



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pharmacological aspects of corticotrophinergic and vasopressinergic function tests for HPA axis activation

Jacobs, G.E.

Citation

Jacobs, G. E. (2010, December 15). *Pharmacological aspects of corticotrophinergic and vasopressinergic function tests for HPA axis activation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16245>

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/1887/16245>

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

Samenvatting / Summary in Dutch

De hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (ook hypothalamus-pituitary-adrenal axis of HPA-as) bestaat uit verschillende endocriene klieren, die elkaar via hormonen stimuleren en ook weer remmen via feedbackmechanismen. Op die manier blijft de activiteit van dit belangrijke stress-systeem binnen de fysiologische perken. De HPA-as is bij een aantal aandoeningen verstoord, onder andere bij bepaalde (ernstige) vormen van depressieve stoornissen en angststoornissen. Om meer inzicht te krijgen in de afwijkingen van het stress-systeem en in de invloed van bestaande en nieuwe medicamenten daarop, zijn goed gevalideerde functietesten nodig, die gedetailleerde informatie geven over elk aspect van de HPA-as. Tot nu toe waren er alleen testen die inzicht gaven in de HPA-as als geheel of in onderdelen daarvan, meestal zonder veel aandacht voor de dynamiek van de verschillende hormonen en hun onderlinge feedforward- en feedbackmechanismen. Dit proefschrift heeft als doel om een aantal farmacologische functietesten van de HPA-as verder te verfijnen. Bij gezonde vrijwilligers werden diverse functietesten met verschillende farmacologische eigenschappen toegepast, die op verschillende manieren de HPA-as beïnvloeden. In elk experiment werd een aantal basisprincipes in acht genomen waarmee de betrouwbaarheid van functietesten kan worden geoptimaliseerd. In hoofdstuk 2 tot 6 werden 5-HTP (dat wordt omgezet in de neurotransmitter serotonine; 5-HT) en hCRH toegepast voor HPA-as activatie via de corticotrofinerge route. dDAVP (een analoog van de neuropeptide vasopressine; AVP) en metoclopramide (dat endogene AVP afgifte zou bevorderen) werden gebruikt voor vasopressinerge co-activatie. We verwachtten dat het toepassen van dit model meer inzicht zou geven in de rol van zowel het corticotrofinerge- als vasopressinerge systeem bij HPA-as activatie. Tenslotte werd een beeldvormende techniek, magnetic resonance spectroscopy (MRS), in hoofdstuk 7 toegepast om veranderingen in hypothalamische metaboliëten gedurende farmacologische stimulatie te meten.

HOOFDSTUK 1: INTRODUCTION

De HPA-as is een functioneel-anatomisch geheel dat bestaat uit verschillende centrale neurotransmitter- en neuropeptide circuits

in de mediaal-prefrontale cortex (MPFC), het limbische systeem en de hypothalamus; en de perifeer geproduceerde stresshormonen afkomstig uit de hypofyse en bijnieren. HPA-as activatie kan worden beschouwd als het neuro-endocriene eindresultaat van de affectregulatie. De hypothalamische productie van corticotrophin releasing hormoon (CRH) leidt tot de afgifte van adrenocorticotrofisch hormoon (ACTH) uit de adenohypofyse en vervolgens tot cortisol (CORT) uit de bijnierschors. De afgifte van ACTH kan via zowel corticotrofinerge activatie als vasopressinerge co-activatie van de HPA-as verlopen. CORT zet een divers spectrum aan gedragsmatige-, cognitieve-, immunologische- en metabole veranderingen in gang en remt tegelijkertijd de neuro-endocriene respons via een complex feedbackmechanisme. In hoofdstuk 1 wordt geconcludeerd dat een overexpressie van de V_3 receptor, verhoogde centrale AVP productie, of een combinatie van deze factoren leidt tot een voortdurend overmatige vasopressinerge co-activatie. Dit mechanisme speelt mogelijk een rol bij een overactieve HPA-as bij verschillende vormen van stress-gerelateerde psychopathologie, waaronder sommige (ernstige) depressieve stoornissen. Hoe verstoorde vasopressinerge co-activatie in relatie staat tot corticotrofinerge activatie of tot het negatieve feedbackmechanisme bij HPA-as pathologie is echter onduidelijk. Het toepassen van betrouwbare klinische instrumenten om de corticotrofinerge- en vasopressinerge aspecten van HPA-as activatie en/of feedback te ontrafelen, zou kunnen bijdragen aan verdere opheldering van deze complexe kluwen. Hiervoor kunnen farmacologische functietesten worden toegepast. Dergelijke functietesten worden vaker gebruikt om inzicht te krijgen in systemen die zich moeilijk lenen voor onderzoek in rust, zoals bijvoorbeeld de orale glucose-tolerantie test en de intracutane allergietesten. Verschillende functietesten die specifiek toegepast worden bij HPA-as onderzoek, worden overzichtelijk besproken. Dit overzicht omvat testen voor HPA-as feedback (de orale DEX test en de DEX/hCRH test) en HPA-as activatie via zowel de corticotrofinerge route (hCRH en 5-HTP) als de vasopressinerge route (dDAVP en metoclopramide). De tekortkomingen van deze testen worden besproken en worden er aan de hand van een aantal basisprincipes voorstellen gedaan om de betrouwbaar-

heid van de betrokken functietesten te vergroten. De verwachting hierbij is enerzijds dat de (eenmaal geoptimaliseerde) functietesten in de toekomst gebruikt kunnen worden om afwijkende HPA-as functie bij verschillende patiëntengroepen te onderzoeken, en dat zij anderzijds toegepast kunnen worden bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen die ingrijpen op de HPA-as.

HOOFDSTUK 2: “DESMOPRESSIN AS A PHARMACOLOGICAL TOOL IN VASOPRESSINERGIC HYPOTHALAMUS–PITUITARY–ADRENAL AXIS MODULATION: NEUROENDOCRINE, CARDIOVASCULAR AND COAGULATORY EFFECTS”

De vasopressinerge HPA-as activatieroute kan worden gestimuleerd door het i.v. geven van het synthetische analogon van AVP, desmopressine (dDAVP). dDAVP is een partiële specifieke AVP receptoragonist, die farmacologisch actief is op zowel de vasopressine 2 – (V_2) als de vasopressine 3 receptor (V_3 of V_{1B}). Stimulatie van V_3 in de adenohipofyse leidt tot activatie van de HPA-as door verhoogde ACTH-synthese. Hierbij induceerden 5 µg en 10 µg dDAVP i.v. in eerder onderzoek een dosisgerelateerd ACTH- en CORT respons bij gezonde vrijwilligers maar 15 µg niet. In dit hoofdstuk worden de effecten van vasopressinerge activatie van de HPA-as met dDAVP onderzocht en gerelateerd aan de potentieel verstoringe autonome en systemische effecten van dDAVP. De neuroendocrine effecten van een 10 µg dDAVP zijn vergelijkbaar met die van 30 µg, ondanks hogere dDAVP plasmaspiegels bij de hogere dosering. Daarentegen zijn de effecten van dDAVP op het cardiovasculaire systeem en op de stolling dosisafhankelijk. Dit verschil in effect is mogelijk te verklaren vanuit lage endogene CRH spiegels onder basale condities en/of maximale V_3 receptor bezetting bij doseringen hoger dan 10 µg. Deze bevindingen geven aan dat het toedienen van 10 µg dDAVP veilig is en geen verstoringe autonome effecten veroorzaakt. De neuroendocrine effecten van 10 µg dDAVP zijn echter zo klein en variabel dat de toepasbaarheid daarvan bij AVP-gemedieerd HPA-as onderzoek beperkt zal zijn. Dit probleem kan echter niet worden verholpen door het geven van een hogere dosering, omdat de neuroendocrine effecten van dDAVP boven de 10 µg maar weinig toenemen.

HOOFDSTUK 3: “A PHARMACOLOGICAL TOOL TO ASSESS VASOPRESSINERGIC CO-ACTIVATION OF THE HYPOTHALAMUS–PITUITARY–ADRENAL AXIS MORE INTEGRALLY IN HEALTHY VOLUNTEERS”

CRH en AVP zijn fysiologisch aan elkaar verbonden doordat AVP fungeert als co-activator van de HPA-as in de aanwezigheid van CRH. In hoofdstuk 3 wordt onderzocht of het tegelijk toedienen van dDAVP en lage doseringen synthetisch CRH - corticoreline oftewel hCRH – de HPA-as bij gezonde proefpersonen sterker stimuleert dan dDAVP op zichzelf. Hierbij is de verwachting dat een dergelijke combinatie meer inzicht zou geven in de omvang van vasopressinerge co-activatie (met alleen dDAVP) vergeleken met corticotrofinerge activatie (met alleen hCRH). Het toedienen van 100µg hCRH veroorzaakt robuuste HPA-as activatie, terwijl het combineren van 10µg dDAVP met 10µg of 30µg hCRH tot dosisafhankelijke vasopressinerge co-activatie leidt. De neuro-endocriene respons van beide combinaties is dan ook groter dan met 10µg dDAVP alleen en ongeveer gelijk aan de neuro-endocriene effecten van alleen 100µg hCRH. Tenslotte wordt gekeken of het mogelijk is om corticotrofinerge activatie en vasopressinerge co-activatie onafhankelijk van elkaar te onderzoeken tijdens een kort bezoek aan de kliniek door dDAVP en hCRH achter elkaar toe te dienen. Het blijkt dat dit mogelijk is, omdat er geen sprake is van een interactie-effect op corticotrofinerge activatie met 100µg hCRH wanneer 10µg dDAVP twee uur eerder wordt gegeven.

HOOFDSTUK 4: “PHARMACOLOGY OF RISING ORAL DOSES OF 5-HYDROXYTRYPTOPHAN WITH CARBIDOPA”

Een potentieel bezwaar bij zowel dDAVP als hCRH is dat zij de HPA-as alleen op het niveau van de hypofyse stimuleren en daardoor de rol van de MPFC en het limbische systeem nauwelijks in acht nemen. Het zou daarom wenselijk zijn om de HPA-as met een “proximalere” of “centralere” farmacologische functietest te stimuleren. Er bestaat inmiddels consensus dat de neurotransmitter serotonine (5-HT) een belangrijke betekenis heeft in de affectregulerende circuits, tenminste in het kader van de monoaminerge hypothese van depressie. 5-HT wordt geproduceerd door serotonerge neuronen in de (dorsale) raphé nuclei van de hersenstam en wordt daarvandaan afgegeven in diverse (neurotransmitter)circuits in de hersenen, waaronder het limbische

systeem en hypothalamus. Een functietest die serotonine (5-HT) acuut verhoogt stimuleert daarmee de centrale serotonerge circuits en indirect ook de HPA-as. Orale toediening van 5-hydroxytryptofaan (5-HTP, een stof die direct in serotonine wordt omgezet) in combinatie met carbidopa activeert de HPA-as met krachtige afgifte van ACTH- en CORT tot gevolg. Ofschoon dit model aantrekkelijk is, brengt deze serotonerge test verschillende problemen met zich mee, zoals gebrek aan standaardisering, een variabele kinetiek en een nauw venster tussen neuro-endocriene effecten en bijwerkingen. In hoofdstuk 4 wordt de relatie tussen de dosering/plasmaspiegel en de neuroendocriene effecten bij oraal toegediende 5-HTP gecombineerd met carbidopa onderzocht. Deze gecombineerde 5-HTP test is een effectieve corticotrofinerge functietest via de serotonerge route en laat dosis-afhankelijke plasmaspiegels en neuro-endocriene effecten zien. Het vaak voorkomen van misselijkheid en braken bij hogere doses 5-HTP is echter beperkend in het toepassen van deze test in klinisch HPA-as onderzoek.

HOOFDSTUK 5: “ENHANCED TOLERABILITY OF THE 5-HYDROXYTRYPTOPHANE CHALLENGE TEST COMBINED WITH GRANISETRON”

In hoofdstuk 5 wordt een anti-emeticum toegevoegd aan de gecombineerde 5-HTP/carbidopa functietest. Hiermee wordt gepoogd het venster tussen de gewenste neuro-endocriene effecten en de bijwerkingen te vergroten door het tegengaan van misselijkheid en braken. Het toevoegen van de subtype-specifieke 5-HT₃ receptor antagonist granisetron aan de gecombineerde 5-HTP/carbidopa functietest onderdukt deze hinderlijke bijwerkingen zonder beïnvloeding van de neuro-endocriene respons of de farmacokinetiek (PK) van 5-HTP. Dit verbetert de bruikbaarheid van 5-HTP bij het onderzoeken van centraal-gemedieerde, corticotrofinerge HPA-as activatie bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten; tenminste in combinatie met carbidopa en granisetron.

HOOFDSTUK 6: “METOCLOPRAMIDE AS PHARMACOLOGICAL TOOL TO ASSESS VASOPRESSINERGIC ACTIVATION OF THE HYPOTHALAMUS-PITUITARY-ADRENAL (HPA) AXIS: A STUDY IN HEALTHY VOLUNTEERS”

Eerder onderzoek rapporteerde dat de D₂ receptor antagonist metoclopramide vasopressinerge co-activatie van de HPA-as induceert door de afgifte van endogene AVP te stimuleren. De studies waarin

dit werd onderzocht kennen echter belangrijke (methodologische) bezwaren. Bovendien is het farmacologische mechanisme dat zorgt voor afgifte van AVP speculatief en is de relatie tussen de neuroendocriene effecten en de PK van metoclopramide nooit eerder onderzocht. In hoofdstuk 6 wordt i.v. toegediende metoclopramide onderzocht als een functietest voor centraal- gemedieerde vasopressinerge co-activatie. Metoclopramide (op zichzelf) leidt tot de afgifte van ACTH en CORT en induceert co-activatie tijdens corticotrofinerge activatie door de gecombineerde 5-HTP/carbidopa/granisetron functietest. Deze neuro-endocriene effecten tijdens corticotrofinerge stimulatie suggereren dat metoclopramide de afgifte van endogene AVP versterkt, met vasopressinerge co-activatie van de HPA-as tot gevolg. De afgifte van AVP zelf kon echter niet direct gemeten worden.

HOOFDSTUK 7: “HYPOTHALAMIC GLUTAMATE LEVELS FOLLOWING SEROTONERGIC STIMULATION: A PILOT STUDY USING 7-TESLA MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN HEALTHY VOLUNTEERS”

De (perifere) neuro-endocriene effecten van de beschreven HPA-as functietesten weerspiegelen veranderingen in centrale neurotransmittercircuits en de hypofyse na farmacologische stimulatie. Het toepassen van beeldvormende technieken om veranderingen op neuronaal niveau te meten, kan daarom inzicht geven in de centrale farmacologische effecten van functietesten. Bovendien kan een dergelijk inzicht additionele informatie over de complexe regelmechanismen van de HPA-as verschaffen. In hoofdstuk 7 worden de effecten van de gecombineerde 5-HTP/carbidopa/granisetron functietest op hypothalamische glutamaat/glutamine (Glx)-, choline-, N-acetyl-aspartaat (NAA)- en creatine (Creat) concentraties bij gezonde vrijwilligers met behulp van 7-Tesla (7T) magnetic resonance spectroscopy (MRS) onderzocht. Vervolgens worden de hypothalamische veranderingen gerelateerd aan de perifere neuro-endocriene effecten (ACTH- en CORT afgifte) van de gecombineerde functietest. Corticotrofinerge activatie van de HPA-as via de serotonerge route (met de gecombineerde 5-HTP functietest) leidt tot een verlaging van de hypothalamische Glx, en wordt gevolgd door afgifte van ACTH uit de hypofyse en CORT uit de bijnieren. Samenvattend ondersteunt deze pilotstudie hypothalamische Glx-depletie bij (serotonerge) HPA-as activatie en toont verder aan dat een beeldvormend

techniek in staat is om 5-HT gemedieerde veranderingen in het hypothalamische metabolisme te meten.

Samenvattend toont dit proefschrift aan dat de corticotrofinerge- en de vasopressinerge activatieroutes van de HPA-as zowel direct (met de perifeer werkende hCRH and dDAVP) als indirect (met de centraal-actieve 5-HTP en metoclopramide) door gerichte farmacologische stimulatie gekwantificeerd kunnen worden. Hierbij kennen 5-HTP, hCRH en dDAVP gecombineerd met een lage dosering hCRH een goede farmacologische karakterisering en een goede verdraagbaarheid. Zij zijn daarom geschikt voor klinisch HPA-as onderzoek bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten. Daarentegen is de rol van metoclopramide als vasopressinerge functietest (vooralsnog) twijfelachtig. Belangrijk is dat 10 µg dDAVP gevolgd door 100 µg hCRH 2 uur later, althans bij gezonde mensen, geen interactie-effect laat zien, wat deze test geschikt maakt voor het onderzoeken van de beide HPA-as activatieroutes tijdens eenzelfde (poli)klinisch bezoek.

Concluderend wordt gesteld dat een systematisch gebruik van goed gevalideerde farmacologische functietesten belangrijke informatie kan verschaffen over de (patho)fysiologie van de HPA-as. Hierbij is er een rol voor dergelijke testen weggelegd als pathofysiologische onderzoeksinstrumenten bij (stress-gerelateerde) psychiatrische aandoeningen, als translationele instrumenten tussen proefdieren en mensen en bij “proof-of-pharmacological principle” experimenten met nieuwe geneesmiddelen die op verschillende plaatsen in de HPA-as ingrijpen.