



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vulnerability to cocaine: role of stress hormones

Jong, I.E.M. de

Citation

Jong, I. E. M. de. (2007, October 17). *Vulnerability to cocaine: role of stress hormones*. Division of Medical Pharmacology of the Leiden/Amsterdam Center for Drug Research (LACDR) and Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12382>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12382>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

8

Samenvatting

INTRODUCTIE

Cocaïne behoort tot de stimulerende middelen; stoffen die energie en alertheid verhogen en een kortstondig goed gevoel of zelfs euforie geven. Herhaaldelijk gebruik van cocaïne kan echter leiden tot een oncontroleerbare drang om te gebruiken, oftewel verslaving. Verslaving is een groot probleem in de maatschappij, gezien de gevolgen hiervan voor gezondheid, sociaal functioneren en criminaliteit. Ondanks het feit dat cocaïne een zeer verslavende stof is, wordt het risico op het ontstaan van verslaving na recreatief gebruik geschat op 15-20%. Dit geeft aan dat niet elk persoon even gevoelig is voor de verslavende werking van de stof. Dergelijke individuele verschillen bestaan voor alle verslavende drugs, ondanks het feit dat zij tot zeer verschillende farmacologische klassen kunnen behoren (bijv. psychostimulantia, alcohol, opiaten, cannabis). Een belangrijke vraag in het onderzoek naar het ontstaan van verslaving is hoe deze grote individuele verschillen in gevoeligheid tot stand komen. Het is bekend dat enerzijds genetische factoren en anderzijds (negatieve) levenservaringen een belangrijke rol spelen. Echter, de hersenmechanismen die hieraan ten grondslag liggen, zijn veelal onbekend.

STRESSHORMONEN

Recent onderzoek heeft aangetoond dat *stress*, en de hormonen die tijdens stress worden uitgescheiden door de bijnier, belangrijke risicofactoren vormen voor verslaving. Wanneer een individu een situatie of gebeurtenis als stressvol ervaart, of wanneer er veranderingen optreden in de omgeving of in het lichaam, worden hormonale en neuronale processen geactiveerd die de balans in het lichaam herstellen en die de persoon in staat stellen adequaat op de situatie te reageren. Twee verschillende systemen kunnen worden onderscheiden: het sympathische zenuwstelsel en de hypofyse-bijnier-as (in het Engels: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) as). Activering van het sympathische zenuwstelsel, resulterend in afgifte van adrenaline door de bijnieren en noradrenaline door bepaalde zenuwen, zorgt o.a. voor verhogingen in hartfrequentie, bloeddruk en bloedtoevoer naar de spieren. Dit is een zeer snel proces en stelt de persoon in staat vrijwel direct op de situatie te reageren. Activering van de HPA-as leidt tot afgifte van glucocorticoïd hormonen door de bijnieren (cortisol bij de mens en corticosteron bij knaagdieren). Zoals uit de naam valt af te leiden, zorgen deze hormonen o.a. voor het vrijmaken van glucose waardoor zij de beschikbare energie verhogen. Daarnaast beïnvloeden glucocorticoïden processen in de hersenen die te maken hebben met cognitie, perceptie, stemming en beloning. Kortstondige afgifte van glucocorticoïden is daarom

van essentieel belang voor een adequate reactie op veranderingen in de omgeving. Echter, langdurige of juist onvoldoende afgifte van deze hormonen kan het ontstaan van bepaalde ziekten, waaronder verslaving, in de hand werken. De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen zijn echter nog veelal onbekend.

Het onderzoek in dit proefschrift was gericht op de rol van beide *stress*systemen in gevoeligheid voor cocaïne, met speciale aandacht voor de *genetische achtergrond* van het individu. De interactie tussen deze factoren werd in een muismodel onderzocht.

MUISMODEL

Psychostimulantia zoals cocaïne en amfetamine verhogen de afgifte van de signaalstof dopamine in hersenkernen die betrokken zijn bij motivatie en beloning. Bij knaagdieren uit de stimulerende werking van deze drugs zich in een verhoging van de beweeglijkheid (locomotoriek), wat direct gerelateerd is aan de dopamine afgifte in de hersenen. Eén van de processen die een rol spelen bij verslaving is sensitisatie: de toename van de respons op de drug, of hiermee geassocieerde stimuli, bij herhaaldelijke blootstelling. Sensitisatie gaat gepaard met blijvende veranderingen in het dopaminesysteem en wordt geacht bij te dragen aan de, voor verslaving kenmerkende, buitensporige motivatie om de drug te verkrijgen. Ook de locomotorische respons van knaagdieren kan toenemen bij herhaalde toediening van psychostimulantia, wat een diermodel vormt voor sensitisatie. In het huidige onderzoek werd dit principe toegepast door aan muizen gedurende 9 opeenvolgende dagen cocaïne toe te dienen en te bepalen of, en zo ja in welke mate, de motorische respons toeneemt ('initiatie' van sensitisatie). Tevens werden dieren na een ontwenningperiode van enkele dagen opnieuw aan cocaïne blootgesteld om te onderzoeken of de sensitisatie van langdurige aard is ('expressie' van sensitisatie). Hierbij werd de respons van met cocaïne voorbehandelde dieren vergeleken met die van dieren die niet eerder aan de drug waren blootgesteld.

Om de invloed van *genetische achtergrond* te onderzoeken, werd gebruik gemaakt van twee verschillende inteelt muizenstammen, C57BL/6 en DBA/2, die gekenmerkt worden door verschillen in gevoeligheid voor verslavende drugs en stress. De bijdrage van beide *stress*systemen aan cocaïne sensitisatie werd onderzocht door de bijniere, bron van zowel corticosteroiden als adrenaline, chirurgisch te verwijderen (adrenalectomie 'ADX'). Door aan ADX dieren vervolgens corticosteron en/of adrenaline toe te dienen, werd de afzonderlijke en/of gezamenlijke werking van deze hormonen onderzocht. Aangezien het *dopaminesysteem* in de hersenen

een cruciale rol speelt bij de verslavende effecten van drugs, werden verschillende markers in het dopaminesysteem gemeten.

In **hoofdstuk 2** worden de onderzochte cocaïnegevoeligheid van beide muizenstammen, en de rol van bijnierhormonen hierin, beschreven. C57BL/6 muizen waren gevoeliger voor de activerende effecten van de eerste cocaïne injectie, terwijl DBA/2 muizen een sterke toename in de locomotorische respons vertoonden bij herhaalde blootstelling. Ondanks deze verschillen werd bij beide stammen sensitivatie waargenomen bij hernieuwde blootstelling aan cocaïne na een ontwenningperiode van vijf dagen. Daarentegen vertoonde alleen de DBA/2 stam een toename in corticosteron secretie bij herhaalde cocaïne toediening. ADX voorkwam de gedragssensitivatie in de DBA/2, maar niet de C57BL/6 stam. Uit deze bevindingen kan worden geconcludeerd dat de C57BL/6 en DBA/2 muizenstammen een model vormen voor genetische verschillen in gevoeligheid voor cocaïne, zowel wat betreft de gedragsmatige als de hormonale respons. De bijnieren lijken alleen in de DBA/2 stam een essentiële rol te spelen in sensitivatie van de locomotorische respons op cocaïne.

In **hoofdstuk 3** worden verschillende markers in het dopaminesysteem beschreven die gemeten zijn met als doel een neuronaal correlaat te vinden voor de stamverschillen in gevoeligheid voor cocaïne en de rol van bijnierhormonen hierin. De markers reflecteren verschillende aspecten van dopaminerge transmissie: tyrosine hydroxylase (TH, een cruciaal enzym in de synthese van dopamine), dopamine transporter (DAT, bewerkstelligt heropname van dopamine in het neuron, wat de transmissie 'beëindigt') en de twee meest voorkomende klassen van dopamine-receptoren (D1 en D2). Expressie van deze markers werd onderzocht in twee dopaminerge circuits, die beide een rol spelen bij verslaving: i) het mesolimbisch systeem, met neuronen die van het ventraal tegmentaal gebied (VTA) naar o.a. de nucleus accumbens (NAc) projecteren, en ii) het nigrostriataal systeem dat de substantia nigra (SN) met het striatum (caudate putamen, CP) verbindt. ADX had geen invloed op de stamverschillen in het dopaminesysteem van onbehandelde dieren en op de locomotorische respons bij eerste cocaïne toediening (**hoofdstuk 2**). Daarentegen werden stamafhankelijke veranderingen waargenomen in de locomotorische en neuronale responsen bij herhaalde blootstelling aan de drug. 'Sensitivatie-resistente' ADX muizen van de DBA/2 stam werden gekarakteriseerd door i) verminderde D2 binding in subdivisies van de NAc en het CP (de NAc core en het rostrale CP respectievelijk), en ii) een gebrek aan toename in TH en DAT mRNA expressie in de SN geassocieerd met sensitivatie in SHAM muizen. Echter, in de C57BL/6 stam was sensitivatie van locomotoriek onafhankelijk van de

bijnieren en waren er slechts marginale veranderingen in dopaminerge markers ten gevolge van ADX. Deze resultaten geven aan dat bijnierhormonen cocaïne gevoeligheid beïnvloeden op een stamafhankelijke wijze, wellicht door adaptaties in het dopaminesysteem. De DBA/2, maar niet de C57BL/6 stam was gevoelig voor de effecten van ADX op cocaïne gevoeligheid zowel op het niveau van dopaminerge neurotransmissie als op dat van locomotorische responsen. Om deze reden werd de DBA/2 stam gekozen voor verdere studies naar de rol van bijnierhormonen in cocaïne gevoeligheid (**hoofdstukken 4 en 5**).

In **hoofdstuk 4** wordt de ‘timing’ van de effecten van glucocorticoïden onderzocht met betrekking tot i) het stadium van de sensitisatie (initiatie vs. expressie), en ii) de tijd waarop cocaïne blootstelling plaats vindt. Blokkering van de receptor voor glucocorticoïden (GR) in eerder gesensitiseerde dieren had geen effect op de expressie van de sensitisatie. Dit suggereert dat corticosteron een rol speelt tijdens initiatie van sensitisatie, wat overeenkomt met de observaties in ADX muizen. Echter, toediening van corticosteron 2 uur of 5 minuten voor elke cocaïne injectie was niet voldoende om het effect van ADX op gedragssensitisatie te herstellen. Continue blootstelling aan corticosteron door afgifte vanuit een onderhuidse pellet resulteerde in gedeeltelijk herstel van sensitisatie. Deze bevindingen geven aan dat corticosteron de initiatie, maar niet de expressie, van sensitisatie faciliteert. Echter, de observatie dat alleen hoge concentraties van het hormoon de effecten van ADX deels herstellen, suggereert dat het glucocorticoïd noodzakelijk, maar niet voldoende, is voor volledige sensitisatie in de DBA/2 stam.

Daarom wordt in **hoofdstuk 5** de mogelijke betrokkenheid van andere bijnierhormonen onderzocht. Hierbij was de focus op adrenaline, gezien het feit dat dit ‘catecholamine’ zeer snel wordt uitgescheiden door de bijnieren in respons op zowel stress als blootstelling aan psychostimulantia. Terwijl substitutie met adrenaline of met corticosteron afzonderlijk onvoldoende was om de effecten van ADX terug te draaien, kon met co-substitutie van beide hormonen zowel de initiatie als de expressie van cocaïne sensitisatie volledig worden hersteld. Daarnaast speelt adrenaline wellicht een rol bij de sensitisatie van de HPA-as die optreedt in de DBA/2 stam bij herhaalde cocaïne toediening. In met adrenaline behandelde dieren werd in respons op cocaïne een verhoogde expressie waargenomen van c-fos, een marker voor neuronale activiteit, in de nucleus paraventricularis, de kern van de hypothalamus die een cruciale rol speelt bij de regulatie van de HPA-as en dus de corticosteron afgifte. Gezien de belangrijke rol van corticosteron in cocaïne gevoeligheid van de DBA/2 stam, is dit wellicht één van de mechanismen via welke adrenaline gedragssensitisatie faciliteert. Uit deze resultaten kan worden

geconcludeerd dat de gezamenlijke werking van corticosteron én adrenaline bijdraagt aan het tot stand komen van sensitisatie van de locomotorische respons op cocaïne in de DBA/2 stam.

Uit het onderzoek beschreven in dit proefschrift kan worden geconcludeerd dat complexe interacties tussen genen, de HPA-as en het sympathische zenuwstelsel bijdragen aan individuele verschillen in gevoeligheid voor cocaïne. Het werd aangetoond dat de bijdrage van bijnierhormonen aan cocaïne gevoeligheid wordt bepaald door de genetische achtergrond van het individu. De C57BL/6 en DBA/2 muizenstammen vormen een model voor respectievelijk resistentie en gevoeligheid voor de impact van bijnierhormonen op sensitisatie van de locomotorische respons en geassocieerde veranderingen in het dopaminesysteem. Wat betreft de context waarin de glucocorticoïden werken, kan worden geconcludeerd dat de initiatie van sensitisatie de kritieke periode vormt, waarin activatie van het sympathische zenuwstelsel een onderdeel van de fysiologische context vormt. In hiervoor gevoelige individuen, kunnen dan ook zowel glucocorticoïden als catecholamines uit de bijnieren bijdragen aan de langdurige neuronale en gedragsmatige effecten van cocaïne.

