

Disregulatie van de limbisch systeem- hypothalamus-hypofyse-bijnieras (LHNB-as) bij depressieve stoornissen

Recente ontwikkelingen en klinische implicaties

I. VISSER, E. WEKKING, J. ASSIES, J. HUYSER

SAMENVATTING De hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HNB-as) disregulatie is de meest bestudeerde biologische afwijking bij depressie. In de laatste jaren is er grote vooruitgang geboekt met het in kaart brengen van de HNB-asdisregulatie in het algemeen en bij depressie in het bijzonder. De belangrijkste nieuwe inzichten hebben betrekking op de relatie tussen de HNB-as en het limbisch systeem, de schadelijke werking van cortisol op de cognitieve functies en de beschermende rol die het hormoon dehydro-epiandrosteron (DHEA) daarbij mogelijk speelt. Door deze nieuwe inzichten is de relevantie van de HNB-asdisregulatie voor de klinische praktijk sterk toegenomen. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 10, 587-596]

TREFWOORDEN cognitieve functiestoornissen, depressie, limbisch systeem-hypothalamus-hypofyse-bijnieras (LHNB-as)

Bij patiënten met een depressieve stoornis is de disregulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HNB-as) een van de meest consistente endocriene bevindingen. Deze disregulatie werd in het verleden veelvuldig aangetoond met de dexamethasonsuppressietest (DST). Bij deze test wordt een proefpersoon het synthetische glucocorticoïd dexamethason toegediend en wordt vervolgens bekeken in welke mate de synthese van het stresshormoon cortisol onderdrukt wordt. Het niet-onderdrukken van de cortisolproductie, DST-non-suppressie genoemd, wordt beschouwd als een biologische 'state marker' van depressie (Greden e.a. 1983).

De bruikbaarheid van deze 'state marker' voor de klinische praktijk was in het verleden echter teleurstellend: de DST bezit een matige sensitiviteit en specificiteit (APA 1987). Bij slechts

50% van de patiënten met een klinisch aangetoonde depressie kon een DST-non-suppressie worden vastgesteld. Verder is het onderscheidend vermogen van de DST ten opzichte van andere psychiatrische stoornissen beperkt.

Recente bevindingen hebben de HNB-asdisregulatie bij depressieve stoornissen verhelderd, waardoor de relevantie voor de klinische praktijk is toegenomen. In de eerste plaats is het duidelijk geworden dat de toegenomen cortisolproductie het gevolg is van een verminderde negatieve terugkoppeling (feedback) van cortisol op onder meer het limbisch systeem (i.e. de hippocampus) (zie overzichtsartikel De Kloet e.a. 1998). Deze negatieve feedback zorgt er normaal gesproken voor dat het cortisolgehalte in het bloed binnen fysiologische grenzen blijft. Daarom is het beter te spreken van de LHNB-as

(limbisch systeem-hypothalamus-hypofyse-bijnieras) (Holsboer 1988). In dit artikel wordt verder de term LHHB-as gebruikt.

In de tweede plaats is uit recent onderzoek gebleken dat het mogelijk van belang is voor een goede beoordeling van de LHHB-asdisregulatie naast het cortisolgehalte eveneens het bijnierschors hormoon dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEAS) te bepalen. Langdurig verhoogde cortisolspiegels kunnen schadelijk zijn voor het limbisch systeem, met name voor de hippocampus. Er zijn thans aanwijzingen dat DHEAS het limbisch systeem kan beschermen tegen deze hoge cortisolspiegels (Blauer e.a. 1991; Wolkowitz e.a. 1992, Wolkowitz e.a. 1997).

In de derde plaats wordt vanwege de schadelijke effecten van hoge cortisolspiegels op het limbisch systeem een verband verondersteld tussen de verhoogde cortisolspiegels enerzijds en cognitieve functiestoornissen anderzijds (Rubinow e.a. 1984; Wolkowitz e.a. 1990; Wauthy e.a. 1991). Dit heeft geleid tot nieuwe neurobiologische hypothesen over de mogelijke oorzaken van cognitieve functiestoornissen bij depressie. Tevens is dit verband in klinisch opzicht relevant, met name voor de indicatiestelling van therapeutische interventies (Thase e.a. 1996).

In dit artikel worden deze nieuwe ontwikkelingen omtrent de LHHB-asdisregulatie beschreven en in het bijzonder de mogelijke implicaties hiervan voor de diagnostiek, de indicatiestelling en de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis.

DE LHHB-ASDISREGULATIE BIJ DEPRESSIE

De LHHB-as De belangrijkste neuro-endocriene respons op stressvolle omstandigheden is de activatie van de LHHB-as. De hypothalamische nucleus paraventricularis (PVN) verhoogt de uitscheiding van de hormonen corticotropin-releasing hormone (CRH) en arginine-vasopressine (AVP) in de hypofysaire portale circulatie, waardoor uitscheiding van het hypofysair hor-

moon adrenocorticotroop hormoon (ACTH) wordt gestimuleerd. Vervolgens zet ACTH de bijnierschors aan tot uitscheiding van het glucocorticoïd cortisol. Cortisol vervult diverse functies voor de stressrespons: het verhoogt de glucoseconcentratie in het bloed door stimulatie van de gluconeogenese en het onderdrukt de immuunrespons.

Kenmerkend voor de stressrespons is dat deze een beperkte duur heeft; na het verdwijnen van stress nemen de cortisolspiegels weer normale waarden aan. Om deze homeostase te handhaven, inhibeert cortisol via negatieve feedback de productie van CRH en ACTH. Van belang hierbij is dat cortisol aangrijpt op twee typen receptoren: de mineralocorticoïdreceptoren (MC, type 1) en de glucocorticoïdreceptoren (GC, type 2), beide onder meer gelokaliseerd in de hippocampus. Deze receptoren zorgen ervoor dat de synthese en de uitscheiding van CRH en AVP in de hypothalamus geremd worden (negatieve feedback) (Jacobson & Sapolsky 1991).

LHHB-asdisregulatie Bij patiënten met een depressieve stoornis is veelvuldig sprake van een continu verhoogde activiteit van de LHHB-as. Dit blijkt uit een verhoogde cortisolconcentratie gemeten in urine en bloed en uit een verstoorde circadiane cortisolsecretie (Sachar e.a. 1973). De verhoogde LHHB-asactiviteit bij depressieve patiënten blijkt verder uit een disfunctionele negatieve feedback. Bij veertig tot zestig procent van alle depressieve patiënten is sprake van een DST-non-suppressie (APA 1987). Tevens wijzen anatomische veranderingen op hyperactivatie van de LHHB-as. Met behulp van beeldvormende technieken kan bij depressieve patiënten hypertrofie van zowel de bijnieren als de hypofyse worden waargenomen (Amsterdam e.a. 1987; Krishnan e.a. 1991; Rubin 1995).

De hierboven beschreven biologische fenomenen blijken reversibel en verdwijnen doorgaans gelijktijdig met de psychopathologie. Ze worden daarom beschouwd als biologische 'state markers' van depressie (Greden e.a. 1983).

Glucocorticoïdresistentie Om de verhoogde LHNB-activiteit bij depressies te kunnen verklaren wordt op basis van dierstudies een zogenaamde glucocorticoïd feedbackresistentie verondersteld. Dit betekent dat de GC-receptoren in de hippocampus minder gevoelig zijn voor het hormoon cortisol, waardoor de CRH-uitscheiding in de hypothalamus na een stress-respons niet adequaat geïnhibeerd wordt (zie overzichtsartikel De Kloet e.a. 1998).

Een oorzaak van de verminderde GC-feedback is chronische stress. Zo is aangetoond dat bij langdurig verhoogde cortisolspiegels het aantal GC-receptoren en de gevoeligheid ervan in de hippocampus afnemen: een zogenaamde fysiologische down-regulatie van deze receptoren. Hierdoor neemt de capaciteit voor negatieve feedback van de LHNB-as af en worden de CRH- en de cortisolsecretie na een stressvolle situatie minder snel onderdrukt dan normaal. Volgens de 'glucocorticoïdcascadehypothese' ontstaat vervolgens een vicieus proces waarbij de GC-feedback door chronische stress afneemt, waardoor de CRH- en de cortisolafgifte continu verhoogd blijven en de down-regulatie van de GC-receptorcellen verder gestimuleerd wordt (Sapolsky e.a. 1986; Sapolsky & Plotsky 1990).

In twee studies is aannemelijk gemaakt dat bij depressieve stoornissen de GC-receptorfunctie verminderd is. Ten eerste toonden Young e.a. (1991) bij depressieve patiënten een vermindering aan van de gevoeligheid van de GC-receptoren voor hydrocortison. Ten tweede werd bij depressieve patiënten na ophoging van de dexamethasondosis tijdens een DST geen evenredige toename van de cortisolsuppressie waargenomen (Modell e.a. 1997). Beide studies suggereren dus een sterk verminderde gevoeligheid van de GC-receptoren voor het hormoon cortisol.

Verder is bij depressieve patiënten aangetoond dat de CRH-uitscheiding is toegenomen. Zo werd in postmortem onderzoek een toename van het aantal CRH producerende neuronen in de PVN gevonden en een toename van de hoeveelheid mRNA in deze neuronen (Raadsheer e.a. 1994; Raadsheer e.a. 1995). Beide parameters kun-

nen gezien worden als maat voor neuronale activiteit.

Tot slot ondersteunen nieuwe bevindingen het 'state'-gerelateerde karakter van de hyperactieve LHNB-as bij depressie. In zowel klinische als dierstudies werd gevonden dat behandeling met antidepressiva normalisering van de LHNB-as, en dus van de cortisolhuishouding, teweegbrengt. Deze normalisering wordt ten eerste verklaard door de hypothese dat antidepressiva de verhoogde activiteit van de CRH-neuronen reduceren, waardoor de cortisolafgifte daalt en het aantal GC-receptoren en de gevoeligheid ervan toeneemt, een zogenaamde up-regulatie.

De tweede hypothese gaat uit van een directe up-regulatie van de GC-receptoren in de hippocampus door antidepressiva. In beide gevallen neemt de feedbackcapaciteit van de GC-receptoren toe en herstelt de hyperactieve LHNB-as (Barden e.a. 1995; Holsboer & Barden 1996; Michelson e.a. 1997).

Dehydro-epiandrosteron (DHEA) Tot voor kort richtte het onderzoek bij depressie zich bijna uitsluitend op hyperactivatie van de LHNB-as en effecten van cortisol op het limbisch systeem. De laatste tijd groeit de belangstelling voor het hormoon dehydro-epiandrosteron (DHEA) en de gesulfateerde vorm, dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEAS) (Nestler e.a. 1996). Dit hormoon wordt, zoals cortisol, onder invloed van ACTH door de bijnierschors geproduceerd, echter in veel grotere hoeveelheden (tien- tot twintigmaal meer dan cortisol). Aangenomen werd dat DHEA uitsluitend diende als voorstadium van de geslachtshormonen. Uit recent onderzoek blijkt dat DHEA een neurosteroïd is en dus ook betrokken is bij de differentiatie van het CZS. Zo is een significante relatie aangetoond tussen de DHEA-concentratie in het bloed en de liquor cerebrospinalis (Guazzo e.a. 1996).

Van belang voor depressieve stoornissen is de recente veronderstelling dat DHEA(s) een fysiologische tegenhanger van cortisol is; er zijn aanwijzingen dat op cellulair niveau DHEA(s)

de werkingen van cortisol kan antagoneren (Blauer e.a. 1991; Wolkowitz 1992). Op deze wijze zou DHEA(s) het limbisch systeem mogelijk tegen de effecten van een teveel aan cortisol beschermen.

Over de precieze rol van DHEA en DHEA(s) bij depressieve stoornissen is de discussie nog niet gesloten. Recente bevindingen laten zien dat DHEA-afgifte synchroon verloopt met de cortisolafgifte: in een gecontroleerd onderzoek werd bij depressieve patiënten zowel een verhoogde DHEA- als cortisolspiegel gevonden (Heuser e.a. 1998). Dit staat haaks op eerdere bevindingen dat depressie gepaard gaat met een hypersecretie van cortisol en een hyposecretie van DHEA (Goodyer e.a. 1996).

De gepostuleerde beschermende werking van DHEA(s) kan belangrijke consequenties hebben voor het in kaart brengen van LHHB-asdisregulatie. De cortisolspiegel alleen geeft dan immers een onvolledig beeld van het functionele hypercortisolisme in het CZS. Juist de cortisol/DHEA(s)-ratio zou de effectieve cortisolconcentratie waaraan het limbisch systeem wordt blootgesteld, weerspiegelen (Goodyer e.a. 1998).

DE LHHB-AS EN COGNITIEVE FUNCTIESTOORNISSEN BIJ DEPRESSIE

Cognitieve functiestoornissen bij depressie
Stoornissen in het concentratievermogen en het geheugen zijn veelgenoemde klachten van depressieve patiënten. De laatste decennia is veelvuldig onderzoek gedaan naar de objectivering en operationalisering van dergelijke en andere cognitieve functiestoornissen bij diverse depressieve subpopulaties. Ook zijn er overzichtsartikelen en meta-analysen verschenen waarin de resultaten uit de verschillende onderzoeken zijn samengevat (voor geheugenstoornissen zie Burt e.a. 1995; voor aandachtstoornissen zie Mialet e.a. 1996).

Desondanks bestaat er nog geen helder inzicht in de precieze aard en prevalentie van

cognitieve functiestoornissen bij depressie. Vermoedelijk is dit vooral te wijten aan de grote variatie in onderzoeksresultaten, die grotendeels veroorzaakt wordt door de diversiteit en beperkingen in de gehanteerde methoden. Met name gecontroleerde onderzoeken naar neuropsychologische afwijkingen bij jonge depressieve patiënten die gematcht zijn voor leeftijd en opleiding, zijn schaars (Veiel 1997).

Oorzaken van cognitieve functiestoornissen bij depressie
Tot nu toe is geen bruikbare theorie geformuleerd die de aard en mate van de cognitieve afwijkingen bij depressie afdoende kan verklaren. Wel worden voor de afzonderlijke cognitieve functies verschillende hypothesen opgeworpen. Het optreden van aandachtstoornissen wordt bijvoorbeeld verklaard in termen van een gestoord informatieverwerkingsproces (verminderde capaciteit voor bewuste gecontroleerde informatieverwerking) (Mialet e.a. 1996). In de theorieën over geheugenstoornissen is discussie of geheugendefecten het gevolg zijn van een pathogeen organisch proces of dat ze secundair optreden aan de gestoorde aandachtsprocessen (Sweeney e.a. 1985). Andere onderzoekers schrijven het optreden van cognitieve functiestoornissen in de testsituatie toe aan een algemeen gebrek aan prestatiemotivatie door de depressie (Cohen e.a. 1982).

Concluderend kan men stellen dat er een aantal meer en minder goed omschreven theorieën bestaan die vooral ingaan op de aard van de cognitieve stoornissen. Over de rechtstreekse oorzaken ervan is tot nu toe weinig gepubliceerd (zie voor huidige theorieën Derrix & Jolles 1997).

Voor een beter begrip van de achtergrond van cognitieve functiestoornissen is het zinvol om ook de neuro-endocriene afwijkingen bij depressie in de hypothesevorming te betrekken. Zo is aangetoond dat verhoogde cortisolspiegels gepaard kunnen gaan met stoornissen in het cognitief functioneren. Zowel bij patiënten met het syndroom van Cushing, een ziekte die gekenmerkt wordt door een hoge endogene cortisol-

productie, als bij gezonde volwassenen met exogeen verhoogde cortisolspiegels, zijn geheugenstoornissen aangetoond (Whelan e.a. 1980; Starkman e.a. 1992; Kirschbaum e.a. 1996). Ook bij depressieve patiënten werd een verband gevonden tussen cortisolhypersecretie en het cognitief functioneren.

Plasmacortisolconcentraties bleken samen te hangen met de geheugenprestaties (Wauthy e.a. 1991). Winokur e.a. (1987) toonden bovendien al eerder aan dat DST-non-suppressie gerelateerd is aan het optreden van geheugenstoornissen. Bij depressieve patiënten zijn verder verbanden gevonden tussen cortisolspiegels en andere cognitieve tekorten (Van London e.a. 1998; Holsboer-Trachsler e.a. 1991b; Wolkowitz e.a. 1990; Rubinow e.a. 1984).

Hypothesen over het verband tussen cortisolspiegels en cognitieve functiestoornissen bij depressieve patiënten veronderstellen een schadelijke werking van verhoogde cortisolspiegels op de hippocampus. De hippocampus als onderdeel van het limbisch systeem wordt immers al langer in verband gebracht met cognitieve functies, zoals het geheugen, en in mindere mate met aandachtsprocessen. Een evident schadelijke werking van cortisol op de hippocampus is tot nu toe alleen in dierstudies aangetoond (McEwen & Sapolsky 1995), en een dergelijke causale relatie zal bij depressieve patiënten derhalve nog empirisch onderbouwd moeten worden.

Gezien de veronderstelde beschermende werking van DHEA(S) tegen de schadelijke effecten van cortisol op het limbisch systeem is een belangrijke vraag of de cortisol/DHEA(S)-ratio kan bijdragen aan het inzicht in de relatie tussen cortisolhypersecretie en het cognitief functioneren. Zo bleek uit een recente studie bij een populatie gezonde ouderen dat de cortisol/DHEA(S)-ratio sterker geassocieerd is met het optreden van cognitieve functiestoornissen dan de vrije cortisolconcentratie alleen (Kalmijn e.a. 1998).

IMPLICATIES VOOR DIAGNOSTIEK, INDICATIESTELLING EN THERAPIE

In het voorgaande zijn de LHNB-asdisregulatie en cognitieve functiestoornissen bij depressie beschreven en is geprobeerd duidelijk te maken hoe deze afwijkingen mogelijk aan elkaar gerelateerd zijn. In het navolgende wordt weergegeven hoe een beter zicht op de LHNB-asdisregulatie en op cognitieve functiestoornissen van belang kan zijn voor de diagnostiek, indicatiestelling en medicamenteuze behandeling van patiënten met een depressieve stoornis.

Diagnostiek van depressie In het kader van de diagnostiek bij depressieve stoornissen is in de inleiding de beperkte sensitiviteit en specificiteit van de DST voor een depressieve stoornis aangehaald. Holsboer e.a. (1987) verbeterden de DST door gelijktijdig een CRH-stimulatie toe te passen: een DEX-CRH-test. De sensitiviteit van deze test voor een LHNB-asafwijking bij depressie is in vergelijking met de oude DST sterk gestegen; ze varieert van 100% bij patiënten onder de 35 jaar tot 84% bij patiënten boven de 70 jaar. De specificiteit en het onderscheidend vermogen, de meerwaarde van een test als diagnosticum, zijn bij de DEX-CRH-test nog onvoldoende onderzocht.

Holsboer e.a. (1987) vonden verder dat een succesvolle behandeling van depressie gepaard gaat met een geleidelijk normaliserende DEX-CRH-respons. Een continu verhoogde DEX-CRH-respons gaf therapieresistentie of het optreden van een terugval aan (Holsboer-Trachsler e.a. 1991a). De DEX-CRH-test kan daarom een belangrijk hulpmiddel zijn om therapie-effecten in onderzoekssituaties te meten (Heuser e.a. 1994).

Verder is voor de klinische praktijk onlangs een bruikbaar alternatief ontwikkeld voor de bepalingen van cortisolconcentraties in het bloed. Zo worden de cortisolconcentraties steeds vaker gemeten in het speeksel van depressieve patiënten. Aangetoond is dat de speeksel- en bloedconcentraties van cortisol sterk gecorre-

leerd zijn, variërend van .71 tot .96 (Kirschbaum & Hellhammer 1994). Enkele voordelen van deze bepaling zijn dat de speekselverzameling relatief goedkoop is, dat de LHHB-activiteit niet wordt beïnvloed door stressinducerende handelingen zoals bloedafname, en dat de patiënt zelf de test eenvoudig kan uitvoeren.

Indicatiestelling Een van de belangrijkste vragen bij de indicatiestelling voor de behandeling van depressieve stoornissen is of er predictoren bestaan die kunnen differentiëren tussen patiënten die het best gebruik kunnen maken van psychotherapie of farmacotherapie, of een combinatie van beide. Uit een onderzoek van Thase e.a. (1996) blijkt bijvoorbeeld dat biologische parameters, zoals een gestoorde LHHB-asdisregulatie, het mogelijk maken een subgroep depressieve patiënten te onderscheiden bij wie psychotherapie onvoldoende werkzaam is.

Er zijn totaal vier onderzoeken gedaan naar de relatie tussen een LHHB-asdisregulatie en de respons op verschillende vormen van psychotherapie. Zowel verhoogde cortisolconcentraties in de urine (Thase e.a. 1996) als DST-non-suppressie (Robbins e.a. 1989) voorspelden bij opgenomen patiënten een minder goede respons op respectievelijk cognitieve gedragstherapie en individuele psychotherapie. Ook bij ambulante behandelde patiënten was DST-non-suppressie geassocieerd met een minder goede respons op cognitieve groepstherapie (Corbishley e.a. 1990) of individuele cognitieve therapie (McKnight e.a. 1992).

Concluderend: een LHHB-asdisregulatie lijkt een groep depressieve patiënten te onderscheiden bij wie naast eventuele psychotherapeutische behandeling in elk geval farmacotherapie geïndiceerd is. Tot nog toe ontbreken gegevens over de respons van deze populatie op farmacotherapie; het kan hier namelijk een therapieresistente populatie betreffen.

Gezien de minder goede respons op psychotherapie bij patiënten met een LHHB-asdisregulatie veronderstellen Thase e.a. (1996) dat hypocortisolisme leidt tot cognitieve functie-

stoornissen die vervolgens patiënten belemmeren in het effectief aanleren van de aangeboden cognitieve strategieën. Tot op heden is echter niet onderzocht of cognitieve functiestoornissen inderdaad een mediërende rol spelen in de effectiviteit van een cognitieve therapie. Tevens is een causale relatie tussen de LHHB-as en cognitieve functiestoornissen bij depressieve patiënten nog niet aangetoond. Een relevante klinische onderzoeksvraag blijft dus of er een depressieve subpopulatie bestaat die door de cognitieve functiestoornissen op basis van de cortisolhypersecretie minder goed reageert op cognitieve gedragstherapie of andere vormen van psychotherapie.

Van belang voor de indicatiestelling zijn verder de aanwijzingen dat patiënten met een LHHB-asdisregulatie een verhoogde kwetsbaarheid bezitten voor terugval of voor het optreden van een recidief. Uit drie onderzoeken blijkt dat persisterende DST-non-suppressie (Ribeiro e.a. 1993) een verhoogde uitgangswaarde van cortisol (vóór behandeling) (O'Toole e.a. 1997) en een hoge cortisol/DHEA(S)-ratio (Goodyer e.a. 1998) de kans op respectievelijk suïcide, recidief en persisterende depressie verhogen. Gezien deze hoge kans op terugval is het met name zinvol te onderzoeken of er juist voor patiënten met een blijvend verhoogde LHHB-activiteit een indicatie bestaat voor onderhoudsbehandeling.

Medicamenteuze therapie; nieuwe ontwikkelingen Herhaaldelijk is verondersteld dat cortisolhypersecretie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van depressie. Een sterke aanwijzing hiervoor vormt de bevinding dat bij depressieve patiënten de klinische verbetering veelal gepaard gaat met normalisering van de cortisolspiegels (zie overzichtsartikel Holsboer & Barden 1996).

In onderzoeken naar nieuwe vormen van medicamenteuze therapie is getracht de verhoogde cortisolspiegels door medicamenten te beïnvloeden. In drie onderzoeken werden depressieve patiënten behandeld met de cortisolsyntheseremmers ketoconazol of metyrapon. Hoewel de onderzochte aantallen klein waren en slechts één studie placebogecontroleerd was, werd in alle

gevallen een significante daling van de depressie-scores waargenomen (Wolkowitz e.a. 1993; O'Dwyer e.a. 1995; Thakore & Dinan 1995).

Ook zijn de eerste resultaten gepresenteerd van een onderzoek naar het oraal toedienen van DHEA aan depressieve patiënten met een laag DHEA (Wolkowitz e.a. 1997). Er werd een duidelijke verbetering van de depressie en de geheugenfunctie geconstateerd die direct gecorreleerd was aan een toename van de DHEA(s)-concentraties en aan normalisering van de gestoorde cortisol/DHEA(s)-ratio in het bloed.

CONCLUSIE

De laatste jaren is duidelijk geworden dat het limbisch systeem (i.e. de hippocampus) een essentieel onderdeel vormt bij de disregulatie van de LHNB-as bij depressieve stoornissen. De verhoogde LHNB-asactiviteit is onder meer het gevolg van een zogenaamde glucocorticoïdresistentie. Verhoogde cortisolspiegels, veroorzaakt door chronisch stressvolle omstandigheden, leiden tot een verminderde feedbackcapaciteit van de LHNB-as vanuit de hippocampus, waardoor de CRH- en de cortisolafgifte verhoogd blijven. Er zijn aanwijzingen dat antidepressiva dit mogelijk vicieuze proces doorbreken. Hierdoor neemt de feedbackcapaciteit van de LHNB-as toe en bereikt de hyperactivatie van de LHNB-as weer normale waarden. Met name de LHNB-asdisregulatie als 'state marker' voor depressieve stoornissen is hiermee inzichtelijk geworden.

Onlangs is aannemelijk gemaakt dat het zinvol is voor de beoordeling van de schadelijke werking van cortisol op het limbisch systeem eveneens het bijnierschorsormoon DHEA(s) te bepalen. Verondersteld wordt dat DHEA(s) de schadelijke werking van cortisol tegengaat en dat de cortisol/DHEA(s)-ratio daarom een betere index is voor de actuele blootstelling van het limbisch systeem aan verhoogde cortisolspiegels. De precieze aard en klinische waarde van DHEA(s) bij depressieve stoornissen is echter nog onduidelijk en zal daarom nog bevestigd moeten worden.

De in dierstudies aangetoonde schadelijke werking van cortisol op de hippocampus maakt de gevonden verbanden tussen cognitieve functiestoornissen en cortisolspiegels bij depressieve patiënten meer inzichtelijk. Een aangetoond causaal verband tussen enerzijds de cortisol/DHEA-ratio en anderzijds hippocampale schade en cognitieve functiestoornissen bij depressieve patiënten ontbreekt tot nu toe. Op basis van de huidige gegevens is het niettemin zinvol neuroendocrinologische hypothesen toe te voegen aan bestaande verklaringsmodellen voor het optreden van cognitieve functiestoornissen bij depressie, en deze empirisch te toetsen.

Hoewel de toepassingsmogelijkheden van bovenstaande bevindingen voor de praktijk thans nog beperkt zijn, bieden ze een interessant model voor klinisch relevant onderzoek. Een belangrijke vraag voor het indiceren van medicamenteuze en/of psychotherapie bij de behandeling van depressie is of biologische variabelen zoals de cortisol- en DHEA(s)-spiegels tezamen met het optreden van cognitieve functiestoornissen voorspellende waarde hebben voor de respons op psychotherapie. Hierbij is het met name van belang te weten of cognitieve functiestoornissen een mediërende rol spelen in de effectiviteit van een cognitieve therapie en, zoals eerder genoemd, of deze cognitieve functiestoornissen samenhangen met biologische parameters, zoals de cortisol/DHEA-ratio.

Tot slot is het voor de indicatiestelling relevant te beoordelen of de LHNB-asdisregulatie een valide voorspellende factor is voor terugval en chroniciteit en dus onderhoudsbehandeling kan rechtvaardigen bij een subpopulatie depressieve patiënten met een verhoogd risico op terugval.

 Wij danken prof. dr. B.P.R. Gersons en prof. dr.

A.H. Schene voor commentaar op een eerdere versie van het artikel.

LITERATUUR

- Amsterdam, J., Marinelli, D., Arger, P., e.a. (1987). Assessment of adrenal gland volume by computer tomography in depressed patients and healthy volunteers: A pilot study. *Psychiatry Research*, 21, 189-197.
- APA Task force on laboratory test in psychiatry: The dexamethason suppression test: An overview of its current status in psychiatry (1987). *American Journal of Psychiatry*, 144, 1253-1262.
- Barden, N., Reul, J.M.H.M., & Holsboer, F. (1995). Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends in Neuroscience*, 18, 6-11.
- Blauer, K.L., Poth, M., Rogers, W.M., e.a. (1991). Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation. *Endocrinology*, 129, 3174-3179.
- Burt, D.B., Zembar, M.J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, it's pattern and specificity. *Psychological Bulletin*, 117, 2, 285-305.
- Cohen, R.M., Weingartner, H., Smallberg, S.A., e.a. (1982). Effort and cognition in depression. *Archives of General Psychiatry*, 39, 593-597.
- Corbishley, M.A., Beutler, L.E., Quan, S., e.a. (1990). Rapid eye movement density and latency and dexamethasone suppression test as predictors of treatment response in depressed older adults. *Current Therapeutic Research*, 47, 5, 846-860.
- Derrix, M., & Jolles, J. (1997). Depressie. In B.G. Deelman, P.A.T.M. Eling & E.H.F. de Haan (red.), *Klinische neuropsychologie* (pp. 299-312). Amsterdam: Boom.
- Goodyer, I.M., Herbert, J., Altham, P.M.E., e.a. (1996). Adrenal steroid secretion during major depression in 8- to 16-year olds. I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. *Psychological Medicine*, 26, 2, 245-256.
- Goodyer, I.M., Herbert, J., & Altham, P.M.E. (1998). Adrenal steroid secretion during major depression in 8- to 16-year olds. III. Influence of cortisol/DHEA-ratio at presentation on subsequent life events and persistent major depression. *Psychological Medicine*, 28, 265-273.
- Greden, J.F., Gardner, R., King, D., e.a. (1983). Dexamethasone suppression test in antidepressant treatment of melancholia. *Archives of General Psychiatry*, 4, 493-500.
- Guazzo, E.P., Kirkpatrick, P.J., Goodyer, I.M., e.a. (1996). Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: Relation to blood levels and effects of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 3951-3960.
- Heuser, I., Yassouridis, A., & Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 28, 341-356.
- Heuser, I., Deuschle, M., Luppa, P., e.a. (1998). Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone (DHEA) in depressed patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 3130-3133.
- Holsboer, F., Von Bardeleben, U., Wiedeman, K., e.a. (1987). Serial assessment of corticotropin-releasing hormone after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biological Psychiatry*, 22, 228-234.
- Holsboer, F. (1988). Implications of altered limbic system-hypothalamus-pituitary-adrenocortical (LHPA) function for the neurobiology of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 134, 72-111.
- Holsboer-Trachsler, E., Stohler, R., & Hatzinger, M. (1991 a). Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Research*, 38, 163-171.
- Holsboer-Trachsler, E., Hemmeter, U., Stohler, R., e.a. (1991 b). The dexamethasone/hCRH-stimulation test and cognitive performance during antidepressive treatment with trimipramine. *European Neuropsychopharmacology*, 1, 338-340.
- Holsboer, F., & Barden, N. (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews*, 2, 187-205.
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in the feed-back regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Reviews*, 12, 118-134.
- Kalmijn, S., Launer, L.J., Stolk, R.P., e.a. (1998) Cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in the elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 3487-3491.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D.H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent development and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19, 4, 313-333.
- Kirschbaum, C., Wolf, D.T., May, M., e.a. (1996). Stress and treatment induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58, 17, 1475-1485.
- Kloet, E.R. de, Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., e.a. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19, 3, 269-301.

- Krishnan, K.R.R., Doraiswamy, D.M., Lurie, S.N., e.a. (1991). Pituitary size in depression. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72, 256-259.
- London, 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.
- McEwen, B., & Sapolsky, R.M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 205-216.
- McKnight, D.L., Nelson-Gray, R.O., & Barnhill, J. (1992). Dexamethasone suppression test and response to cognitive therapy and antidepressant medication. *Behavior Therapy*, 23, 99-111.
- Mialet, J.P., Pope, H.G., & Yurgelun-Todd, D. (1996). Impaired attention in depressive states: A non-specific state? *Psychological Medicine*, 26, 1009-1020.
- Michelson, D., Galliven, E., Hill, L., e.a. (1997). Chronic imipramine is associated with diminished hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsivity in healthy humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 8, 2601-2606.
- Modell, S., Yassouridis, A., Huber, J., e.a. (1997). Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology*, 65, 216-222.
- Nestler, J.E. (1996). Advances in understanding the regulation and biologic action of dehydroepiandrosterone. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 3, 202-211.
- O'Dwyer, A.M., Lightman, S.L., Marks, M.N., e.a. (1995). Treatment of major depression with metyrapone and hydrocortisone. *Journal of Affective Disorders*, 33, 123-128.
- O'Toole, S.M., Sekula, L.K., & Rubin, R.T. (1997). Pituitary-adrenal cortical axis measures as predictors of sustained remission in major depression. *Biological Psychiatry*, 42, 85-89.
- Raadsheer, F.C., Hoogendijk, W.J.G., Stam, F.C., e.a. (1994). Increased number 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 disease and depression. *American Journal of Psychiatry*, 152, 9, 1372-1376.
- Ribeiro, S.C.M., Tandon, R., Grunhaus, L., e.a. (1993). The DST as a predictor of outcome in depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 150, 11, 1618-1629.
- Robbins, D.R., Alessi, N.E., & Colfer, M.V. (1989). Treatment of adolescents with major depression: Implications of the DST and the melancholic clinical subtype. *Journal of Affective Disorders*, 17, 99-104.
- Rubin, R.T., Phillips, J.J., Sadow, T.F., e.a. (1995). Adrenal gland volume in major depression. I. Increase during depressive episode en decrease with succesfull treatment. *Archives of General Psychiatry*, 52, 213-218.
- Rubinow, D.R., Post, R.M., Savard, R., e.a. (1984). Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Archives of General Psychiatry*, 41, 279-283.
- Sachar, E.J., Hellman, L., Roffwarg, H.P., e.a. (1973). Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Archives of General Psychiatry*, 28, 19-24.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., & McEwen, B. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7, 284-301.
- Sapolsky, R.M., & Plotsky, P.M. (1990). Hypercortisolism and its possible neural basis. *Biological Psychiatry*, 27, 937-952.
- Starkman, M.N., Gebarski, S.S., & Berent, S. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*, 32, 756-765.
- Sweeney, J.A., Wetsler, S., Stokes, P., e.a. (1985). Cognitive function in depression. *Journal of Clinical Psychology*, 45, 836-842.
- Thakore, J.H., & Dinan, T.G., (1995). Cortisol synthesis inhibition: A new treatment strategy for the clinical and endocrine manifestations of depression. *Biological Psychiatry*, 37, 364-368.
- Thase, M.J., Dube, S., & Bowler, K. (1996). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and respons to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 886-891.
- Veiel, H.O.F. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 4, 587-603.
- Wauthy, J., Ansseau, M., Von Frenckel, R., e.a. (1991). Memory disturbances and dexamethasone suppression test in major depression. *Biological Psychiatry*, 30, 736-738.
- Winokur, G., Black, D.W., & Nasarallah, A. (1987). DST nonsuppressor status: Relationship to specific aspects of the depressive syndrome. *Biological Psychiatry*, 22, 360-368.
- Whelan, T.B., Steingard, D.E., Starkman, M.N., e.a. (1980). Neuropsychological deficits in Cushing's syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168, 753-757.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Weingartner, H., e.a. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1297-1303.

- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Manfredi, F., e.a. (1992). Antigluco-
corticoid effects of DHEA-s in Alzheimer's Disease. *American
Journal of Psychiatry*, 149, 1126.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Manfredi, F., e.a. (1993). Ketoconazole
treatment of hypercortisolemic depression. *American Journal
of Psychiatry*, 150, 810-812.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Roberts, E., e.a. (1997). Dehydroepi-
androsterone (DHEA) treatment of depression. *Biological
Psychiatry*, 41, 311-318.
- Young, A.E., Haskett, R.F., Murphy-Weinberg, R.N., e.a. (1991) Loss
of glucocorticoid fast feed-back in depression. *Archives of
General Psychiatry*, 48, 693-699.

AUTEURS

I. VISSER is student psychologie en co-assistent, AMC,
Universiteit van Amsterdam. Mevrouw E.M. WEKKING,
neuropsycholoog, mevrouw J. ASSIES, internist-endocrino-
loog, en J. HUYSER, psychiater, zijn alledrie verbonden aan
de MFO Psychiatrie AMC/de Meren te Amsterdam.
Correspondentieadres: mevrouw dr. E.M. Wekking, MFO
Psychiatrie AMC/de Meren, afdeling Psychodiagnostiek,
Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam-Zuidoost, telefoon:
(020) 5662334, e-mail: e.m.wekking@amc.uva.nl.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-5-1999.

SUMMARY Dysregulation of the limbic system-hypothalamus-pituitary-adrenal-axis (LHPA axis) in depression – I. Visser, E. Wekking, J. Assies, J. Huyser –
The hypothalamus-pituitary-adrenal-axis (HPA-axis) dysregulation is the most widely researched biological defect in depression. In recent years great progress has been made in the inventory of many aspects of the HPA-axis in general and in depression in particular. The new insights are concerned with the relation between the HPA-axis and the limbic system, the damaging effects of cortisol on cognitive functions and the protective role which the hormone dehydroepiandrosterone (DHEA) possibly plays on this. Owing to these insights, the relevance of the HPA-axis in clinical practice has strongly increased.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 10, 587-596]

KEYWORDS cognitive impairment, depression, limbic system-hypothalamus-pituitary-adrenal-axis (LHPA axis)