

Klinische consequenties van centrale activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras

W.J.G. HOOGENDIJK, D.F. SWAAB

SAMENVATTING Bij depressieve patiënten is in het algemeen de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as geactiveerd. De tot voor kort gebruikte indices voor deze activatie, zoals de dexamethasonsuppressietest (DST), zijn echter matig sensitief en weinig specifiek. Een recent ontwikkelde verbeterde test voor HPA-as-activatie is duidelijk sensitiever voor depressie, maar de specificiteit is nog niet onderzocht. Over het centrale mechanisme van de HPA-as-activatie bij de mens is nog weinig bekend, laat staan over de specificiteit hiervan. Daarom hebben wij in de paraventriculaire kern (PVN) maten bepaald voor de centrale activatie van de HPA-as, zoals het aantal corticotrofine vrijmakend hormoon (CRH) producerende neuronen, de fractie van CRH-neuronen die gecolocaliseerd was met vasopressine, de hoeveelheid CRH-boodschapper-(m)RNA en het aantal vasopressine en oxytocine producerende neuronen bij 8 respectievelijk 10 controlepatiënten en 6 respectievelijk 8 depressieve patiënten met de diagnose depressieve stoornis of bipolaire stoornis. Al deze parameters lieten een activatie van de HPA-as zien bij depressieve patiënten. Het geactiveerd zijn van de CRH-neuronen is relevant voor de klinische praktijk, omdat het heeft geleid tot rationele strategieën voor de ontwikkeling van nieuwe antidepressiva, zoals CRH-1-receptor-antagonisten. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 10, 597-601]

TREFWOORDEN antidepressiva, corticotrofine vrijmakend hormoon (crh), depressie, hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as

Sinds de jaren zeventig is het bekend dat de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) geactiveerd is bij een groot deel van de depressieve patiënten, zoals blijkt uit verhoogde cortisol-excretie ondanks remming door middel van synthetisch cortisol, de dexamethasonsuppressietest (DST). Deze op activatie wijzende parameters zijn echter niet specifiek voor 'idiopathische' depressie. Non-suppressie wordt bijvoorbeeld ook gevonden bij 50% van de Alzheimer- (Ballin e.a. 1983) en Parkinsonpatiënten (Rabey e.a. 1990). Bovendien komt depressie vaker voor bij Alzheimer- (Katona & Aldridge 1985) en Parkinsonpatiënten (Rabey e.a. 1990) met non-suppressie op de DST, dan bij Alzheimer- of

Parkinsonpatiënten met een normale DST. In de afgelopen jaren is door Heuser e.a. (1994) een verfijning van de DST ontwikkeld, die laat zien wat de respons van de HPA-as is op exogeen toegediend humaan corticotrofine vrijmakend hormoon (CRH) na voorbehandeling met dexamethason: de DEX/CRH-test. Met deze DEX/CRH-test kan 75-90% van de depressieve patiënten worden herkend. De specificiteit van deze test is echter nog niet bekend en zou wel eens net zo laag of nog lager kunnen zijn dan bij de DST, omdat verhoogde sensitiviteit vaak gepaard gaat met verlaagde specificiteit. Over het mechanisme van de centrale activatie van de HPA-as, de CRH producerende neuronen in de

paraventriculaire kern (PVN) van de hypothalamus, is nog weinig bekend bij de mens. CRH is een 41 aminozuren tellend peptide dat adrenocorticotroop hormoon (ACTH) vrijmaakt uit de hypofysevoorkwab. Het vrijmaken van ACTH wordt sterk gepotentieerd door vasopressine en oxytocine (Gillies e.a. 1982), neuropeptiden die eveneens in de PVN worden geproduceerd. ACTH zet vervolgens de bijnierschors aan tot de productie en afgifte van cortisol. De CRH-neuronen in de PVN staan aan de basis van onze respons op stress, hoewel ook 'hoger' gelegen structuren, zoals de prefrontale cortex, de hippocampus en de amygdala, een rol spelen. Zowel de CRH- als de vasopressine- en oxytocineneuronen worden verondersteld betrokken te zijn bij de pathofysiologische respons van de HPA-as bij verschillende stressgerelateerde ziekten, zoals depressie (Holsboer e.a. 1992). Deze hypothese is, naast de eerdergenoemde non-suppressie op de DST, voornamelijk gebaseerd op (1) verhoogde 24-uurs cortisolsecretie, (2) afgestompte ACTH-respons na stimulatie met CRH (Holsboer e.a. 1992), (3) verhoogde concentratie CRH in de liquor cerebrospinalis (Nemeroff e.a. 1991) en (4) verhoogde plasmaconcentratie vasopressine (Van Londen e.a. 1997). Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat chronische stress leidt tot een toename van het aantal cellen in de PVN dat CRH aanmaakt, hetgeen wijst op hyperactiviteit (Tilders e.a. 1993). Chronische hyperactiviteit van CRH-cellen blijkt samen te gaan met een verhoogde productie van vasopressine door de CRH-neuronen en een toename van de hoeveelheid CRH-mRNA (Tilders e.a. 1993). Bovendien zijn er overeenkomsten in symptomen van depressie en gedrag tussen transgene muizen met CRH-hypersecretie (Stenzel-Poore e.a. 1994) en muizen die CRH centraal krijgen toegediend (Holsboer e.a. 1992). Ten slotte blijken CRH, vasopressine en oxytocine niet alleen te werken als neurohormoon, maar ook als neurotransmitter, via neuronale projecties, naar elders in de hersenen (Buijs e.a. 1983), alwaar zij een invloed op cognitie en stemming zouden kunnen hebben (De Wied & Versteeg 1979; Legros e.a. 1993).

VRAAGSTELLING

Om de hypothese te toetsen dat de CRH-, vasopressine- en oxytocineneuronen hyperactief zijn bij depressieve patiënten, hebben wij post-mortemonderzoek verricht bij 8 respectievelijk 10 controlepatiënten en 6 respectievelijk 8 depressieve patiënten met de diagnose depressieve stoornis of bipolaire stoornis.

RESULTATEN

De belangrijkste resultaten van onze, elders uitgebreider beschreven, onderzoeken (Raadsheer e.a. 1994, 1995; Purba e.a. 1996) zijn dat het aantal CRH producerende neuronen bij depressieve patiënten vier keer zo hoog is en ook de hoeveelheid CRH-mRNA duidelijk hoger is vergeleken met controlepatiënten. Bovendien bleek het aantal CRH-neuronen dat tevens vasopressine produceert, drie keer zo hoog te zijn en ook het aantal neuronen dat alleen vasopressine of oxytocine produceert, significant (56% respectievelijk 23%) hoger te zijn. Er wordt veelal verondersteld dat verhoogde activatie van de HPA-as leidt tot beschadiging van de hippocampus en, hierdoor, mogelijk tot geheugenstoornissen. Bij neuropathologisch onderzoek van de hippocampus van onze depressieve patiënten, in samenwerking met Holsboer en medewerkers van het Max Planck Instituut in München, vonden wij echter geen schade in deze hersenstructuur (ongepubliceerde data), terwijl de HPA-as-activatie op hypothalamisch niveau evident was.

COMMENTAAR

Onze bevindingen over activatie van CRH-, vasopressine- en oxytocineneuronen zijn in overeenstemming met de literatuur over een HPA-as-activatie bij depressie (zie inleiding). Uitgaande van het algemeen geldende principe dat volwassen neuronen in de hypothalamus niet kunnen delen, is het waarschijnlijk dat de toename van deze typen neuronen wordt veroorzaakt door een toegenomen aanmaak van de

respectievelijke peptiden als gevolg van activatie. De eveneens gevonden toename van de hoeveelheid CRH-mRNA bij depressie ondersteunt deze veronderstelling. Het is onwaarschijnlijk dat de gevonden HPA-as-activatie in onze studies is veroorzaakt door chronisch gebruik van antidepressiva, aangezien deze stoffen bij proefdieren een inhibitie van de HPA-as laten zien in plaats van een activatie (Reul e.a. 1993). Onze studies lieten voor het eerst zien dat deze HPA-as-activatie zich ook afspeelt op het niveau van de CRH-, vasopressine- en oxytocineneuronen in de hypothalamus. Verhoogde productie en afgifte van deze peptiden leiden niet alleen tot verhoogde afgifte van ACTH in de hypofyse, maar ook tot veranderingen in andere hersenstructuren, zoals de hersenstam, via hun werking als neurotransmitter. De verhoogde productie van CRH zou een causale rol kunnen spelen bij verschillende symptomen van depressie, aangezien toediening van CRH in de hersenen bij proefdieren leidt tot symptomen van depressie, zoals verminderde eetlust, verminderde seksuele activiteit, toegenomen angst, verstoorde slaap en psychomotore veranderingen (Holsboer e.a. 1992). Onze neuropathologische data over de hippocampus geven geen ondersteuning aan de glucocorticoïdcascade-hypothese (Sapolsky e.a. 1986), die op basis van proefdieronderzoek stelt dat hypercortisolisme leidt tot blijvende schade in de hippocampus. Door deze schade zou de hippocampus minder in staat zijn de CRH-neuronen in de hypothalamus te remmen, waardoor het hypercortisolisme verder toe zou nemen. De verhoogde productie van vasopressine is in overeenstemming met de bevinding dat het effect van de CRH-activatie op de ACTH-afgifte bij depressie wordt versterkt door vasopressine (Holsboer e.a. 1992). Daarnaast zou een grotere beschikbaarheid van vasopressine, net als CRH, als neurotransmitter kunnen bijdragen aan verschillende symptomen van depressie, zoals veranderingen in stemming, suicidaliteit (Inder e.a. 1997) en cognitief functioneren (Legros e.a. 1993). De Bellis e.a. (1993) toonden aan dat antidepressiva niet alleen de concentratie

CRH, maar ook vasopressine in de liquor doen normaliseren bij depressieve patiënten. Toegenomen beschikbaarheid van oxytocine zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van geheugenklachten. Verder is oxytocine, evenals CRH, een belangrijke voedselinname-remmer (Altszuler e.a. 1992), hetgeen mede kan verklaren waarom depressieve patiënten zo vaak afvallen of een verminderde eetlust hebben.

Het wel of niet geactiveerd zijn van de CRH-neuronen zelf is niet alleen van theoretisch belang, maar ook relevant voor de klinische praktijk. Op dit moment worden namelijk verschillende middelen getest die de CRH-receptor antagoneren. Tot nu toe zijn twee typen CRH-receptoren bekend. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat blokkade van de CRH-1-receptor resulteert in minder angst en depressieachtige verschijnselen (Liebsch e.a. 1998). Over klinische studies is om patentredenen nog niet gepubliceerd, maar een aantal middelen lijken veelbelovend in dierexperimenteel onderzoek. Zo blijken CRH-1-antagonisten uit de groep van de pyrrolopyrimidinen, zoals het middel met de codenaam CP154,526, de bloed-hersenbarrière goed te passeren, ACTH en cortisol te verlagen, en ook angstverlagend te werken bij gestresste ratten (Griebel e.a. 1998). Bovendien bleken depressieachtige symptomen ('learned helplessness') te verminderen (Mansbach e.a. 1997). Omdat deze middelen angstreducerend blijken te werken bij gestresste proefdieren, zal het klinisch indicatiegebied mogelijk niet beperkt blijven tot depressie, maar zich uitbreiden tot angst, en andere stressgerelateerde stoornissen (Liebsch e.a. 1998). Of het indicatiegebied zich ook zal uitstrekken tot de ziekte van Alzheimer en Parkinson, die regelmatig gepaard gaan met non-suppressie op de DST, is nog de vraag. Recent vonden wij namelijk geen verschil in het aantal CRH producerende neuronen tussen depressieve en niet-depressieve Parkinsonpatiënten en controlepatiënten (Hoogendijk e.a. 1998a). Op dit moment bepalen wij ook in postmortem materiaal van depressieve en niet-depressieve Alzheimerpatiënten of CRH-

neuronen geactiveerd zijn. Bij deze studie wordt speciaal rekening gehouden met de methodologische valkuil van de symptoomoverlap tussen de depressieve stoornis enerzijds, en de ziekte van Parkinson (Hoogendijk e.a. 1998b) en de ziekte van Alzheimer (Hoogendijk e.a. 1999a, b) anderzijds.

CONCLUSIE

De welbekende activatie van de HPA-as bij depressie wordt veroorzaakt door activatie van de CRH-neuronen in de PVN. Gezien het feit dat CRH-neuronen bij depressie geactiveerd zijn, worden momenteel CRH-1-receptorantagonisten getest op hun antidepressieve werking bij de mens.

LITERATUUR

- Altszuler, N., Rosenberg, C.R., Winkler, B., e.a. (1992). The metabolic effects of oxytocin are mediated by a uterine type of receptor and are inhibited by oxytocin antagonist and by arginine vasopressin in the dog. *Life Sciences*, 50, 739-746.
- Balldin, J., Gottfries, C.G., Karlsson, I., e.a. (1983). Dexamethasone suppression test and serum prolactin in dementia disorders. *British Journal of Psychiatry*, 143, 277-281.
- De Bellis, M.D., Gold, P.W., Geraciotti, T.D., Jr., e.a. (1993). Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *American Journal of Psychiatry*, 150, 656-657.
- Buijs, R.M., de Vries, G.J., van Leeuwen, F.W., e.a. (1983). Vasopressin and oxytocin: Distribution and putative functions in the brain. *Progress in Brain Research*, 60, 115-122.
- De Wied, D., & Versteeg, V. (1979). Neurohypophyseal principles and memory. *Fed Proc*, 38, 2348-2354.
- Gillies, G.E., Linton, E.A., & Lowry, P.J. (1982). Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature*, 299, 5881, 355-357.
- Griebel, G., Perrault, G., & Sanger, D.J. (1998). Characterization of the behavioral profile of the non-peptide CRF receptor antagonist CP-154,526 in anxiety models in rodents. Comparison with diazepam and buspirone. *Psychopharmacology*, 138, 1, 55-66.
- Heuser, I., Yassouridis, A., & Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatry Research*, 28, 341-356.
- Holsboer, F., Spengler, D., & Heuser, I. (1992). The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Progress in Brain Research*, 93, 385-417.
- Hoogendijk, W.J.G., Purba, J.S., Hofman, M.A., e.a. (1998a). Depression does not affect the number of corticotropin-releasing hormone (CRH) neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus in Parkinson patients. *Biological Psychiatry*, 43, 913-917.
- Hoogendijk, W.J.G., Sommer, I.E.C., Tissingh, G., e.a. (1998b). Depression in Parkinson's disease: The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics*, 39, 416-421.
- Hoogendijk, W.J.G., Sommer, I.E.C., Pool, Ch.W., e.a. (1999a). Lack of association between depression and loss of neurons in the locus coeruleus in Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry*, 56, 45-51.
- Hoogendijk, W.J.G., Feenstra, M., Botterblom, M., e.a. (1999b). Increased activity of surviving locus coeruleus neurons in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 45, 82-91.
- Inder, W.J., Donald, R.A., Prickett, T.C., e.a. (1997). Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biological Psychiatry*, 42, 8, 744-747.
- Katona, C.L., & Aldridge, C.R. (1985). The dexamethasone suppression test and depressive signs in dementia. *Journal of Affective Disorders*, 8, 83-89.
- Legros, J.J., Anseau, M., & Timsit-Berthier, M. (1993). Neurohypophyseal peptides and psychiatric diseases. *Regulatory Peptides*, 45, 133-138.
- Liesch, G., Montkowski, A., Holsboer, F., e.a. (1998). Behavioural profiles of two Wistar rat lines selectively bred for high or low anxiety-related behaviour. *Behavioural Brain Research*, 94, 301-310.
- Mansbach, R.S., Brooks, E.N., & Chen, Y.L. (1997). Antidepressant-like effects of CP-154,526, a selective CRH1 receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*, 26, 323, 121-126.
- Nemeroff, C.B., Bissette, G., Akil, H., e.a. (1991). Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. Corticotrophin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *British Journal of Psychiatry*, 158, 59-63.
- Purba, J.S., Hoogendijk, W.J.G., Hofman, M.A., e.a. (1996). Increased number of vasopressin neurons in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus in depression. *Archives of General Psychiatry* 53, 137-143.
- Raadshere, F.C., Hoogendijk, W.J.G., Stam, F.C., e.a. (1994) Increased

- numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 60, 436-444.
- Raadsheer, F.C., van Heerikhuizen, J.J., Lucassen, P.J., e.a. (1995). Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *American Journal of Psychiatry* 152, 1372-1376.
- Rabey, J.M., Scharf, M., Oberman, Z., e.a. (1990). Cortisol, ACTH, and beta-endorphin after dexamethasone administration in Parkinson's dementia. *Biological Psychiatry*, 27, 581-591.
- Reul, J.M., Stec, I., Soder, M., e.a. (1993). Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Endocrinology*, 133, 1, 312-320.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., & McEwen, B.S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7, 3, 284-301.
- Stenzel-Poore, M.P., Heinrichs, S.C., Rivest, S., e.a. (1994). Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mice: A genetic model of anxiogenic behavior. *Journal of Neurosciences*, 14, 2579-2584.
- Tilders, F.J., Schmidt, E.D., & De Goeij, D.C.E. (1993). Phenotypic plasticity of CRH neurons during stress. *Annual New York Academy of Sciences*, 697, 39-52.
- Van Londen, L., Goekoop, J.G., van Kempen, e.a. (1997). Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology*, 17, 4, 284-292.

AUTEURS

W. J. G. HOOGENDIJK, psychiater PCA/Valeriuskliniek (VUA).

D. F. SWAAB, hoogleraar neurobiologie (UVA), directeur van het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek en de Nederlandse Hersenbank.

Correspondentieadres: dr. W.J.G. Hoogendijk, Valeriusplein 9, 1075 GB Amsterdam.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-4-1999.

SUMMARY Clinical consequences of central activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis – W.J.G. Hoogendijk, D.F. Swaab – In depressed patients the hypothalamo-pituitary adrenal (HPA) axis is usually activated. Until recently, the measures used for this activation, such as the dexamethason suppression test (DST), show low sensitivity and specificity. A recently developed improved test for HPA axis activation is clearly more sensitive for depression, but its specificity has not yet been studied. Little was known about the central mechanism of HPA axis activation in humans and virtually nothing about its specificity. Therefore, we determined the measures of the central activation in the paraventricular nucleus (PVN), such as the number of corticotrophin releasing hormone (CRH) producing neurons, its fraction showing colocalization with vasopressin, the amount of CRH messenger (m)-RNA and the number of neurons producing vasopressin or oxytocin, in 8 to 10 control patients and 6 to 8 depressed patients diagnosed as suffering from major depression or bipolar disorder. All these measures showed activation of the HPA axis in depressed patients. The finding of CRH neuron activation in depressed patients has shown to be relevant for clinical practice, since it resulted in rational strategies for developing antidepressants, such as CRH 1 receptor antagonists.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 10, 597-601]

KEYWORDS antidepressants, corticotrophin releasing hormone (CRH), depression, hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis