



Universiteit
Leiden

The Netherlands

The emotional power of glucocorticoids: towards a better understanding of the effects of glucocorticoids on emotions and neuropsychiatry

Koning, A.C.A.M.

Citation

Koning, A. C. A. M. (2024, May 16). *The emotional power of glucocorticoids: towards a better understanding of the effects of glucocorticoids on emotions and neuropsychiatry*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3753993>

Version: 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/1887/3753993>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Stress heeft tegenwoordig een enigszins negatieve reputatie gekregen vanwege de nadelige gevolgen op ons mentale welzijn. Echter, de stressrespons is essentieel om ons aan te kunnen passen aan veranderingen in onze omgeving. De stressrespons wordt gemedieerd door twee hormonale systemen, maar in dit proefschrift richten we ons alleen op de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as, naar het Engelse hypothalamus-pituitary-adrenal). De HPA-as reguleert de productie van glucocorticoiden, waaronder het primaire stresshormoon cortisol. Cortisol kan binden aan de mineralocorticoïdreceptor (MR) en aan de glucocorticoïdreceptor (GR) en samen zijn deze receptoren verantwoordelijk voor alle effecten van cortisol in het lichaam. Synthetische afgeleiden van het natuurlijke hormoon cortisol worden veel gebruikt als ontstekingsremmers en staan bekend als synthetische glucocorticoiden. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding in de stressrespons, inclusief een gedetailleerde beschrijving van de cortisol receptoren, synthetische glucocorticoiden en hun invloed op de stressrespons. Verder wordt stressgerelateerde psychopathologie benoemd en wordt er een toetsbare hypothese ter preventie van psychopathologie tijdens synthetisch glucocorticoïdgebruik beschreven. Tot slot bespreken we de toepassing van een relatief nieuw statistische methode die fluctuaties van emoties, symptomen, maar ook hormoonspiegels over de tijd kan analyseren.

In het volgende hoofdstuk richten we ons eerst op de relatie tussen glucocorticoiden en emoties, te beginnen met het natuurlijke hormoon cortisol. In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de temporele relatie tussen cortisol en emoties om inzicht te krijgen in hoe ze elkaar in de loop van de tijd beïnvloeden. Depressieve en niet-depressieve individuen verzamelden gedurende dertig dagen drie keer per dag speekselcortisol en vulden een vragenlijst in over emoties op basis van stemmingsaspecten. Dit resulteerde in ongeveer negentig metingen per individu. Deze metingen werden geanalyseerd met Dynamic Time Warping (DTW) en de data werd gevisualiseerd met netwerkdiagrammen. We vonden grote variabiliteit in de netwerkdiagrammen van de individuen. Op groepsniveau lieten we zien dat stemmingsaspecten met vergelijkbare waarden met elkaar verbonden waren bij zowel depressieve als niet-depressieve individuen. Ook toonden we in niet-depressieve deelnemers aan dat stijgingen in cortisol voorafgingen aan stijgingen in bepaalde stemmingsaspecten. Bij depressieve deelnemers was het precies andersom; veranderingen in stemmingsaspecten gingen vooraf aan verandering in cortisolspiegels. De HPA-as activiteit lijkt verstoord te zijn bij individuen met depressie, maar de oorzaak en het gevolg zijn nog onvoldoende bekend.

Vervolgens werd de focus verlegd naar synthetische glucocorticoiden. Eerst hebben we in **Hoofdstuk 3** systematisch alle literatuur over neuropsychiatrische bijwerkingen van glucocorticoiden beoordeeld. Gegevens uit verschillende onderzoeken werden samengevoegd en geanalyseerd om het percentage van specifieke neuropsychiatrische bijwerkingen te onderzoeken. Helaas waren we niet in staat om effecten te scheiden voor de verschillende typen, doseringen en duur van synthetische glucocorticoiden, vanwege de grote heterogeniteit tussen studies. Wel hebben we percentages van verschillende neuropsychiatrische bijwerkingen onder glucocorticoidgebruikers kunnen bepalen. Daarnaast scoorden glucocorticoidgebruikers slechter op vragenlijsten over depressie en manie dan niet-gebruikers. Om heterogeniteit te verminderen, zou men in toekomstige studies beter in kaart moeten brengen wie meer kans heeft op het ervaren van klachten tijdens glucocorticoidbehandeling. Dit zou gedaan kunnen worden met Ecological Momentary Assessment (EMA) studies en DTW analyses op individueel- en groepsniveau.

In **Hoofdstuk 4** waren we geïnteresseerd in de relatie tussen synthetische glucocorticoiden en emoties. We wilden de rol van synthetische glucocorticoiden op emoties ophelderen door de emotionele dynamiek in de tijd te onderzoeken bij patiënten die behandeld werden met prednison. Vijf patiënten met cutaan T-cel lymfoom die werden behandeld met prednison, vulden gedurende ongeveer een maand dagelijks een vragenlijst in over emoties en ziekte specifieke symptomen tijdens de behandeling met glucocorticoiden. Met DTW analyses en netwerkdiagrammen toonden we aan dat prikkelbaarheid, enthousiasme en opgewondenheid emoties waren met de meeste invloed, waarbij vooral lage niveaus van positieve emoties geassocieerd werden met een grotere kans op het ervaren van jeuk en huidproblemen de volgende dag.

In **Hoofdstuk 5** kregen we een unieke kans om een onderliggend mechanisme van neuropsychiatrische effecten van dexamethason in menselijk hersenweefsel te onderzoeken. Hippocampus hersenweefsel van een jongetje dat continu werd behandeld met dexamethason en enorm leed onder de bijwerkingen ervan, werd na diens overlijden door de ouders gedoneerd aan de wetenschap. Met dit weefsel wilden we de hypothese onderzoeken dat dexamethason de MR activatie in de hersenen vermindert. In het hersenweefsel van deze ene patiënt konden we aantonen dat dexamethason, een synthetisch glucocorticoid dat de voorkeur geeft aan GR, translocatie van zowel GR als MR veroorzaakt. In een menselijke cellijn met een menselijk MR-construct toonden we aan dat dexamethason in staat is om MR te activeren onder continue aanwezigheid van dexamethason, maar de werkzaamheid en potentie van dexamethason was veel minder dan die van cortisol. Verder vonden we een lage expressie van een vermeend specifiek MR gen in dit hippocampusweefsel.

Vanwege de grote variabiliteit in het weefsel moet deze vinding met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, maar de lage expressie ondersteunt wel de 'MR refill hypothese'. Deze hypothese verwijst naar de reactivering van MRs tijdens het gebruik van synthetische glucocorticoiden door het toedienen van cortisol. Synthetische glucocorticoiden remmen namelijk de productie van cortisol in het lichaam, waardoor de MRs minder sterk bezet worden en ongeactiveerd blijven.

De 'MR refill hypothese' wordt ook al onderzocht in klinische studies, maar tot nu toe alleen bij pediatrische leukemiepatiënten. In **Hoofdstuk 6** beschrijven we een gerandomiseerde multicenter klinische trial op om de 'MR refill hypothese' te onderzoeken in een volwassen populatie. Patiënten met een hersentumor die een operatie ondergaan, komen in aanmerking voor inclusie. Deze patiënten krijgen een hoge dosis dexamethason voor en na de operatie en krijgen daarnaast placebo of cortisol. Verschillende uitkomstmaten zullen worden beoordeeld op verschillende tijdstippen, maar de belangrijkste is het identificeren van neuropsychiatrische bijwerkingen. Deze worden gemeten met een interview voor en tijdens de interventie. Dit onderzoek loopt nog en zal ons meer inzicht geven in de preventie van neuropsychiatrische bijwerkingen van dexamethason.

Tenslotte, hebben we in **Hoofdstuk 7** de resultaten van dit proefschrift geplaatst in het licht van de huidige wetenschappelijke literatuur en hebben we strategieën besproken over de preventie en voorspelling van neuropsychiatrische bijwerkingen van synthetische glucocorticoiden. Glucocorticoiden worden op grote schaal gebruikt en de zoektocht naar een beter begrip van de neuropsychiatrische bijwerkingen blijft een dringende zorg, die hopelijk in de toekomst ten goede zal komen aan de patiëntenzorg.