farmacotherapie bij depressie. Mannen zouden beter op tricyclische antidepressiva reageren en vrouwen beter op selectieve serotonineheropnameremmers (Joyce e.a. 2003; Kornstein e.a. 2000; Martenyi e.a.

2001). Er zijn echter ook aanwijzingen dat de respons op antidepressiva onafhankelijk is van gender (Quitkin e.a. 2002; Wohlfarth e.a. 2004). Van de genoemde verschillen is de oververtegenwoordiging van vrouwen onder depressieve patiënten de meest robuuste bevinding.

Er zijn verschillende verklaringen voor deze oververtegenwoordiging. Eén hypothese is dat deze oververtegenwoordiging het gevolg is van artefacten. Vrouwen zouden bijvoorbeeld makkelijker psychische klachten rapporteren en hulp zoeken, en er zou bij hen eerder een depressie worden gediagnosticeerd. Bovendien zouden mannen bij depressieve klachten meer dan vrouwen geneigd zijn tot middelenmisbruik, waardoor de depressie gemaskeerd en daardoor niet gediagnosticeerd kan worden. Recent onderzoek heeft echter duidelijk gemaakt dat deze verklaring voor het prevalentieverschil niet juist is (Kuehner 2003; Nolen-Hoeksema 1999; Piccinelli & Wilkinson 2000). Kijken we verder naar andere verklaringen, dan is ten eerste de genderrol van vrouwen geassocieerd met proximale stressoren waarvan bekend is dat ze het risico op een depressie vergroten, bijvoorbeeld armoede en een laag opleidingsniveau (Kuehner 2003). Seksueel misbruik, als distale risicofactor, vormt daarbij een specifieke stressor die geassocieerd is met depressie bij vrouwen (Dube e.a. 2005; Spataro e.a. 2004). Een tweede verklaring is dat de grotere kwetsbaarheid voor depressie gerelateerd is aan genderverschillen in het omgaan met een daling van de stemming. Mannen zouden de neiging hebben om afleiding te zoeken, terwijl vrouwen meer piekeren over hun sombere stemming. Rumineren vergroot de kans op verdere ontwikkeling en instandhouding van depressieve symptomen (Kuehner & Weber 1999). Ten derde zijn er aanwijzingen dat de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA-as) bij vrouwen onder invloed van bepaalde stressoren makkelijker en sneller verstoord raakt dan bij mannen (Dorn & Chrousos 1997; Weiss e.a. 1999; Young 1995). Ten slotte bestaat er mogelijk een samenhang tussen de hormonale fluctuaties die eigen zijn aan het vrouwe-

lijke reproductieve systeem en de ontwikkeling van depressieve klachten (Halbreich & Kahn 2001; Kuehner 2003; Noble 2005).

Uit het bovenstaande kunnen we afleiden dat er sprake is van een genderspecifieke reactie op stress, en dat de fluctuerende niveaus van geslachtshormonen bij vrouwen een rol zouden kunnen spelen bij de ontwikkeling van depressieve symptomen bij vrouwen. In het onderstaande richten we ons op de wijze waarop met name oestrogenen de respons van de HPA-as op stress kunnen beïnvloeden en de gevolgen hiervan voor de kwetsbaarheid om depressieve symptomen te ontwikkelen. Een hypothese die met het voortschrijden van kennis op dit gebied steeds meer aanhang krijgt, is de volgende: veranderingen in het oestrogeenniveau kunnen bij sommige vrouwen een disregulerende invloed uitoefenen op de HPA-as en zo de kwetsbaarheid om depressieve klachten te ontwikkelen vergroten (Dorn & Chrousos 1997; Peeters e.a. 2003).

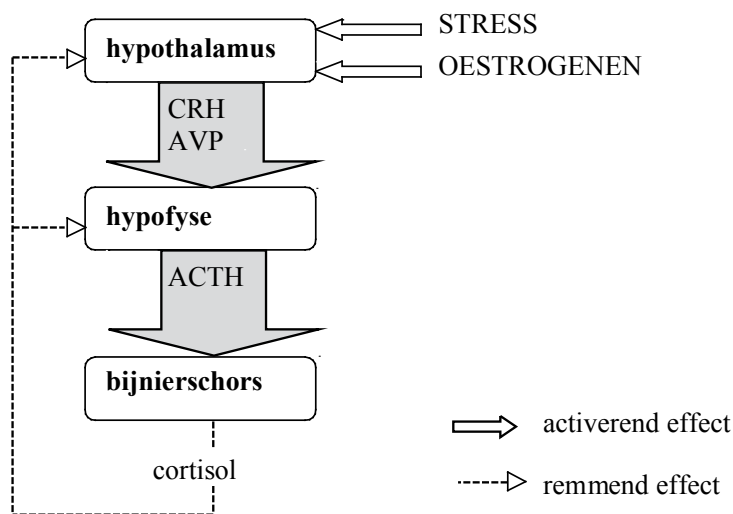
METHODE

Er werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met behulp van PubMed. Gezocht werd met combinaties van de zoektermen 'depression', 'estrogen', 'gender', 'gonadal hormones', 'HPA axis', 'stress', en 'women', waarbij in de artikelen gevonden referenties een belangrijke aanvulling vormden. Van de gevonden artikelen werden er 71 geselecteerd op basis van hun relevantie. Er werden alleen artikelen geselecteerd die geplaatst waren in een tijdschrift met een minimale impactfactor van 1.

DE HYPOTHALAMUS-HYPOFYSE-BIJNIERAS

Verschillende hersenstructuren zijn betrokken bij de neuro-endocriene respons op stressoren, zoals de hippocampus, de amygdala, de locus caeruleus, de dorsale raphe nucleus en het mesolimbische systeem. De HPA-as speelt een centrale rol binnen het neuro-endocriene stresssysteem (Carasco & Van de Kar 2003). In de hypothalamus worden *corticotropin-releasing hormone* (CRH) en argi-

FIGUUR 1 De belangrijkste elementen van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as)



CRH = corticotropin-releasing hormone

AVP = arginine-vasopressine

ACTH = adrenocorticotrop hormoon

nine-vasopressine (AVP) afgescheiden. Deze neuropeptiden spelen een regulerende rol binnen de HPA-as. Ze zetten de hypofyse aan tot de vorming en secretie van het adrenocorticotrop hormoon (ACTH). Het ACTH stimuleert vervolgens in de bijnierschors de aanmaak van glucocorticoïden. Bij mensen is cortisol het belangrijkste glucocorticoïde (figuur 1). Dit stresshormoon beïnvloedt talloze processen die van belang zijn voor de aanpassing aan en overleving in bedreigende en stressvolle situaties (Holsboer 2001).

Feedbackmechanismen zorgen voor een evenwichtig functioneren van de HPA-as. Cortisol speelt hierbij een belangrijke rol; door zich te hechten aan glucocorticoïdreceptoren in de hypothalamus en de hypofyse remt het de productie van zowel het CRH als van het ACTH. Daarmee wordt ook een overmatige afscheiding van het cortisol zelf voorkomen. Als dit feedbackmechanisme niet goed functioneert, kan dit tot gevolg hebben dat de endogene niveaus van deze stresshormonen erg hoog worden. Dit kan uiteindelijk leiden tot beschadiging van hersenstructuren (o.a. de hippocampus), angstgevoelens, veranderingen in de eetlust en het slaappatroon, en psychomotorische

stoornissen, cognitieve stoornissen en stemmingsstoornissen (Holsboer 2001; Van Londen e.a. 1998).

Op basis van het bovenstaande is lange tijd aangenomen dat er bij een depressie sprake is van een verhoogde activiteit van de HPA-as. Volgens meer recente aanwijzingen is een disregulatie van dit systeem echter het meest wezenlijke kenmerk (Peeters e.a. 2004; Posener e.a. 2004). Het gaat daarbij om een verstoring van de basale activiteit en van de reactiviteit op stimuli (Peeters e.a. 2003). Hyperactiviteit van de HPA-as zou geassocieerd zijn met depressie met vitale kenmerken, terwijl hypoactiviteit kenmerkend zou zijn voor depressie met atypische kenmerken (Tsigos & Chrousos 2002).

Onderzoek naar genderverschillen in de regulatie van de HPA-as wijst erop dat de reactiviteit van het systeem afhangt van het type stressor. Waarschijnlijk roepen prestatie- en taakgerichte stressoren, zoals spreken in het openbaar en het maken van wiskundige opgaven, meer spanning op bij mannen, terwijl vrouwen meer stress ervaren bij problematiek die zich voordoet in interpersoonlijke situaties (Kirschbaum e.a. 1999; Stroud e.a. 2002).

INVLOED VAN OESTROGENEN OP DE HPA-AS

De rol van de verschillende geslachtshormonen beperkt zich niet tot de regulatie van de reproductieve functies. In het kader van depressie zijn vooral de interacties tussen oestrogenen en het centraal zenuwstelsel (CZS) onderzocht (Bao e.a. 2005; Halbreich & Kahn 2001). Oestrogenen worden geproduceerd in de ovaria (en tijdens de zwangerschap ook in de placenta), vanaf de puberteit tot aan de menopauze. Ze komen in het CZS tot actie door zich te hechten aan oestrogeenreceptoren (figuur 2) die in veel verschillende hersenstructuren te vinden zijn. De dichtheid van deze receptoren is relatief groot in de hypothalamus en de amygdala (McEwen & Alves 1999; Östlund e.a. 2003).

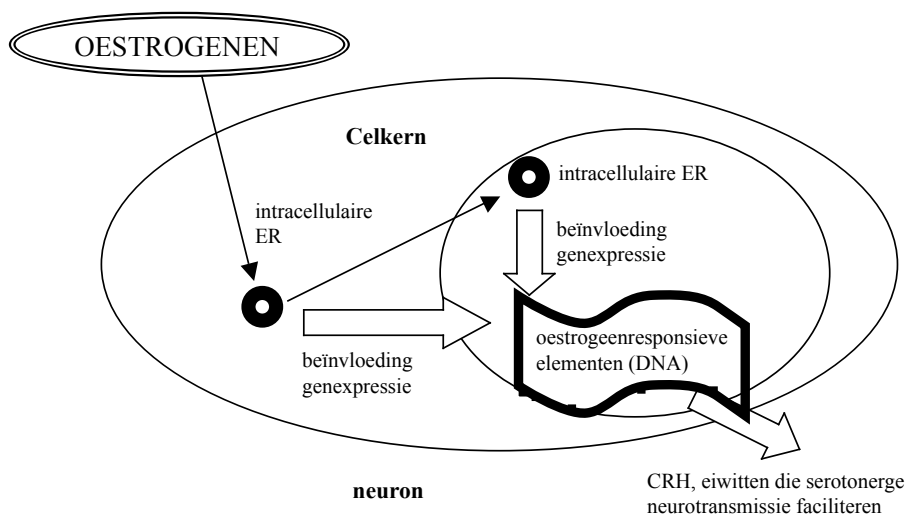
Eén effect van oestrogenen in het CZS is dat verschillende neurotransmittersystemen die een rol spelen bij stemmingsstoornissen, erdoor beïnvloed worden (Genazzani e.a. 2002). Oestrogenen werken als agonist binnen het serotonerge, noradrenerge en cholinerge systeem. Ze vergroten bijvoorbeeld de synthese, beschikbaarheid en transmissie van serotonine (Halbreich & Kahn

2001), wat kan bijdragen aan een verbetering van de stemming (Hirschfeld 2000; Nutt 2002).

Er bestaat eveneens een samenhang tussen de productie van oestrogenen en de activiteit van de HPA-as. Zo kunnen verhoogde cortisolniveaus samen gaan met periodes van onvruchtbaarheid (Chrousos e.a. 1998). Andersom beïnvloeden oestrogenen mogelijk het functioneren van de HPA-as. Er zijn aanwijzingen dat oestrogenen bijdragen aan de activatie van CRH via oestrogeenreceptoren in de CRH-neuronen (Bao e.a. 2005; Östlund e.a. 2003). Via die weg zouden ze een stimulerende werking kunnen hebben op de HPA-as (figuur 1, Torpy e.a. 1997; Vamvakopoulos & Chrousos 1993). Hierbij moet wel worden vermeld dat neurotransmitters zoals dopamine en serotonine hierbij een modulerende of zelfs doorslaggevende rol kunnen spelen (Bao e.a. 2005). Oestrogenen kunnen tevens een vermindering van het aantal glucocorticoïdereceptoren in de hypothalamus en de hypofyse bewerkstelligen waardoor de remmende invloed die cortisol uitoefent op de activiteit van de HPA-as, verstoord wordt (Peiffer e.a. 1991).

Onderzoek van Lindholm & Schultz-Moller (1973) geeft een aanwijzing voor de activerende

FIGUUR 2 Werking van oestrogenen in het centraal zenuwstelsel



Na binding aan de intracellulaire oestrogeenreceptor en translocatie naar de celkern, vindt binding plaats aan oestrogeenresponsieve elementen van het DNA. Hierdoor verandert de genexpressie. Dit beïnvloedt vervolgens de aanmaak van eiwitten die betrokken zijn bij de synthese van bijvoorbeeld corticotropin-releasing hormone (CRH), neurotransmitters en neurotransmitterreceptoren (Rubinow e.a. 1998).

ER= oestrogeenreceptor

werking die de oestrogenen uitoefenen op de HPA-as. Zij vergeleken zwangere vrouwen en vrouwen die oestrogenen toegediend kregen met een controlegroep van vrouwelijke proefpersonen. Bij de zwangere vrouwen en de experimentele groep vonden zij verhoogde basale cortisolniveaus. Ook bij mannen die oestrogenen toegediend kregen en vervolgens blootgesteld werden aan een stressor, werd een verhoogde cortisolspiegel gevonden (Kirschbaum e.a. 1996).

Uiteindelijk leiden fluctuaties van het oestrogenniveau dus tot veranderingen en mogelijk ook verstoringen in de activiteit van de HPA-as. Dit kan bijdragen aan een vergrote kwetsbaarheid om depressieve klachten te ontwikkelen.

NORMALE VERANDERINGEN IN HET OESTROGEENNIVEAU

Vanaf de menarche wordt een vrouw blootgesteld aan fluctuaties van het niveau van de geslachtshormonen, die haar stemming en gedrag kunnen beïnvloeden. Ten eerste is er het verband tussen de premenstruele periode en de daarmee gepaard gaande psychische en fysieke klachten. Het gaat daarbij om de fase van de menstruele cyclus waarin het oestrogenniveau op zijn laagst is (Shors & Leuner 2003). Meer dan de helft van de vrouwen ontwikkelt dan één of meer symptomen van het premenstrueel syndroom. De meer ernstige vorm hiervan, de premenstruele dysfore stoornis (PMDS), komt bij 3-9% voor (Angst e.a. 2001). Bij reeds depressieve vrouwen kan in deze periode een verergering van de symptomen optreden (Endicott 1993). Opmerkelijk is dat, alhoewel een verband tussen de klachten en het lage oestrogenniveau logisch lijkt, er nauwelijks aanwijzingen zijn dat deze vrouwen een endocriene stoornis hebben die de stemmingsklachten veroorzaakt. Er zijn namelijk geen afwijkingen gevonden in de absolute niveaus van de geslachtshormonen bij vrouwen met PMDS (Halbreich & Kahn 2001; Schmidt e.a. 1998).

Een tweede fase waarin vrouwen extra kwetsbaar voor het ontwikkelen van een stemmings-

stoornis zijn, is de periode post partum tot een aantal maanden na de bevalling. De kans dat een vrouw depressief wordt is dan ongeveer drie keer zo groot als anders (Brockington 2004; Cox e.a. 1993). Het oestrogenniveau daalt na de bevalling enorm. Net als bij PMDS zijn er echter geen significante verschillen gevonden in het absolute oestrogenniveau tussen de vrouwen die wel en de vrouwen die geen depressieve klachten ontwikkelen (Heidrich e.a. 1994; Nott e.a. 1976). Wel zijn er aanwijzingen dat een farmacologische simulatie van de verandering van hormoonniveaus stemmingsklachten veroorzaakt bij vrouwen die kwetsbaar zijn voor depressie (Bloch e.a. 2000).

De laatste levensfase waarin de hormoonniveaus veranderen en die gepaard gaat met psychische klachten is de menopauze. Opnieuw neemt dan de aanmaak en afscheiding van oestrogenen af (Prior 1998; Steiner e.a. 2003). Maar ook bij climacterische depressies is nooit aangetoond dat er sprake zou zijn van een afwijkend oestrogenniveau (Schmidt e.a. 2002; Wilbur e.a. 1998).

Duidelijk is dat vrouwen kwetsbaar zijn voor stemmingsstoornissen in periodes dat het oestrogenniveau verandert, vooral wanneer dit daalt. Deze samenhang tussen oestrogenniveau en stemming wordt bevestigd door de bevinding dat behandeling met oestrogenen (als aanvulling op behandeling met antidepressiva) een gunstig effect heeft bij de postpartumdepressie (Gregoire e.a. 1996; Sichel e.a. 1995) en bij somberheid rondom en na het intreden van de menopauze (Best e.a. 1992; Cohen e.a. 2003; Schiff e.a. 2005). Maar ondanks dat de klachten vooral optreden als het oestrogenniveau daalt en dat ze kunnen verdwijnen bij behandeling met oestrogenen, is in de meeste onderzoeken bij vrouwen met depressieve symptomen geen oestrogeendeficiëntie aangetoond. Het lijkt dus niet zozeer te gaan om afwijkingen in het absolute oestrogenniveau. Dat de klachten desondanks optreden als het oestrogenniveau daalt, zou verklaard kunnen worden doordat deze vrouwen een bepaalde gevoeligheid voor deze niveauverandering hebben (Halbreich & Kahn 2001).

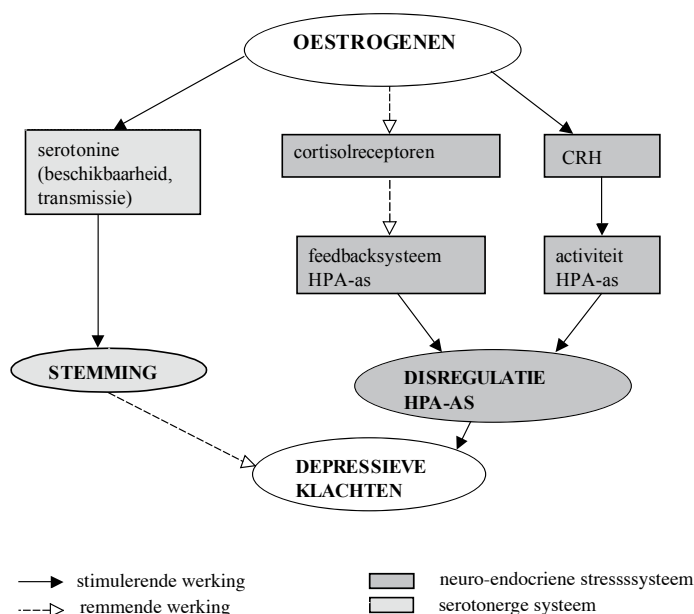
EEN GEVOELIGE HPA-AS

Veranderingen in het oestrogeenniveau, zoals die zich bij vrouwen voordoen, kunnen van invloed zijn op verschillende neurotransmitter-niveaus (Halbreich & Kahn 2001), maar ook op de activiteit van de HPA-as (Chrousos e.a. 1998). De hormonale veranderingen gedurende de menstruele cyclus, zwangerschap en menopauze gaan bij vrouwen met depressieve klachten in deze periodes inderdaad gepaard met veranderingen in de (re)activiteit van het neuro-endocriene stress-systeem (Dorn & Chrousos 1997). PMDS is bijvoorbeeld geassocieerd met veranderingen in het functioneren van de HPA-as gedurende de menstruele cyclus. In sommige onderzoeken zijn afwijkingen van het basale cortisolniveau gevonden (Roca e.a. 2003), en lijkt er sprake te zijn van een geremde re-

actie van de HPA-as op stressoren (Girdler e.a. 2001; Su e.a. 1997). De nog veel grotere daling van het oestrogeenniveau na de zwangerschap gaat bij alle vrouwen gepaard met een afname van de (re)activiteit van de HPA-as, maar is bij vrouwen met een postpartumdepressie echter groter en houdt langer aan (Chrousos e.a. 1998; Magiakou e.a. 1996; Mastorakos & Ilias 2000). In de menopauze, als er opnieuw een daling van het oestrogeenniveau plaatsvindt, daalt de activiteit van de HPA-as. Of hierin verschillen bestaan tussen vrouwen met en zonder depressieve klachten is niet duidelijk, maar het valt zeker niet uit te sluiten (Ballinger 1990; Chrousos e.a. 1998; Freeman e.a. 2004; Schmidt e.a. 2002).

Gezien de rol die een disregulatie van het neuro-endocriene stresssysteem speelt bij depressie en de invloed die oestrogenen op dit (en tevens

FIGUUR 3 Invloed van oestrogenen op de ontwikkeling van depressieve klachten via het serotonerge systeem en via de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as)



Als het oestrogeenniveau stijgt zal dit via het serotonerge systeem geen negatieve invloed op de stemming hebben. Wel kan dit hyperactiviteit van de HPA-as tot gevolg hebben. Deze toestand is geassocieerd met de depressieve stoornis met melancholische kenmerken. Als het oestrogeenniveau daalt zal het serotonineniveau dalen waardoor de stemming kan verslechteren. Tevens kan daling van het oestrogeenniveau leiden tot een disregulatie van het functioneren van de HPA-as in de vorm van hypoactiviteit. Deze toestand is geassocieerd met de depressieve stoornis met atypische kenmerken. Een oestrogeendaling kan dus via zowel het serotonerge systeem als de HPA-as bijdragen aan de ontwikkeling van depressieve klachten.

CRH = corticotropin-releasing hormone

HPA-as = hypothalamus-hypofyse-bijnieras

op het serotonerge) systeem hebben, is het niet vreemd dat vrouwen een verhoogd risico hebben om somber te worden tijdens periodes waarin het oestrogeenniveau verandert, vooral wanneer dit niveau daalt (figuur 3). Maar alleen een verandering van het oestrogeenniveau is geen afdoende verklaring. Dan zouden alle vrouwen last moeten hebben van somberheid in deze periodes. Omdat er geen verschil is in het oestrogeenniveau van vrouwen die wel en vrouwen die geen depressieve klachten ontwikkelen, is ook de (absolute) hoogte van het oestrogeenniveau niet doorslaggevend.

Een logische verklaring is dat er bij sommige vrouwen sprake is van een gevoelig neuro-endocrien stresssysteem en dat normale hormoonfluctuaties bij deze vrouwen een abnormale reactie van de HPA-as uitlokken. Bij een daling van het oestrogeenniveau kan het neuro-endocriene stresssysteem hypoactief worden. Daarmee zal bij deze subgroep het risico om (atypische) depressieve klachten te ontwikkelen toenemen. Overigens zal bij deze kwetsbare groep ook een stijging van het oestrogeenniveau zoals die zich bijvoorbeeld voordoet voorafgaand aan de menarche, via een hyperactivatie van het neuro-endocriene stresssysteem, tot depressieve klachten kunnen leiden (figuur 3).

CONCLUSIE

Disregulatie van de HPA-as is een verschijnsel dat voorkomt bij zowel depressie als bij stemmingsstoornissen die samenhangen met de menstruele cyclus. Voor de laatste geldt dat de verslechtering van de stemming gerelateerd is aan dalingen in het oestrogeenniveau. Dit zou hypothetisch verklaard kunnen worden door de invloed die oestrogenen op de HPA-as uitoefenen. Dit risico zal het grootst zijn bij vrouwen met een HPA-as die gevoelig is voor veranderingen van het oestrogeenniveau. Mogelijk zou bij deze groep vrouwen oestrogensuppletie gericht op stabilisering van het oestrogeenniveau van belang kunnen zijn. Toekomstig onderzoek zal deze hypothese verder moeten onderbouwen.

LITERATUUR

- Angold, A., Costello, E.J., & Worthman, C.M. (1998). Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychological Medicine*, 28, 51-61.
- Angst, J., Gamma, A., Sellaro, R., e.a. (2002). Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 72, 125-138.
- Angst, J., Sellaro, R., Merikangas, K.R., e.a. (2001). The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, 110-116.
- Ballinger, S. (1990). Stress as a factor in lowered estrogen levels in the early postmenopause. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592, 95-113.
- Bao, A.M., Hestiantoro, A., Van Someren, E.J., e.a. (2005). Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor-alpha in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders. *Brain: a Journal of Neurology*, 128, 1301-1313.
- Benazzi, F. (2002). Can only reversed vegetative symptoms define atypical depression? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 288-293.
- Best, N.R., Rees, M.P., Barlow, D.H., e.a. (1992). Effect of estradiol implant on noradrenergic function and mood in menopausal subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 87-93.
- Bloch, M., Schmidt, P.J., Danaceau, M., e.a. (2000). Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 924-930.
- Brockington, I. (2004). Postpartum psychiatric disorders. *Lancet*, 363, 303-310.
- Carrasco, G.A., & Van de Kar, L.D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology*, 463, 235-272.
- Chrousos, G.P., Torpy, D.J., & Gold, P.W. (1998). Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Annals of Internal Medicine*, 129, 229-240.
- Cohen, L.S., Soares, C.N., Poitras, J.R., e.a. (2003). Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1519-1522.
- Cox, J.L., Murray, D., & Chapman, G. (1993). A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *The British Journal of Psychiatry*, 163, 27-31.
- Dorn, L.D., & Chrousos, G.P. (1997). The neurobiology of stress: understanding regulation of affect during female biological transitions. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 15, 19-35.

- Dube, S.R., Anda, R.F., Whitfield, C.L., e.a. (2005). Long-term consequences of childhood sexual abuse by gender of victim. *American Journal of Preventive Medicine*, 28, 430-438.
- Endicott, J. (1993). The menstrual cycle and mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 29, 193-200.
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Liu, L., e.a. (2004). Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Archives of General Psychiatry*, 61, 62-70.
- Genazzani, A.R., Monteleone, P., & Gambacciani, M. (2002). Hormonal influence on the central nervous system. *Maturitas*, 43(Suppl. 1), S11-17.
- Girdler, S.S., Straneva, P.A., Light, K.C., e.a. (2001). Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biological Psychiatry*, 49, 788-797.
- Gregoire, A.J., Kumar, R., Everitt, B., e.a. (1996). Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet*, 347, 930-933.
- Halbreich, U., & Kahn, L.S. (2001). Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs*, 15, 797-817.
- Heidrich, A., Schleyer, M., Spingler, H., e.a. (1994). Postpartum blues: relationship between not-protein bound steroid hormones in plasma and postpartum mood changes. *Journal of Affective Disorders*, 30, 93-98.
- Hirschfeld, R.M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(Suppl. 6), 4-6.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*, 62, 77-91.
- Joyce, P.R., Mulder, R.T., Luty, S.E., e.a. (2003). A differential response to nortriptyline and fluoxetine in melancholic depression: the importance of age and gender. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 20-23.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., e.a. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51, 8-19.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., e.a. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61, 154-162.
- Kirschbaum, C., Schommer, N., Federenko, I., e.a. (1996). Short-term estradiol treatment enhances pituitary-adrenal axis and sympathetic responses to psychosocial stress in healthy young men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 3639-3643.
- Kornstein, S.G., Schatzberg, A.F., Thase, M.E., e.a. (2000). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1445-1452.
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 163-174.
- Kuehner, C., & Weber, I. (1999). Responses to depression in unipolar depressed patients: an investigation of Nolen-Hoeksema's response styles theory. *Psychological Medicine*, 29, 1323-1333.
- Lindholm, J., & Schultz-Moller, N. (1973). Plasma and urinary cortisol in pregnancy and during estrogen-gestagen treatment. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 31, 119-122.
- Londen, L. van, Goekoop, J.G., Zwinderman, A.H., e.a. (1998). Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychological Medicine*, 28, 275-284.
- Magiakou, M.A., Mastorakos, G., Rabin, D., e.a. (1996). Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 1912-1917.
- Martenyi, F., Dossenbach, M., Mraz, K., e.a. (2001). Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *European Neuropsychopharmacology*, 11, 227-232.
- Mastorakos, G., & Ilias, I. (2000). Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. Postpartum-related disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 900, 95-106.
- McEwen, B.S., & Alves, S.E. (1999). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Reviews*, 20, 279-307.
- Noble, R.E. (2005). Depression in women. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 54(Suppl. 1), 49-52.
- Nolen-Hoeksema, S. (1999). Women think, men drink: rumination, depression and alcohol use. *The 107th APA Annual Convention*. Boston, MA.
- Nott, P.N., Franklin, M., Armitage, C., e.a. (1976). Hormonal changes and mood in the puerperium. *The British Journal of Psychiatry*, 128, 379-383.
- Nutt, D.J. (2002). The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *International Clinical Psychopharmacology*,

- 17(Suppl. 1), S1-12.
- Östlund, H., Keller, E., & Hurd, Y.L. (2003). Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1007, 54-63.
- Peeters, F., Nicholson, N.A., & Berkhof, J. (2003). Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine*, 65, 836-841.
- Peeters, F., Nicolson, N.A., & Berkhof, J. (2004). Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Research*, 126, 1-13.
- Peiffer, A., Lapointe, B., & Barden, N. (1991). Hormonal regulation of type II glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in rat brain. *Endocrinology*, 129, 2166-2174.
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression. Critical review. *The British Journal of Psychiatry*, 177, 486-492.
- Posener, J.A., DeBattista, C., Veldhuis J.D., e.a. (2004). Process irregularity of cortisol and adrenocorticotropin secretion in men with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1129-1137.
- Prior, J.C. (1998). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews*, 19, 397-428.
- Quitkin, F.M., Stewart, J.W., McGrath, P.J., e.a. (2002). Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1848-1854.
- Roca, C.A., Schmidt, P.J., Altemus, M., e.a. (2003). Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 3057-3063.
- Rubinow, D.R., Schmidt, P.J., & Roca, C.A. (1998). Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biological Psychiatry*, 44, 839-850.
- Schiff, R., Bulpitt, C.J., Wesnes, K.A., e.a. (2005). Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot cross-over study. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 309-315.
- Schmidt, P.J., Murphy, J.H., Haq, N., e.a. (2002). Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 907-920.
- Schmidt, P.J., Nieman, L.K., Danaceau, M.A., e.a. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 338, 209-216.
- Shors, T.J., & Leuner, B. (2003). Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *Journal of Affective Disorders*, 74, 85-96.
- Sichel, D.A., Cohen, L.S., Robertson, L.M., e.a. (1995). Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. *Biological Psychiatry*, 38, 814-818.
- Spataro, J., Mullen, P.E., Burgess, P.M., e.a. (2004). Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 416-421.
- Steiner, M., Dunn, E., & Born, L. (2003). Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *Journal of Affective Disorders*, 74, 76-83.
- Stroud, L.R., Salovey, P., & Epel, E.S. (2002). Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biological Psychiatry*, 52, 318-327.
- Su, T.P., Schmidt, P.J., Danaceau, M., e.a. (1997). Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 1220-1228.
- Torpy D.J., Papanicolaou, D.A., & Chrousos, G.P. (1997). Sexual dimorphism of the human stress response may be due to estradiol-mediated stimulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 982.
- Tsigos, C., & Chrousos, G.P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 865-871.
- Vamvakopoulos, N.C., & Chrousos, G.P. (1993). Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. *The Journal of Clinical Investigation*, 92, 1896-1902.
- Weiss, E.L., Longhurst, J.G., & Mazure, C.M. (1999). Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 816-828.
- Wilbur, J., Miller, A.M., Montgomery, A., e.a. (1998). Sociodemographic characteristics, biological factors, and symptom reporting in midlife women. *Menopause*, 5, 43-51.
- Wohlfarth, T., Storosum, J.G., Elferink, A.J., e.a. (2004). Response to tricyclic antidepressants: independent of gender? *The American Journal of Psychiatry*, 161, 370-372.
- Young, E.A. (1995). The role of gonadal steroids in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Critical reviews in Neurobiology*, 9, 371-381.

AUTEURS

L.A.M. KOOIMAN is docent Geestelijke Gezondheidskunde aan de Faculteit der Gezondheidswetenschappen van de Universiteit Maastricht.

B.J.A. JANSSEN is universitair hoofddocent Farmacologie aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Maastricht.

F.P.M.L. PEETERS is psychiater en verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Maastricht/RIAGG Maastricht.

Correspondentieadres: drs. L.A.M. Kooiman, Universiteit Maastricht, Departement voor Medische, Klinische en Experimentele Psychopathologie (DMKEP), Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E-mail: luciakooiman@hotmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-8-2006.

SUMMARY

Sensitive to change: neuroendocrinal aspects of depression in women – L.A.M. Kooiman, B.J.A. Janssen, F.P.M.L. Peeters –

BACKGROUND Depression is more prevalent among women than among men. There are several possible explanations for this. There are indications that the aetiology of this difference in prevalence has to do with fluctuations in the oestrogen level, which are a feature of the female reproductive system. The influence of oestrogens on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis may play an important role.

AIM To cast light on the deregulating influence of oestrogen on the hypothalamic-pituitary – adrenal axis. This deregulation could lead to depression in a subgroup of women with a neuroendocrine stress response that is sensitive to hormonal fluctuations.

METHOD PubMed was used to review the literature on the basis of the key words ‘depression’, ‘estrogen’, ‘gender’, ‘gonadal hormones’, ‘HPA axis’, ‘stress’ and ‘women’.

results Deregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis plays a role in the aetiology of major depression. On the one hand, oestrogens stimulate the activity of this system. On the other hand, a lowering of the endogenous oestrogen level seems to be accompanied by reduced activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

CONCLUSION Changing oestrogen levels characterise the female reproductive system. It is these changing levels – not the absolute oestrogen level – which have the potential to deregulate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)4, 241-250]

KEY WORDS gender, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, major depressive disorder, sex hormones