

Nieuwe inzichten in de evaluatie van cortisolblootstelling bij patiënten met een bipolaire stoornis

A.T. SPIJKER, S.M. STAUFENBIEL, E.F.C. VAN ROSSUM

ACHTERGROND Eerder onderzoek toonde een mogelijke relatie tussen het stresshormoon cortisol en bipolaire stoornis. Cortisol wordt meestal onderzocht aan de hand van metingen die een momentopname weergeven, of middels dynamische testen. Recent is een nieuwe techniek ontwikkeld om retrospectief de gemiddelde cortisolwaarde over langere tijd te kunnen bepalen middels hoofdhaaranalyse.

DOEL Inzicht geven in verschillende methoden om de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) te meten en plaatsbepaling van recent onderzoek met cortisolmeting in hoofdhaar bij bipolaire stoornis.

METHODE Een beknopt literatuuroverzicht van de meest gebruikte testen in de psychiatrie om HHB-asactiviteit te meten. Aan de hand van ons recente onderzoek bij 100 patiënten met een bipolaire stoornis lichten wij de cortisolbepaling in hoofdhaar eruit.

RESULTATEN Testen die de HHB-asactiviteit meten, kunnen onderscheiden worden in puntmetingen, stimulatie- en remmingstesten. In ons recente onderzoek bij patiënten met een bipolaire stoornis bleek dat verhoogde cortisolwaarden in haar verband houden met latere leeftijd van eerste klachten en psychiatrische comorbiditeit; lagere cortisolwaarden hangen samen met een comorbide paniekstoornis.

CONCLUSIE Cortisolmeting middels haaranalyse lijkt van toegevoegde waarde aan de bestaande HHB-asmetingen om chronische cortisolblootstelling te meten. Hiermee lijken verschillende subtypes van bipolaire stoornis te kunnen worden onderscheiden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)12, 788-797

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, cortisol, hoofdhaar, hypothalamus-hypofyse-bijnieras



Biologische stressgevoeligheid wordt vooral bepaald door de respons van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (de HHB-as) en de hersencellen op het stresshormoon cortisol. Cortisol is een eindproduct van de HHB-as, waarvan de aanmaak toeneemt bij zowel psychische als fysiologische stress. Centraal in de stressrespons staat de negatieve feedback van cortisol op de hypothalamus en hypofyse, waardoor de aanmaak van cortisol geremd wordt en de stressrespons beëindigd kan worden (zie **FIGUUR 1**).

Er is veel onderzoek verricht naar veranderingen in de gevoeligheid van de HHB-as bij patiënten met een stem-

mingsstoornis. Inmiddels is wel duidelijk geworden dat er bij patiënten met een bipolaire stoornis veranderingen zijn in het functioneren van de HHB-as (Daban e.a. 2005; Langan & McDonald 2009). Overactivatie van de HHB-as tijdens depressieve episodes wordt bij meer dan 80% van de patiënten gezien (Heuser e.a. 1994; Schmider e.a. 1995); dit geldt ook, maar in mindere mate, voor patiënten in remissie en voor niet-aangedane familieleden (Ellenbogen e.a. 2010). Echter, tot nu toe is de HHB-as geen overtuigend aanknopingspunt gebleken voor diagnostiek of evaluatie van behandel-effecten bij stemmingsstoornissen. Eén van

de factoren die hierbij mogelijk een rol kunnen spelen, is de manier van meten van de HNB-gevoeligheid. De HNB-as is een dynamisch systeem, waarbij cortisolwaarden wisselen onder invloed van stress, maar ook onder invloed van circadiane, ultradiane en seizoensritmes.

Om inzicht te krijgen in het functioneren van de HNB-as zijn er verschillende meetmethoden beschikbaar, die verschillende aspecten van de stressresponsiviteit evalueren. Deze aspecten zijn bijvoorbeeld het basale cortisolniveau, het setpoint van de stressrespons, de negatieve feedback en het functioneren van de receptoren voor cortisol. In **TABEL 1** staat een overzicht van de mogelijkheden om het functioneren van de HNB-as te testen.

Een van de meetmethoden om een indruk te krijgen van de basale cortisol is simpelweg het meten van cortisolconcentraties in bijvoorbeeld speeksel, bloed en urine. Hierbij kan nog onderscheid gemaakt worden tussen het meten van de acuut circulerende concentratie (speeksel, bloed) of de kortetermijnuitscheiding van cortisol als maat voor de circulerende concentratie (24-uursurine).

Een andere groep meetmethoden brengt de dynamische activiteit van de HNB-as in kaart, bijvoorbeeld een HNB-as-

AUTEURS

ANNET SPIJKER, psychiater, PsyQ Rijnmond, Rotterdam.

SABINE STAUFENBIEL, onderzoeker, Erasmus MC, afd.

Inwendige Geneeskunde, Divisie Endocrinologie, Rotterdam.

ELISABETH VAN ROSSUM, internist-endocrinoloog, Erasmus MC, afd. Inwendige Geneeskunde, Divisie Endocrinologie, Rotterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Annet Spijker, PsyQ Rijnmond, Max Euwelaan 70 (gebouw Erasmusstaete), 3062 MA Rotterdam.

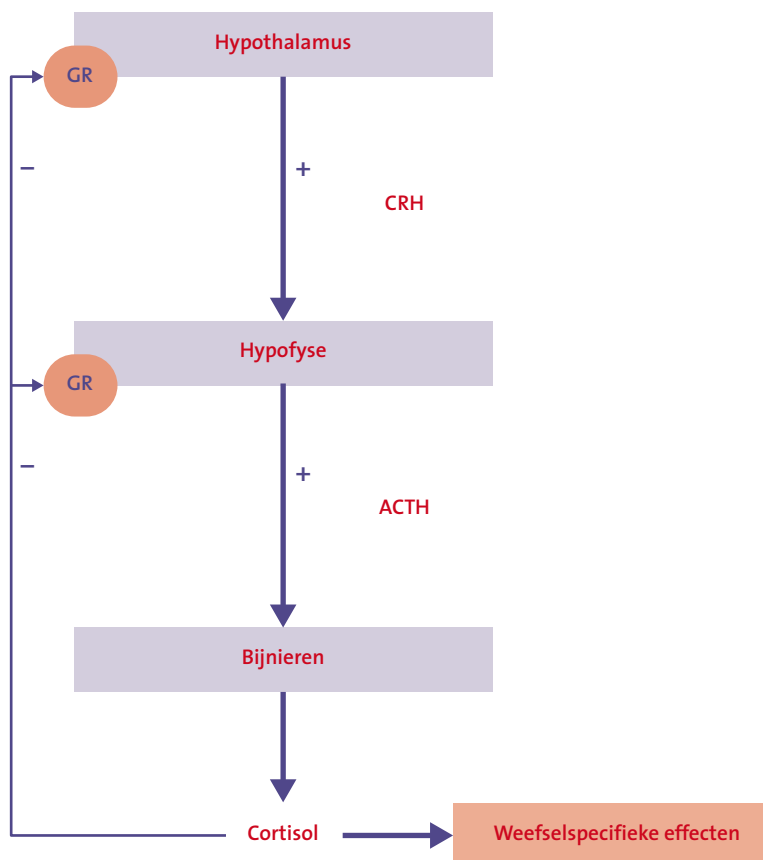
E-mail: a.spijker@psyq.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 22-4-2014.

modulerende test. Onderzoek met al deze verschillende methoden heeft inzicht gegeven in de dysregulatie van de stressreactie, en heeft de relatie tussen verandering van de

FIGUUR 1 Vereenvoudigd schematisch overzicht van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HNB-as); CRH: corticotropine-releasing hormoon; ACTH: adrenocorticotrop hormoon



TABEL 1 Overzicht van meetmethoden van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as)

Test	Methode	Wat meet de test?	Voordelen	Nadelen
Cortisol DAGcurve (Ellenbogen e.a. 2010; Karlamangla e.a. 2013)	Speeksel- of serumsampling gedurende een dag	Circadiane ritmiek	Goede indruk van circadiane ritmiek Gemiddelde cortisol- waarde van een etmaal door berekening van de <i>area under the curve</i> (AUC)	Lage sensitiviteit in relatie tot psychiatrische aandoeningen Geen indruk van de stressrespons Intensief voor patiënten
Urinecortisol (Alexandraki & Grossman 2011)	Gemiddelde vrij (ongeconjugerd) cortisol in 24-uurs- verzameling	Geeft totale cor- tisol weer; wordt gebruikt bij diagnos- tiek van syndroom van Cushing	Vergelijking verschillen tussen individuen Informatie over totale cortisolproductie, hoge sensitiviteit (84%) en specificiteit (92%) voor syndroom van Cushing	Geen indruk over de stressrespons en over ultradiane/ circadiane ritmiek Twee tot drie maal 24-uursverzameling nodig
Hoofdhaar cortisol (Manenschijn e.a. 2011)	Cortisolwaarden in hoofdhaar	Langetermijn cor- tisol: gemiddelde cortisolwaarde over maanden tot jaren (afhankelijk van de lengte van het haar)	Gemakkelijk toepasbaar, non-invasief, informatie over gemiddelde cor- tisolwaarden over lange termijn Geen invloed van dagelijk- se fluctuaties Mogelijkheid om retro- spectief cortisolwaarden te meten	Nog relatief nieuwe methode; relevantie voor psychiatrische aandoeningen moet verder onderzocht worden
CAR (de Kloet e.a. 1999)	Speeksel- of serumcortisol- metingen in het eerste uur na ontwaken	Metten van basale activiteit en de res- pons op ontwaken	Is geassocieerd met stem- mingsstoornissen Non-invasief, kan bij poli- klinische patiënten in de thuisituatie, niet stress- volle omstandigheden	Hangt af van tijdstip van ontwaken Afhankelijk van de compliance
TSST (Kirschbaum e.a. 1993)	Psychosociale stress test in laboratorium- omstandig- heden	Mogelijkheid om voor, tijdens en na de test meerdere HHB-asparameters te meten	Bootst echte psychosocia- le stress na Responsiviteit van de HHB-as en gerelateerde systemen gemakkelijk te meten	Ethische overwegingen in patiënten- populaties Arbeidsintensief en duur
ESM (Myin-Germeys e.a. 2009)	Afname speekselmonster na pieptoon (bijv. 10 maal per dag) in het dagelijks leven, simultaan met het verzamelen van gegevens over bijv. dagelijkse ervaringen	Inzicht in HHB-as- functie tijdens dage- lijkse ervaringen	Geen recall bias Associatie tussen mindere flexibiliteit en hogere cortisolwaarden in relatie met bipolaire stoornis	Afhankelijk van de compliance

TABEL 1 Overzicht van meetmethoden van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) (vervolg)

Test	Methode	Wat meet de test?	Voordelen	Nadelen
DST (Heuser e.a. 1994)	0,25 mg, 0,5 mg of 1,0 mg DEX in de late avond gevolgd door cortisolmeting om 8 u de volgende ochtend	Test het functioneren van de negatieve feedback van de centrale GR	Makkelijk uitvoerbaar 1 mg DST wordt gebruikt om het syndroom van Cushing te diagnosticeren; 0,25 mg DST kan gebruikt worden om verschillen in GR-functioneren bij controlepersonen uit algemene bevolking te detecteren	Lage sensitiviteit voor psychiatrische stoornissen (< 45%) Medicatie kan interfereren met testuitslagen, bijv. orale anticonceptiva of anti-epileptica
DEX-CRH-test (Schmider e.a. 1995)	1,5 mg DEX om 23:00 u gevolgd door 100 µg CRH om 15:00 u de volgende dag bloedafname van 14:00-16:00 u	Test de negatieve feedback van de centrale GR	Hoge sensitiviteit voor psychiatrische stoornissen (80-90%) Hogere cortisoluitslagen bij ontslag predictief voor terugvaldepressie	Niet geschikt voor poliklinische populaties Duur in grote cohorten Medicatie kan interfereren met testuitslagen, bijv. orale anticonceptie of anti-epileptica
Metapyrontest	Blokkeert cortisolproductie door remming van 11-deoxycortisol naar cortisol	Diagnostisch instrument om de functie van de HHB-as te testen	Wordt gebruikt in de endocrinologie om secundaire bijnierinsufficiëntie te diagnosticeren	Niet geschikt voor het meten van subtiele HHB-asveranderingen, zoals bij psychiatrische aandoeningen Wordt bij voorkeur klinisch uitgevoerd Belastend voor de patiënt
Insuline-tolerantietest	Door het induceren van hypoglykemie wordt de HHB-as sterk geactiveerd	Diagnostisch instrument om de functie van de HHB-as te testen	Diagnosticeren van primaire en secundaire bijnierinsufficiëntie	Risico op letale hypoglykemie, moet dus altijd klinisch uitgevoerd worden Niet geschikt voor de psychiatrie
ACTH-stimulatietest, of Synacthen-test (Dorin e.a. 2003)	Toediening van 1 µg of 250 µg intraveneus of intramusculair synthetisch ACTH	Diagnostisch instrument voor (primaire) bijnierinsufficiëntie	Hoge sensitiviteit en specificiteit voor primaire bijnierinsufficiëntie	Invasief Niet relevant voor de psychiatrie

CAR: cortisol awakening rise, DEX: dexamethason, DST: dexamethasonsuppressietest, DEX/CRH-test: dexamethason/cortisol-releasinghormoon-test, ESM: experience samplingmethode, GR: glucocorticoïdreceptor, TSST: Trier Social Stress Test.

HNB-asactiviteit en psychiatrische ziekte bevestigd (de Kloet e.a. 2005; Vreeburg e.a. 2009, 2010; Yehuda e.a. 2004). Meetmethoden op basis van lichaamsvloeistoffen vertonen echter een grote intra- en interindividuele variatie. Dit wordt veroorzaakt door het circadiane ritme, de pulsatieve secretie van cortisol (Lightman e.a. 2008), en de reactiviteit op acute stress, zoals een venapunctie (Hellhammer e.a. 2007). Daarnaast vereisen deze technieken een invasieve of herhaalde meting. Al deze factoren dragen er aan bij dat de vergelijkbaarheid van bestaand onderzoek met andere studies belemmerd wordt. Verder wordt de langetermijnconcentratie van cortisol niet goed in kaart gebracht.

Recente ontwikkelingen in het meten van cortisolwaarden

Vanaf 2004 is een nieuwe methode ontwikkeld om het cortisol te meten, namelijk in hoofdhaar (Raul e.a. 2004). Ook in Nederland heeft haaranalyse haar intrede gedaan en is deze methode om over lange termijn de cortisolwaarde te meten inmiddels goed gevalideerd (Manenshijn e.a. 2011). Haar groeit gemiddeld één centimeter per maand (Wennig 2000). Door cortisol te extraheren uit haar kan in elke centimeter haar een cumulatieve cortisolwaarde van een maand bepaald worden.

De voordelen van het meten van haarcortisolconcentraties zijn de niet-invasieve en gestandaardiseerde verzameling, en de mogelijkheid om haar als retrospectieve biomarker van cortisolblootstelling te gebruiken. Zo biedt haar de mogelijkheid om van maanden tot soms jaren terug het maandelijks gemiddelde van het cortisol te bepalen. De betrouwbaarheid van deze techniek is inmiddels al onderzocht door verschillende onderzoekers (Dettenborn e.a. 2012; Manenshijn e.a. 2011; Van Uum e.a. 2008). Cortisol bleek zelfs geëxtraheerd te kunnen worden uit archeologisch haar van 3000 jaar oude mummies uit Peru (Webb e.a. 2010).

Daarnaast kunnen verschillende haarsegmenten met elkaar worden vergeleken. Zo kunnen retrospectief segmenten van vóór het begin van een ziekte of een stressvolle gebeurtenis worden gemeten. Ten behoeve van de analyse wordt een klein plukje haar van het achterhoofd van een patiënt of proefpersoon geknipt. De haren worden dan fijn geknipt of gepulveriseerd en het cortisol wordt met methanol geëxtraheerd, en geanalyseerd middels een *enzyme-linked immuno-sorbent assay* (ELISA) of vloeistofchromatografie met tandem-massaspectrometrie (LC-MS/MS) (Gow e.a. 2010; Manenshijn e.a. 2011).

Deze haaranalyse wordt in toenemende mate gebruikt voor het bepalen van cortisol in studies naar somatische en chronische stress (Meyer & Novak 2012; Russell e.a. 2012; Staufenbiel e.a. 2013) en ze wordt steeds meer toegepast in onderzoek naar psychiatrische stoornissen. In een

recent overzichtsartikel (Staufenbiel e.a. 2013) worden de eerste bevindingen van het onderzoek met deze meetmethode op een rij gezet. Op psychiatrisch gebied zijn de belangrijkste bevindingen dat haarcortisol verlaagd is bij mensen met een angststoornis, zoals bij gegeneraliseerde angststoornis (Steutde e.a. 2011a), paniekstoornis (Manenshijn e.a. 2012) en posttraumatische stressstoornis (PTSS) (Steutde e.a. 2011b). Bij de laatste dient aangetekend te worden dat er sprake lijkt te zijn van een initiële stijging van de cortisolwaarde, waarna deze uitdooft en de cortisolconcentratie juist lager is (Luo e.a. 2012). De verlaagde cortisolwaarden in haar bij patiënten met angststoornissen zouden mogelijk een aanwijzing zijn dat cortisol eraan bijdraagt dat door de lagere basale activiteit van de HNB-as een inadequate alertheid kan ontstaan (Steutde e.a. 2011a). Bij stemmingsstoornissen zijn de resultaten nog niet eenduidig. Verder onderzoek op dit terrein is duidelijk nodig en ook reeds gaande om de bevindingen goed te kunnen interpreteren.

Hoofdhaarwaarde cortisol en bipolaire stoornis

De bipolaire stoornis wordt gekenmerkt door periodes van depressie afgewisseld met (hypo)manie. De lifetimeprevalentie bedraagt 1,0% voor de bipolaire I-stoornis, 1,1% voor de bipolaire II-stoornis en 2,4% voor subklinische bipolaire stoornis (Merikangas e.a. 2007). De oorzaak van een bipolaire stoornis is onbekend, maar aangenomen wordt dat deze multifactorieel is, waarbij zowel genetische factoren als omgevingsinvloeden een rol spelen (Serretti & Mandelli 2008). Het beloop van de ziekte kan sterk verschillen, evenals lijdensdruk en functiebeperking, en deze wordt beïnvloed door biogenetische, biochemische, cognitieve en psychosociale risicofactoren. Tot deze risicofactoren behoren jonge leeftijd bij het begin van de ziekte (Perlis e.a. 2004), belangrijke levensgebeurtenissen (Bender & Alloy 2011), onvolledig herstel tussen episodes, een geschiedenis van rapid cycling (snelle en wisselende op elkaar volgende stemmingsepisodes), meer dan tien episodes in het verleden, mishandeling in de kindertijd, een comorbide paniekstoornis, middelenmisbruik (Nolen e.a. 2004) en suïcidepogingen (Leverich e.a. 2003). De rol van biologische factoren bij het beloop van de bipolaire stoornis is vooralsnog niet eenduidig. Er zijn aanwijzingen dat immunologische (Bergink e.a. 2014) en endocrinologische factoren een rol spelen (Daban 2005).

Om verschillen in biologische stressgevoeligheid op het beloop van de bipolaire stoornis in kaart te brengen als mogelijke risicofactor, zijn wij in 2005 gestart met de *Bipolar Stress Study*. We hebben gegevens verzameld van in totaal 366 patiënten met een bipolaire stoornis die behandeld worden binnen het team Bipolaire Stoornissen van PsyQ Den Haag. Bij 100 patiënten uit dit cohort hebben we

cortisolwaarden in hoofdhaar bestudeerd. We vonden geen verschil in haarcortisolwaarden tussen de 195 controlepersonen uit de algemene bevolking en de gehele groep patiënten met een bipolaire stoornis (Manenschijn e.a. 2012). De haarcortisolconcentraties van de patiënten leken niet gerelateerd aan stemming (stabiel, depressief, manisch, gemengd). Echter, vanwege de kleine omvang van de verschillende groepen moeten deze bevindingen voorzichtig geïnterpreteerd worden.

Wel werden er verschillen in haarcortisol gevonden tussen patiënten met een vroege aanvang van de bipolaire stoornis en die met een late aanvang, waarbij patiënten met een late aanvang (> 30 jaar) een significant hogere cortisolwaarde lieten zien dan de groep met een vroege aanvang; die laatste had vergelijkbare waarden met de controlegroep. Dit komt overeen met eerder onderzoek waarin verschillen in pathogenese werden gesuggereerd tussen patiënten met een vroege en late aanvang van de bipolaire stoornis (Leboyer e.a. 2005). Een vroeg begin van de bipolaire stoornis wordt in verband gebracht met genetische kwetsbaarheid, aangezien familieleden van deze patiënten een tweemaal grotere kans hebben dat bij hen ook een bipolaire stoornis gediagnosticeerd wordt (18-29,4%) dan familieleden van patiënten met een late aanvang (5-7,4%) (Leboyer e.a. 2005).

Er wordt gedacht dat de eerste episode met late aanvang wordt uitgelokt door een ingrijpende stressvolle levensgebeurtenis (Johnson e.a. 2000), waardoor dit type ook meer in verband wordt gebracht met chronische verstoring van de HNB-as. De resultaten van onze studie zouden mogelijk in dit licht geïnterpreteerd kunnen worden. Daarnaast vonden wij dat comorbiditeit van psychiatrische stoornissen gerelateerd was aan verhoogde cortisolwaarden, met uitzondering van de comorbide paniekstoornis. Omdat in deze studie ook cortisolwaarden in speeksel waren bepaald, was het mogelijk zowel cortisolwaarden over de lange termijn (haar) als die over de korte termijn (speeksel) met elkaar te vergelijken. Met speekselcortisol (gemeten op twee opeenvolgende avonden om 22 uur) werden er geen verschillen gevonden in stemming, leeftijd van aanvang of psychiatrische comorbiditeit zonder paniekstoornis.

Bij patiënten met een bipolaire stoornis met een paniekstoornis bleek enerzijds de haarcortisolwaarde verlaagd en anderzijds de cortisolwaarde in speeksel onveranderd of zelfs (echter niet significant) licht verhoogd te zijn. Een combinatie van verlaagde haarcortisol- en verhoogde speekselcortisolwaarde in relatie tot angststoornissen is eerder gerapporteerd bij patiënten met gegeneraliseerde angststoornis (GAS) (Steutde e.a. 2011b).

Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen circulerende cortisolconcentraties, die waardevolle informatie kunnen verstrekken over de acute variatie van cortisol-

concentraties, dagritme en stressreactiviteit, en de hoofdhaarconcentratie voor cortisol, die een heel ander aspect van de HNB-as meet, namelijk de totale cortisolblootstelling op lange termijn. De informatie die door beide soorten metingen wordt verkregen, kan worden gecombineerd om een completer beeld van basale activiteit en stressreactiviteit van de HNB-as te verkrijgen.

DISCUSSIE

Diverse testen om de activiteit van de HNB-as in kaart te brengen zijn beschikbaar. Het spectrum varieert van cortisolpuntmetingen (bijvoorbeeld bloed, speeksel) of een reeks hiervan (cortisol dagritme, *cortisol awakening rise*, *experiencesampling* methode), 24-uurscortisolproductie (urine) tot psychische (*Trier Social Stress Test*) of endocriene stresstesten (Synacthentest, Metopirontest, insulinetolerantietest), remmingstesten (dexamethasonsuppressietest) of een combinatie van remming en stimulatie (DEX/CRH-test). Deze testen hebben verschillende toepassingsgebieden (zie **TABEL 1**). Veel van deze testen geven slechts een beeld van een bepaald moment of hebben als nadeel dat ze invasief zijn.

Als eersten hebben wij een nieuwe non-invasieve methode toegepast voor bepaling van langetermijncortisolniveaus bij patiënten met een bipolaire stoornis. We vonden dat de hoeveelheid cortisol in hoofdhaar bij patiënten met een bipolaire stoornis vergelijkbaar is met die bij controlepersonen uit de algemene bevolking. Dit doet de vraag rijzen of de in de literatuur gevonden ontregeling van de HNB-as wellicht beperkt is tot subgroepen van patiënten. We vonden inderdaad verschillen tussen bijvoorbeeld mensen met een bipolaire stoornis die wel of niet een paniekstoornis hadden, wel of geen comorbiditeit hadden of jonger of ouder waren bij eerste symptomen.

Factoren die cortisolniveau beïnvloeden

Om te begrijpen wat gemeten wordt, is het van belang om te weten welke factoren het cortisolniveau beïnvloeden. De belangrijkste zijn: 1. de circadiane en ultradiane ritmiek; 2. de gevoeligheid voor de negatieve feedbacksignalen, en 3. de stressrespons in reactie op acute stressoren.

Bij de haarcortisolbepaling meet men steeds een gemiddelde waarde en deze bepaling geeft dus een indruk over de chronische ontregeling die kan ontstaan. Bij chronische circadiane veranderingen, bijvoorbeeld langdurig werken in ploegendiensten, blijkt de cortisolwaarde verhoogd, met name bij mensen jonger dan 40 jaar (Manenschijn 2011b).

Naast de cyclische veranderingen in cortisolniveaus (de circadiane ritmiek en de pulsatiele secretie), wordt de cortisolproductie gereguleerd door remming van de productieketen op het niveau van de hypofyse en de hypota-

lamus, ofwel het negatieve feedbackmechanisme van de HNB-as (zie **FIGUUR 1**). Voor de sensitiviteit van deze terugkoppeling is de balans tussen de beschikbaarheid en activiteit van de twee cortisolreceptoren, namelijk de glucocorticoidreceptor (de GR) en de mineralocorticoidreceptor (de MR), van groot belang. De MR is actief tijdens rust en bij de interpretatie van een optredende stressor, terwijl de GR met name actief is tijdens de stressreactie en bij het beëindigen hiervan (de Kloet e.a. 2005). De MR en GR bepalen zo samen het setpoint van de cortisolreactiviteit, waarbij zowel de drempel voor een stressrespons als de duur ervan gereguleerd wordt. Het meten van cortisol in haar geeft wel een kwantificering van de mate van cortisolblootstelling weer, maar geen inzicht in de onderliggende (patho)fysiologie.

Meer inzicht in de onderliggende pathofysiologie kan verkregen worden door bijvoorbeeld het toepassen van dynamische testen zoals de DST of DEX/CRH-test (zie **TABEL 1**), die juist de negatieve feedback in de HNB-as testen, en dus vooral de mate van GR-sensitiviteit. Een andere, en bepalende factor voor de gevoeligheid voor cortisol van de MR en GR is een aantal kleine variaties (polymorfismen) in de GR- en MR-genen. Deze polymorfismen hebben subtiele verschillen tot gevolg voor de mate van negatieve feedback en de langetermijnniveaus van cortisol en kunnen zo op lange termijn gevolgen hebben voor de lichamelijke en geestelijke gezondheid.

Wij vonden bij 326 patiënten met een bipolaire stoornis, dat twee haplotypes (BCL1 en *TthIII+9β*) van het GR-gen verband hebben met een seizoensgebonden patroon van de hypomanie. Voor dit laatste haplotype vonden we ook een trend voor een hoger cortisolniveau in haar vergeleken met de mensen in ons cohort die geen drager waren van dit haplotype (Spijker e.a. ongepubliceerde observatie). Daarnaast bleek dat dragers van het GR-polymorfisme ER22/23EK, dat een subtiele cortisolresistentie veroorzaakt (Van Rossum e.a. 2002; Russcher e.a. 2005), op jongere leeftijd hun eerste (hypo)manische episode doormaakten dan niet-dragers (Spijker e.a. 2011). Ander onderzoek toonde een relatie tussen de genetische variaties in de GR en bipolaire stoornis,


zoals een associatie met chronische depressieve symptomen (Szczebankiewicz e.a. 2011) en het eerder ontstaan van de bipolaire stoornis (Ceulemans e.a. 2011).

VERDER ONDERZOEK

Een interessante volgende stap zou zijn om bij de bestudering van het functioneren van de HNB-as de genoemde genetische factoren te combineren met haarcortisolbepalingen en andere HNB-asmelingen. Het is bijvoorbeeld nog grotendeels onbekend in hoeverre genetische variaties die samenhangen met de responsiviteit van de HNB-as, invloed hebben op de langetermijntregeling van de HNB-as. Ook zou wellicht de amplitude en de duur van de cortisolstijging tijdens de acute stressreactie een rol kunnen spelen bij angst- en stemmingsstoornissen.

CONCLUSIE

Ons en ander onderzoek op dit terrein geeft aanleiding om deze nieuwe cortisolmeting in haar verder te onderzoeken op betekenis en bruikbaarheid in de psychiatrie. Onze verwachting is dat haarcortisol een differentiërende rol kan spelen in het subtyperen van beloopstypes van de bipolaire stoornis en andere psychiatrische stoornissen. De teleurstellende uitkomsten van eerder onderzoek naar biologische en genetische factoren in relatie tot de bipolaire stoornis wijzen er wat ons betreft ook op dat aandacht voor stagering en profilering van de ziekte nodig is om gedifferentieerder te kunnen kijken naar pathofysiologische mechanismen. Dit kan in de toekomst verder bijdragen tot een verbetering van indicatiestelling voor behandeling, waarbij onderscheid gemaakt kan worden tussen patiënten met wel of geen ontregeling van de HNB-as. Dit kan een mogelijk aangrijpingspunt voor verschillende vormen van behandeling bieden.

 L. Manenschijn, J.W. Koper, A.M. Jetten, E.J. Giltay, J. Haffmans, E. Hoencamp, M Koenders leverden een bijdrage aan de studie van de analyse van hoofdhaarcortisol bij patiënten met een bipolaire stoornis.



LITERATUUR

- Alexandraki KI, Grossman AB. Is urinary free cortisol of value in the diagnosis of Cushing's syndrome? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 259-63.
- Bender RE, Alloy LB. Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clin Psychol Rev* 2011; 31: 383-98.
- Bergink V, Gibney SM, Dreaxhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 324-31.
- Ceulemans S, De Zutter S, Heyrman L, Norrback KF, Nordin A, Nilsson LG, e.a. Evidence for the involvement of the glucocorticoid receptor gene in bipolar disorder in an isolated northern Swedish population. *Bipolar Disord* 2011; 13: 614-23.
- Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 469-80.
- Dettenborn L, Muhtz C, Skoluda N, Stalder T, Steudte S, Hinkelmann K, e.a. Introducing a novel method to assess cumulative steroid concentrations: Increased hair cortisol concentrations over 6 months in medicated patients with depression. *Stress* 2012; 15: 348-53.
- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139: 194-204.
- Ellenbogen MA, Santo JB, Linnen AM, Walker CD, Hodgins S. High cortisol levels in the offspring of parents with bipolar disorder during two weeks of daily sampling. *Bipolar Disord* 2010; 12: 77-86.
- Gow R, Thomson S, Rieder M, Van Uum S, Koren G. An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic Sci Int* 2010; 196: 32-7.
- Hellhammer J, Fries E, Schweisthal OW, Schlotz W, Stone AA, Hagemann D. Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state- and trait components. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 80-6.
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 341-56.
- Johnson L, Andersson-Lundman G, Aberg-Wistedt A, Mathe AA. Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors. *J Affect Disord* 2000; 59: 139-48.
- Karlamangla AS, Friedman EM, Seeman TE, Stawski RS, Almeida DM. Daytime trajectories of cortisol: Demographic and socioeconomic differences-Findings from the National Study of Daily Experiences. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2585-97.
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test' - a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993; 28: 76-81.
- Kloet ER de, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 463-75.
- Kloet ER de, Oitzl MS, Joels M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci* 1999; 22: 422-6.
- Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 833-46.
- Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinet ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005; 7: 111-8.
- Leszczyńska-Rodziewicz A, Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Weglarz M, Rajewska-Rager M, Skibinska M, Hauser J. No association between polymorphisms and haplotypes of the AVPR1b, CRHR1 and NR3C1 genes and depression with melancholic features in the course of bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2013; 207: 140-2.
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE, Jr., McElroy SL, e.a. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 506-15.
- Lightman SL, Wiles CC, Atkinson HC, Henley DE, Russell GM, Leendertz JA, e.a. The significance of glucocorticoid pulsatility. *Eur J Pharmacol* 2008; 583: 255-62.
- Luo H, Hu X, Liu X, Ma X, Guo W, Qiu C, e.a. Hair cortisol level as a biomarker for altered hypothalamic-pituitary-adrenal activity in female adolescents with posttraumatic stress disorder after the 2008 Wenchuan earthquake. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 65-9.
- Manenschiijn L, Koper JW, Lamberts SWJ, van Rossum EFC. Evaluation of a method to measure long term cortisol levels. *Steroids* 2011A; 76: 1032-6.
- Manenschiijn L, van Kruysbergen RGPM, De Jong FH, Koper JW, Van Rossum EFC. Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index. *J Clin End Met* 2011b; 96: E1862-5.
- Manenschiijn L, Spijker AT, Koper JW, Jetten AM, Giltay EJ, Haffmans J, e.a. Long-term cortisol in bipolar disorder: associations with age of onset and psychiatric co-morbidity. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1960-8.

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, e.a. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 543-52.
- Meyer JS, Novak MA. Minireview: Hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinology* 2012; 153: 4120-7.
- Moutsatsou P, Tsolakidou A, Trikkas G, Troungos C, Sekeris CE. Glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms are not mutated in bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 196-202.
- Myin-Germeys I, Oorschot M, Collip D, Lataster J, Delespaul P, van Os J. Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychol Med* 2009; 39: 1533-47.
- Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, e.a. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1447-54.
- Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, e.a. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55: 875-81.
- Raul JS, Cirimele V, Ludes B, Kintz P. Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clin Biochem* 2004; 37: 1105-11.
- Rossum EFC van, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Janssen JA, Brinkmann AO, e.a. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Diabetes* 2002; 51: 3128-34.
- Russcher H, van Rossum EF, de Jong FH, Brinkmann AO, Lamberts SW, Koper JW. Increased expression of the glucocorticoid receptor-A translational isoform as a result of the ER22/23EK polymorphism. *MolEndocrinol* 2005; 19: 1687-96.
- Russell E, Koren G, Rieder M, Van Uum S. Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37: 589-601.
- Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser JJ. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls. I. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 797-802.
- Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser JJ. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls. I. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 797-802.
- Serretti A, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 742-71.
- Spijker AT, Giltay EJ, van Rossum EF, Manenschijs L, DeRijk RH, Haffmans J, e.a. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor polymorphisms and clinical characteristics in bipolar disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 1460-9.
- Staufenbiel SM, Penninx BW, Spijker AT, Elzinga BM, van Rossum EF. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 1220-35.
- Stuedte S, Dettenborn L, Klumbies E, Foley P, Beesdo-Baum K, Kirschbaum C. Decreased hair cortisol concentrations in generalised anxiety disorder. *Psychiatry Res* 2011a; 186: 310-4.
- Stuedte S, Kolassa I-T, Stalder T, Pfeiffer A, Kirschbaum C, Elbert T. Increased cortisol concentrations in hair of severely traumatized Ugandan individuals with PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 2011b; 36: 1193-200.
- Stuedte S, Stalder T, Dettenborn L, Klumbies E, Foley P, Beesdo-Baum K, e.a. Decreased hair cortisol concentrations in generalised anxiety disorder. *Psychiatry Res* 2011; 186: 310-4.
- Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Dmitrzak-Weglarz M, Wilkosc M, e.a. Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder. *J Affect Disorders* 2011; 134: 138-44.
- Uum SH van, Sauve B, Fraser LA, Morley-Forster P, Paul TL, Koren G. Elevated content of cortisol in hair of patients with severe chronic pain: a novel biomarker for stress. *Stress* 2008; 11: 483-8.
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, e.a. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 617-26.
- Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, e.a. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med* 2010; 72: 340-7.
- Webb E, Thomson S, Nelson A, White C, Koren G, Rieder M, e.a. Assessing individual systemic stress through cortisol analysis of archaeological hair. *J Archaeol Sci* 2010; 37: 807-12.
- Yehuda R, Golier JA, Halligan SL, Meaney M, Bierer LM. The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1397-403.

SUMMARY

New insights into ways of determining cortisol exposure in patients with bipolar disorder

A.T. SPIJKER, S.M. STAUFENBIEL, E.F.C. VAN ROSSUM

- BACKGROUND** Previous research has shown a relationship between the stress hormone cortisol and bipolar disorder. The level of cortisol exposure is usually examined by means of measurements that provide a snapshot of cortisol exposure or by means of dynamic testing. Recently, a new technique has been introduced which can measure, retrospectively, the cortisol level in scalp hair over longer periods of time.
- AIM** To provide insight into various methods used in psychiatry for measuring the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-axis activity and also to highlight recent research into measurements of cortisol in scalp hair of patients with bipolar disorder.
- METHOD** We give a brief overview of the literature relating to HPA-axis testing in psychiatric patients. As a result of our recent studies with 100 patients suffering from bipolar disorder, we are now able to determine the levels of cortisol in scalp hair.
- RESULTS** Tests that measure HPA activity can be divided into three categories: point measurements, stimulation tests and inhibition tests. In our recent study of bipolar patients we found that a raised level of cortisol in scalp hair was related to a later onset of bipolar disorder (in patients over 30) or to multiple psychiatric diagnoses. Lower levels of cortisol level in scalp hair of bipolar patients were observed in bipolar patients with comorbid panic disorder.
- CONCLUSION** The use of hair analysis to measure mean cortisol levels over long periods seems to give added value to the HPA-axis tests currently used for measuring cortisol exposure. The technique may make it easier to differentiate between various subtypes of bipolar disorder.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)12, 788-797

KEY WORDS bipolar disorder, cortisol, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, scalp hair