

Langetermijneffecten van een overmaat aan glucocorticoïden op de hersenen

Alies J. Dekkers^{1,2}; Jorge M. Amaya¹; Merel van der Meulen^{1,2}; Nienke R. Biermasz^{1,2}; Onno C. Meijer¹; Alberto M. Pereira³

1. Afdeling Geneeskunde, Afdeling Endocrinologie, Hypofysecentrum en Centrum voor Endocriene Tumoren, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederland

2. Afdeling Geneeskunde, Centrum voor Endocriene Tumoren Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederland

3. Afdeling Endocrinologie & Metabolisme, Amsterdam UMC (AMC), Amsterdam, Nederland. Correspondentie: Alies J. Dekkers, Afdeling Geneeskunde, Afdeling Endocrinologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Nederland. E-mail:

a.j.dekkers@lumc.nl

Samenvatting

De metabole en cardiovasculaire klinische verschijnselen bij patiënten met het syndroom van Cushing (CS) zijn over het algemeen goed bekend. Recente studies hebben echter het perspectief van de effecten van hypercortisolisme verruimd, door aan te tonen dat zowel endogene als exogene overmaat aan glucocorticoïden de hersenwerking op verschillende tijdstippen verandert. Als gevolg daarvan komen cognitieve tekorten en neuropsychologische symptomen veel voor, zowel tijdens actieve CS als CS in remissie, en ook tijdens behandeling met glucocorticoïden. In dit overzicht bespreken we de effecten van endogeen hypercortisolisme en exogeen opgewekte glucocorticoïd overmaat op de hersenen, en de prevalentie van cognitieve en neuropsychologische klachten en het beloop na biochemische remissie. Verder stellen we mechanismen voor die mogelijk ten grondslag kunnen liggen aan de neuronale veranderingen, gebaseerd op experimentele modellen en in vitro studies. Tenslotte doen we aanbevelingen voor toekomstige studies.

Keywords

cognition, corticosteroid, Cushing, glucocorticoid, neuroimaging, neuropsychology

Endogeen hypercortisolisme en exogeen opgewekte overmaat aan glucocorticoïden

Het syndroom van Cushing (CS) ontstaat als gevolg van een chronisch glucocorticoïd overschot door endogeen hypercortisolisme of corticosteroidgebruik (exogeen opgewekt glucocorticoïdoverschot). Cortisol werkt via twee soorten receptoren: de mineralocorticoïdreceptor (MR) en de glucocorticoïdreceptoren (GR). Het mineralocorticoïde hormoon aldosteron kan ook aan de MR's binden, maar wordt over het algemeen door cortisol bezet, tenzij deze natuurlijk voorkomende glucocorticoïden enzymatisch worden afgebroken door 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase type 2. In de hersenen hebben de meeste MR's eerder de voorkeur voor binding aan cortisol dan aldosteron, met uitzondering van enkele neuronale

populaties in de nuclei tractus solitarii, de ventromediale hypothalamus en circumventriculaire organen.¹

De wijdverspreide distributie van de GR buiten het centrale zenuwstelsel verklaart het typische syndroom dat ontstaat na chronische overmatige cortisolblootstelling, waardoor de metabole, cardiovasculaire, immunologische, reproductieve, psychologische en cognitieve functies veranderen tijdens actieve ziekte. Na biochemische remissie verbeteren de meeste symptomen en de kwaliteit van leven (QoL), maar blijft een aanzienlijke morbiditeit en verminderde QoL bestaan in vergelijking met gezonde controles en patiënten die voor andere hypofyse-adenomen worden behandeld.² Naast de cardiovasculaire en metabole morbiditeit van hypercortisolisme ervaren patiënten psychologische en cognitieve stoornissen.³ De oorzaak van psychische morbiditeit bij CS patiënten is waarschijnlijk meerledig, en de effecten van glucocorticoïdoverschot, het hebben van een chronische ziekte op zich, en cardiovasculaire comorbiditeit spelen waarschijnlijk een rol.^{2,3} Omgekeerd is een veranderde werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) as ook in verband gebracht met verschillende psychiatrische ziektebeelden en cognitieve stoornissen.⁴

1.1 | **Glucocorticoïden en exogeen opgewekte overmaat aan glucocorticoïden**

Synthetische glucocorticoïden (b.v. corticosteroidtherapie) zijn synthetische analogen van endogene steroiden en werken via de GR. Glucocorticoïden hebben sterke ontstekingsremmende eigenschappen en worden daarom voorgeschreven bij verschillende auto-immun- en ontstekingsziekten en allergieën. Naast de therapeutische effecten leidt het gebruik van glucocorticoïden ook tot neveneffecten door overmatige stimulatie van de GR en beïnvloeden ze de activiteit van de endogene HPA-as. Synthetische glucocorticoïden verstoren bijvoorbeeld de circadiane afgifte van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en cortisol, wat leidt tot cardiovasculaire complicaties, stemmingsstoornissen of slapeloosheid.⁵ Deze bijwerkingen kunnen optreden tijdens kortdurende of chronische behandeling,⁶⁻⁸ en kunnen ontstaan zodra de glucocorticoïdtherapie wordt gestart.⁹ Omdat synthetische glucocorticoïden krachtiger aan GR binden dan aan MR, ontstaat relatieve onder-activatie van MR als gevolg van onderdrukking van de HPA-as, waardoor de (neuropsychologische) bijwerkingen verergerd kunnen worden. Dit concept wordt momenteel onderzocht in een gerandomiseerde gecontroleerde proef, waarin de effecten van fysiologische hydrocortison vervangende doses versus placebo worden geëvalueerd bij patiënten met hersentumoren die behandeld worden met het krachtige synthetische corticosteroid dexamethason¹¹ (figuur 1).

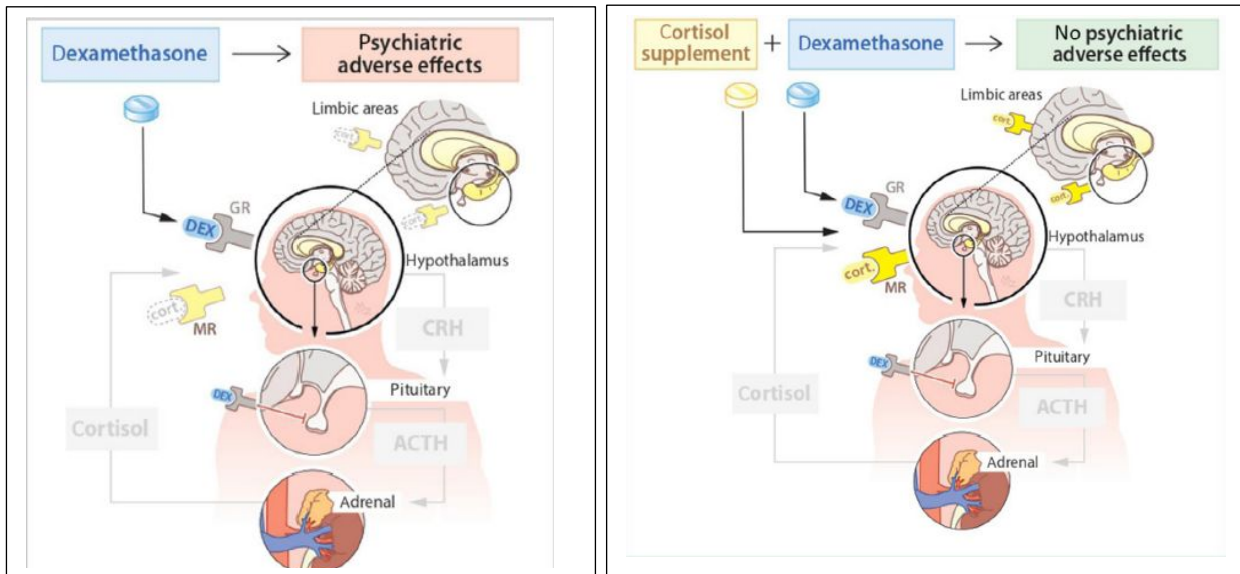
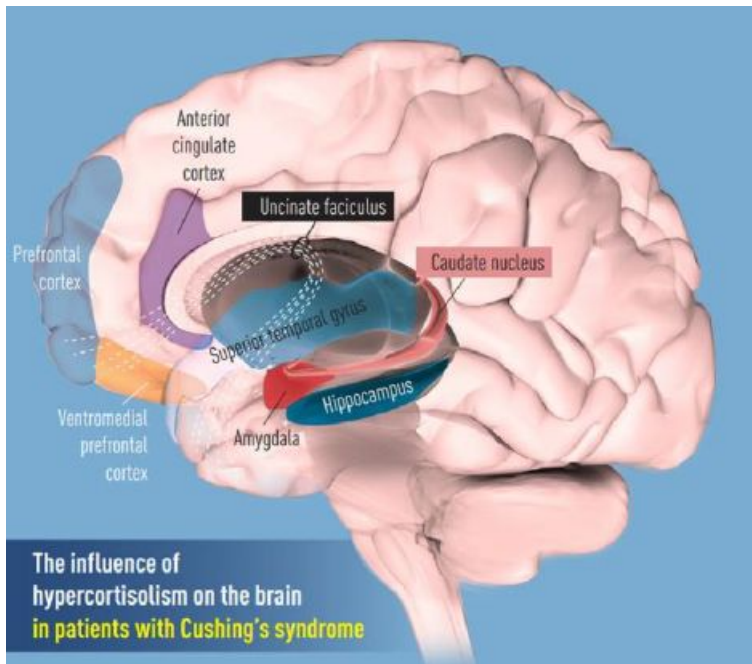


FIGURE 1 De effecten van glucocorticoiden en hun mogelijke effecten op de glucocorticoïd (GR)/mineralocorticoïd (MR) bezetting in de hersenen. ACTH, adrenocorticotroop hormoon; CRH, corticotropine-releasing hormoon; DEX, dexamethason; cort., cortisol; GR, glucocorticoïdreceptor; MR, mineralocorticoïdreceptor. Overgenomen met toestemming van De Koning *et al.* 2021.¹¹

2 | Glucocorticoïde overmaat, de hersenen, psychologische/cognitieve symptomen en QoL

De effecten van hypercortisolisme op de hersenen worden al tientallen jaren beschreven, waarbij vroege studies cerebrale atrofie en vergrote ventrikels aantoonde bij patiënten met zowel endogeen als exogeen glucocorticoïdoverschot.^{12,13} Meer specifiek houdt glucocorticoïdoverschot verband met structurele en functionele veranderingen in het limbisch systeem en de cortex, welke mogelijk ten grondslag liggen aan de cognitieve en neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met CS. De veranderde structuur en werking in de hersenen zijn mogelijk een direct gevolg van de effecten van glucocorticoïden op de MR en GR die tot expressie komen in neuronen in verschillende hersengebieden. Verder kunnen ze de hersenen indirect beïnvloeden door hun effect op het immuunsysteem (b.v. via astrocyten, microgiale cellen), de stofwisseling, de slaap en andere hormoonsystemen, met effecten die mogelijk aanhouden na remissie of staken van glucocorticoïden.¹⁴

Dit overzicht bespreekt de effecten van hypercortisolisme op de hersenen, het effect van hypercortisolisme op het cognitief functioneren en neuropsychologische symptomen, de omkeerbaarheid van veranderingen na biochemische remissie of stopzetting van glucocorticoïden, en de overeenkomsten tussen de effecten van endogeen hypercortisolisme en exogene glucocorticoïden overmaat op de hersenen (Figuur 2).



Figuur 2 De invloed van hypercortisolisme op de hersenen.
(Met toestemming overgenomen uit het Journal of Internal Medicine²⁶)

3. Beeldvormingsstudies bij mensen

3.1 Eerste studies/autopsies

De effecten van chronische blootstelling aan glucocorticoiden op de menselijke hersenen werden voor het eerst beschreven in de jaren 1950 in een autopsierapport van een overleden patiënte met de ziekte van Cushing (CD), die verwijde laterale en derde ventrikels had en een relatief laag hersengewicht.¹⁵ Twintig jaar later toonde een andere studie een hoge incidentie van cerebrale en cerebellaire corticale atrofie bij patiënten met de ziekte van Cushing.¹³ In de moderne tijd, met de vooruitgang in beeldvormingstechnieken, zijn wij en anderen in staat structurele en functionele veranderingen in de hersenen gedetailleerder te bestuderen. Structurele en functionele magnetische resonantie beeldvorming (MRI) worden gebruikt om micro-structurele integriteit te meten, zoals met *diffusional tensor imaging*, waarbij de anisotrope eigenschappen (d.w.z., de diffusie van water) van weefsel weergegeven wordt. Proton magnetische resonantie spectroscopie (H-MRS) geeft de metabole staat in neuronen weer door neurotransmitter concentraties in neuronen te meten.

4. Beeldvormingsstudies bij patiënten met cd: actieve cs versus cs in remissie

4.1 Structurele MRI

4.1.1 Grijze stof: cerebrale (sub)corticale atrofie

Meerdere studies hebben globale cerebrale atrofie en volumeverminderingen in specifieke hersengebieden vastgesteld bij patiënten met actieve CD. Verminderde grijze stof volumes in limbische structuren (o.a., de hippocampus, amygdala en anterieure cingulate cortex [ACC]) zijn gevonden bij patiënten met actieve CD, die slechts gedeeltelijk herstellen na remissie.^{16–19} Deze

volume veranderingen waren ernstiger bij patiënten met een hoger cortisolgehalte^{16,17,19} of een langere ziekteduur.^{19,20}

Bovendien vond een recente studie verminderde grijze stof dichtheid in gebieden die onderdeel uitmaken van het *'rich-club network'*, een netwerk dat hersengebieden omvat die tijdens cognitieve taken gelijktijdig geactiveerd worden, gelokaliseerd in de superieure pariëtale kwab, superieure frontale cortex, precuneus, putamen, thalamus en hippocampus. Anatomische veranderingen in de *'rich-club nodes'* herstelden zich 3 maanden na succesvolle chirurgische behandeling.²¹ Interessant was dat een verhoogd volume in de bilaterale nucleus caudatus werd gevonden bij patiënten met CD, die positief samenhang met ziekteduur.¹⁹ Al met al vertonen patiënten met actieve CS of CS in remissie overwegend verminderde grijze stof volumes in verschillende hersengebieden. Het is echter mogelijk dat compensatoire neurogenese resulteert in een groter grijze stof volume.

4.1.2 Witte stof integriteit (*diffusional tensor imaging*)

Naast corticale en subcorticale atrofie komen diffuse witte stof hyperintensiteiten (d.w.z., verlies van witte stof vezels) meer voor bij patiënten met CS in vergelijking tot gezonde controles, welke de potentie hebben om te herstellen na correctie van hypercortisolisme.¹⁸ De veranderde microstructuur van de witte stof, vooral in de frontale kwab en het limbisch systeem, is gevonden bij patiënten met zowel actieve CS als CS in remissie,²²⁻²⁵ en correleert met verslechterde depressieve symptomen en informatie verwerkingsnelheid²³. Meer specifiek vertoonde de witte stof microstructuur verminderde fractionele anisotropie en een verhoogde diffusiviteit, veranderingen die wijzen op schade aan het myeline en/of de axonen.²³

4.2 Functionele MRI (fMRI)

4.2.1 FMRI in rust

Naast onderzoeken met structurele beeldvormingstechnieken, werden in een beperkt aantal studies ook andere beeldvormingsmodaliteiten gebruikt om de hersenfunctie bij deze patiëntenpopulatie te onderzoeken. fMRI studies waarbij patiënten met actieve CD in rusttoestand gescand werden, toonden verhoogde spontane activiteit in de achterste cingulate cortex en de linker prefrontale cortex (PFC)²⁶ en verminderde functionele connectiviteit in gebieden van het *rich-club network* (b.v., precuneus, cingulum en inferieure temporale kwab).²¹ Paradoxaal genoeg werd de onderlinge verbondenheid tussen *rich-club nodes* en de integratieve verwerking versterkt, wat tot uiting kwam in een hogere globale efficiëntie en kortere neuronale pad lengtes.²¹

Na remissie kunnen de veranderingen in de *rich-club* structuren in 3 maanden na een geslaagde chirurgische behandeling herstellen.²¹ Verhoogde activiteit in de mediale temporale kwab, hippocampus en PFC verbeteren in vergelijking tot actieve ziekte, maar blijft verhoogd in vergelijking tot gezonde controles.²⁶ De verhoogde connectiviteit tussen het default mode netwerk (DMN) en de superieure linker laterale occipitale cortex kunnen aanhouden, zelfs jaren na remissie.²⁶ Het DMN omvat verschillende hersengebieden die gelijktijdig geactiveerd worden tijdens zelfreferentiële processen en gedeactiveerd worden tijdens externe of cognitieve processen, en veranderde activiteit kan cognitieve taken belemmeren, vooral de taken waarbij gedrag onderdrukt of gecontroleerd moet worden.²⁷ Verhoogde activiteit in het DMN tijdens een rusttoestand MRI kan iemands emotioneel bewustzijn ten aanzien van negatieve gevoelens

(d.w.z., negatieve cognitieve bias) versterken en tot angst of depressie leiden.²⁸

4.2.2 Taak-gerelateerde fMRI

Tijdens geheugencoderingstaken hadden patiënten met actieve CD verhoogde hersenactiviteit in de amygdala en de hippocampus¹⁷, wat kan wijzen op versterkte codering van beangstigende herinneringen en tot meer angstklachten leidt. Een fMRI studie waarbij deelnemers met hoge of lage angstkenmerken vergeleken werden, toonde een verhoogde functionele connectiviteit tussen de subgenuale ACC en de bilaterale amygdala, welke verband hield met een hogere toename van cortisol in de ochtend. Toegenomen angst was ook gerelateerd aan versterkte negatieve emoties codering en verminderde positieve emoties codering, wat suggereert dat verhoogd cortisol mogelijk de emotionele verwerking verandert en leidt tot negatieve cognitieve bias en meer angstige of depressieve gevoelens.²⁹ Verder hadden patiënten met CD tijdens een gezichtsuitdrukking identificatie taak verminderde activiteit in de linker anterior-superieure temporale gyrus, wat waarschijnlijk wijst op beperkingen in gezichtsuitdrukking identificatie en emotieverwerking.³⁰

Eén studie vond dat patiënten met CD in remissie verminderde functionele activiteit hadden in de mediale prefrontale cortex tijdens het verwerken van gezichtsuitdrukkingen en geheugentaken. Deze functionele beperkingen kunnen een weerspiegeling zijn van bredere cognitieve tekorten (b.v. het werkgeheugen) die tijdens actieve ziekte en na remissie werden waargenomen,¹⁷ een bevinding die ondersteund wordt door de toegenomen reactietijd bij patiënten met CD in remissie tijdens een test om emotionele gezichten correct te identificeren.³⁰ Verder werd verminderde connectiviteit tussen de ventromediale PFC en de posterior cingulate cortex waargenomen tijdens het verwerken van de gezichtsuitdrukkingen. Alles bij elkaar laten de fMRI bevindingen een veranderde neuronale verwerking zien bij patiënten met actieve CD en CD in remissie, vooral in gebieden die onderdeel zijn van of in verbinding staan met de PFC en limbische structuren, wat waarschijnlijk overeenkomt met beperkingen in emotionele verwerking en cognitief functioneren.

4.3 |H-MRS

Tenslotte onderzochten een paar studies het hersenmetabolisme met behulp van H-MRS, waaruit veranderde hersenmetabolieten bij patiënten met CS bleken. De hippocampus volumina bij patiënten met CS in remissie waren normaal, maar H-MRS beeldvorming toonde verminderde N-acetylaspartaat (NAA) en verhoogde glutamine in de bilaterale hippocampi vergeleken met gezonde controles. Deze veranderingen wijzen mogelijk op verminderde neurondichtheid en verminderd compensatoire remodulatieprocessen door microglia-cellen of astrocyten.³¹ Daarnaast werden lagere NAA en glutamaat concentraties in de ventromediale PFC gevonden bij patiënten met actieve CS en CS in remissie. Ziekte duur was geassocieerd met lagere NAA waarden en toegenomen angst, wat erop wijst dat endogeen hypercortisolisme de neuronale integriteit in de ventromediale PFC aantast, een gebied dat betrokken is bij het ervaren van positieve of negatieve emoties, en angst versterkt.³²

5 | Exogene overmaat aan glucocorticoiden

Hoewel in de context van blootstelling aan glucocorticoiden de meeste beeldvormende studies uitgevoerd zijn bij patiënten met CS, zijn sommige van deze vondsten ook beschreven bij patiënten die orale glucocorticoiden medicatie gebruiken.

Omdat exogene glucocorticoïden een andere bindingspotentie voor de MR en GR hebben dan endogene glucocorticoïden, kunnen ze de MR/GR bezetting verstoren en de hersenstructuur en -werking veranderen.¹¹

5.1 | Structurele MRI

Het werk van Brown et al.³³ heeft aangetoond dat chronisch gebruik van glucocorticoïden geassocieerd is met volume afname van de grijze stof in de hippocampus en de amygdala, en dat een 3-daagse hoog gedoseerde kuur met hydrocortison al geassocieerd is met een afname van 1,69% van het hippocampusvolume bij gezonde personen, die positief gecorreleerd was met de cortisolspiegel en binnen 1 maand na het stoppen ophield te bestaan.³⁴ Verminderd amygdala volume is gecorreleerd met de duur van de glucocorticoïdtherapie³³ en de veranderingen werden omgekeerd door het toedienen van glutamaatantagonisten, wat suggereert dat glucocorticoïden hyperexcitatie van glutamaatneuronen in de amygdala kunnen induceren.³⁵

Bij kinderen en adolescenten met chronische glucocorticoïden behandeling werd een veranderde witte stof microstructuur waargenomen in de uncinate fasciculus, een structuur die emotionele verwerking regelt door het limbisch systeem met de prefrontale cortex te verbinden.³⁶ Bij patiënten met systemische lupus erythematosus correleerde de veranderde witte stof structuur met de cumulatieve glucocorticoïden dosering en aandachtsstoornissen.³⁷

5.2 | fMRI

Uit fMRI studies bleek dat kortdurende toediening van glucocorticoïden bij gezonde proefpersonen de hippocampus activiteit verminderde op fMRI in rusttoestand³⁸ en de cerebrale doorbloeding afnam (d.w.z., een beperkte metabole capaciteit) in de achterste mediale temporale kwab tijdens cognitieve taken.³⁹

5.3 | H-MRS

Eén studie onderzocht het effect van farmacologisch opgewekte stress, met behulp van 54 mg yohimbine en 10 mg hydrocortison. Stress verminderde de dorsolaterale PFC glutamaat afgifte, wat wijst op veranderde excitatie en verlaagde metabolisme in neuron. Ook vertoonden de proefpersonen een verminderd werkgeheugen, wat suggereert dat stress de stofwisselingscapaciteit van neuron en een efficiënt functioneren beperkt.⁴⁰ Een andere studie toonde aan dat patiënten met chronische glucocorticoïden behandeling lagere hippocampale NAA niveaus en volumina hadden, wat wijst op een verminderde levensvatbaarheid van neuron.³⁸

6 | Neurocognitieve en Psychologische effecten van langdurige overmaat aan cortisol

Zowel bij endogeen (d.w.z., CS) als bij exogeen opgewekt (d.w.z., glucocorticoïdtherapie) hypercortisolisme is een hogere prevalentie van neuropsychiatrische ziekten en een lagere QoL gemeld, vergeleken met gezonde controles.^{26,39} Psychiatrische morbiditeit is gemeld bij tot 81% van de patiënten met actief CS,²⁶ variërend van affectieve symptomen, zoals een sombere stemming, tot ernstige neuropsychiatrische ziekte, zoals therapieresistente psychosen.⁴¹ Hierna bespreken we de prevalentie van neuropsychologische en cognitieve tekorten bij patiënten met CS, de verschillende klinische verschijnselen en het beloop van de symptomen na biochemische remissie. De bevindingen zijn samengevat in Tabel 1.

7 | Cognitief en psychologisch functioneren

7.1 | Leren en geheugen

Meer dan 80% van de patiënten met actieve CD hebben geheugenstoornissen op verschillende domeinen.^{17,26} Een uitgebreide neuropsychologische evaluatiestudie vond dat leren en geheugen waarin visuo-ruimtelijke en linguïstische informatieverwerking betrokken waren het meest aangetast waren. Geheugenstoornissen waren duidelijk aanwezig bij coderende geheugentaken (d.w.z., nieuwe informatie), terwijl geheugenbehoud en het terughalen van herinneringen onaangetast bleven. Intrigerend is dat objectieve geheugenstoornissen in 30% van de gevallen aanwezig zijn, terwijl 80% van de patiënten subjectief geheugenstoornissen ervaart,⁴² wat suggereert dat neuropsychologische beoordeling een gebrek aan gevoeligheid kan hebben om subtiele, maar individueel relevante, stoornissen te detecteren. Mogelijk wordt houden de geheugenstoornissen niet alleen verband met atrofie van de temporale kwab, maar zijn ze ook indirect gerelateerd aan veranderingen in de frontale kwab.¹⁶

TABLE 1 Prevalentie van cognitieve en neuropsychologische stoornissen bij het syndroom van Cushing (CS) en beloop na remissie

Cognitief domein	Actief CS		Cursus na > 6 maanden biochemisch remissie
	Objectief aangetast	Subjectief aangetast	
Leren en geheugen	83% geheugenstoornissen Verminderde geheugencodering en consolidatie ^{42,43}	78% geheugengebreeken, vergeetachtigheid ⁴²	Verbeterd, maar niet genormaliseerd ^{42,43}
Executief	Versillende meeste studies, maar redeneren, beslissen niet genormaliseerd ^{26,42,43} (maken en fouten opsporen) ²⁶ 15% Cognitieve flexibiliteitstekorten ⁴² Verminderde verwerkingssnelheid bij langer durende taken ⁴² Kleine waardeverminderingen in leidinggevende functies functionerend ⁴³	tekorten in executief functioneren (d.w.z., 39% verminderde verwerkingssnelheid ⁴²	Lichte verbetering in de functioneren conceptvorming,
Aandacht en concentratie	66% Concentratietekorten ²⁶ 20%-40% Aanhoudende aandachtstekorten ⁴²	94% aandachts- of concentratieproblemen ⁴²	Verbeterd, maar niet genormaliseerd ⁴³
Visuospatieel	30% gestoorde lijnoriëntatie ⁴² gestoorde visuospatiale organisatie ⁴³	IIA	Op lange termijn verbeterd of opgelost ⁴³
Taal	Lichte taalstoornissen ⁴³ Woordvinding/vloeiendheid was niet aangetast ⁴²	67% moeilijkheden met woordvinding ⁴²	Verbeterd of opgelost ⁴³
Affectief	60% Somatisatie ⁴² 60%-70% Depressie ^{26,42} 12%-79% Angst ^{26,42} 53% Paniekstoornis ²⁶ 4% (Hypo)manie ²⁶	50% Irriteerbaarheid ⁴² 40% Depressief ⁴² 40% Angst ⁴² 33% Emotionele labiliteit ⁴²	Verbeterd of hersteld in de meeste gevallen, maar aanhoudende depressieve symptomen zijn aanwezig in tot 25% ²⁶
Neuropsychiatrisch ziekte	8% Psychotische ziekte ²⁶	IIA	IIA
Andere	50% Verstoorde slaap ²⁶	IIA	IIA

7.2 | Uitvoerend functioneren

Dit omvat het werkgeheugen, foutdetectie, conceptvorming, informatie-integratie en besluitvorming. Bij patiënten met actieve CS werden verminderde verwerkingssnelheid, conceptvorming, foutdetectie, cognitieve flexibiliteit (d.w.z., taakwisseling) en besluitvaardigheid waargenomen bij ongeveer 15% van de patiënten. Ook hier kwamen subjectieve stoornissen vaker voor (40%) dan objectieve stoornissen. Cognitieve vermoeidheid en/of een minder efficiënt energieverbruik in de hersenen beïnvloeden mogelijk de verwerkingssnelheid en leiden tot een hoger foutenpercentage.^{26,43} De stoornissen in het executief functioneren houden waarschijnlijk verband met atrofie van de frontale kwab.²⁶

7.3 | Aandacht en concentratie

Aandachtsprocessen spelen zich af in de gehele hersenen, afhankelijk van de aard van de taak (b.v., selectief of verdeeld, top-down of bottom-up gebaseerd), inclusief de corticale gebieden in de frontale kwab, pariëtale kwab en subcorticale structuren, zoals de thalamus. Het is daarom belangrijk om onderscheid te maken tussen de soorten aandachtstoornissen. In het algemeen kunnen concentratie- en aandacht stoornissen aanwezig zijn bij 30%-60% van de patiënten met actieve CS.^{26,42} Stoornissen in selectieve aandacht zijn specifiek gevonden, vooral bij taken die alertheid, oriënterende of verdeelde aandacht vereisen.⁴⁴ Beperkingen in het vasthouden van aandacht werden gevonden bij 20%-40% van de patiënten met actieve CS, terwijl de eenvoudige aandacht functie behouden bleef.⁴² Subjectief ervoer 94% een verminderde aandacht.⁴² De verschillende aandachtsproblemen overlappen mogelijk met stoornissen in het executief

functioneren of het geheugen. Hoe de aandachtsproblemen samenhangen met neurobiologische processen is nog onbekend.

7.4 | Visuospatiale, perceptie en motorische functies

Ongeveer 30% van de patiënten met actieve CS hebben matige visuo-ruimtelijke stoornissen,^{26,42,45} die visuospatiale constructie- en oriëntatiestoornissen omvatten, en geassocieerd waren met een hoger baseline ACTH.⁴² Veranderingen in visuele verwerking, proprioceptie en geheugen dragen mogelijk bij aan de visuospatiële stoornissen en houden mogelijk verband met neuro-anatomische veranderingen in de occipitale of temporale kwab.⁴³ De omvang van de visuospatiale stoornissen en hun neurobiologische substraten moeten echter ook verder onderzocht worden.

7.5 | Taal

Woordenschat, woordvinding en verbale vlotheid zijn mogelijk verstoord bij patiënten met actieve CS, maar sommige studies vonden geen taalkundige tekorten bij patiënten met CS.^{42,43} Objectieve metingen schieten echter mogelijk tekort bij het weergeven van subjectieve verbale stoornissen, die in meer dan tweederde van de gevallen aanwezig zijn.⁴²

7.6 | Affectieve symptomen

Affectieve symptomen zijn de meest voorkomende neuropsychiatrische manifestaties tijdens patiënten met actieve CS. Op het moment van diagnose heeft 60%-65% van de patiënten een affectieve stoornis, meestal een depressie of angststoornis, maar ook manieën zijn gemeld.^{26,42} Andere stemmingsgerelateerde symptomen zijn een hogere mate van somatisatie, prikkelbaarheid, negatieve stemming en emotionele labiliteit.⁴² Na remissie blijven de stemmingssymptomen aanhouden en deze correleren met structurele veranderingen in de anterieure cingulate gyrus en de ziekteduur.²⁰

7.7 | Psychosen

Psychoses kunnen optreden bij 8% van de patiënten met actieve CS.²⁶ Hoewel psychoses betrekkelijk zeldzaam zijn, zijn ze mogelijk therapieresistent, wat kan leiden tot terugkerende psychoses en een aanzienlijke morbiditeit.⁴¹

8 | Verloop van symptomen na remissie

Over het algemeen verbeteren de cognitieve tekorten en neuropsychiatrische symptomen na correctie van het glucocorticoïd-overschot, hoewel beperkingen blijven bestaan in vergelijking met gezonde controles,^{26,42} wat mogelijk verband houdt met de structurele en functionele veranderingen in de hersenen die ontstaan na langdurige blootstelling aan glucocorticoïdoverschot. Zo verbeteren depressieve symptomen bij 70%-75% van de remissie patiënten, maar bij een kwart van hen blijven de symptomen bestaan, zelfs na jaren in remissie.²⁶ Hoe andere aspecten van cognitief functioneren zich na remissie ontwikkelen blijft onduidelijk, maar over het algemeen lijkt het erop dat de meeste cognitieve functies richting normaal verbeteren.²⁶ Verbeteringen zijn soms al aanwezig binnen 1 week na normalisatie van het glucocorticoïdoverschot.²⁶ Desalniettemin, omdat sommige aspecten van het cognitief functioneren niet normaliseren, is specifieke en voortdurende aandacht voor deze aspecten noodzakelijk om de QoL te verbeteren en mogelijk te normaliseren.

9 | EXOGENE GLUCOCORTICOÏD OVERMAAT EN NEUROPSYCHOLOGISCHE SYMPTOMEN

In de klinische praktijk wordt over het algemeen erkend dat patiënten die met glucocorticoïden behandeld worden dezelfde lichamelijke kenmerken ontwikkelen als patiënten met het endogene syndroom van Cushing, alhoewel het overlappende neuropsychologische fenotype minder bekend is. Dit is tenminste gedeeltelijk een gevolg van de overlappende symptomatologie die toegeschreven wordt aan de onderliggende ziekte waarvoor de glucocorticoïden worden voorgeschreven. Net zoals bij endogeen hypercortisolisme wordt ook exogene toediening van glucocorticoïden in verband gebracht met neuropsychologische symptomen en cognitieve stoornissen. Deze bijwerkingen ontstaan vaak binnen enkele dagen na het begin van de behandeling en verdwijnen na enkele dagen bij het staken van de glucocorticoïden.⁶ De kans op het krijgen van bijwerkingen neemt toe bij een langere behandelduur en hogere dosis.^{38,39} Het starten van glucocorticoïdtherapie toonde ook een dosis-afhankelijk verhoogd risico op ernstige neuropsychiatrische verschijnselen, waaronder zelfmoordpogingen en verwardheid, zoals uitvoeriger beschreven door Judd e.a.³⁹. Naast de neuropsychologische verschijnselen zijn ook verstoringen in geheugen en executief functioneren waargenomen.⁶ Het lijkt erop dat vooral herinneringen vasthouden (consolidatie), in tegenstelling tot herinneringen opdoen (acquisitie), door glucocorticoïden wordt aangetast, en dat directe geheugentests ongestoord bleven.⁶ Slaapstoornissen (insomnia) komen veelvuldig voor, zowel na kort- als langdurig glucocorticoïdgebruik, en treden al op na behandeling met lage doseringen.^{6,39} Tot op heden is weinig bekend over de mate van omkeerbaarheid van psychopathologie en cognitieve disfunctie, hoewel over het algemeen wordt aangenomen dat de meeste veranderingen te herstellen zijn na het stoppen van de behandeling.⁶

10 | Bewijs uit experimentele modellen

In historische onderzoeken, werd veel werk over glucocorticoïdoverschot op de hersenen verricht in verband met chronische psychosociale stress, en het meeste van dit werk richtte zich op neuronen. Vroeg onderzoek richtte zich op de hippocampus en benadrukte de kwetsbaarheid van neuronen voor excitotoxiciteit na stress en blootstelling aan glucocorticoïden.⁴⁶ Het werd ook duidelijk dat de neuronale architectuur verandert na chronische stress: de complexiteit van dendritische takken is verminderd in het CA3 gebied van de hippocampus,⁴⁷ terwijl juist een toename werd gevonden in sommige gebieden in het striatum.⁴⁸ Hoewel deze veranderingen mogelijk verband houden met veranderde gedragsreactiviteit en soms geassocieerd werden met veranderingen in (hippocampus) volume, is het nog onduidelijk of ze verantwoordelijk zijn voor algemene veranderingen in grijze stof. Bovendien leidde de 'neurocentriciteit' van dit werk mogelijk tot het verwaarlozen van de aanwezigheid van GR in alle andere celtypen in de hersenen. Andere lijnen van onderzoek onderzochten het effect van glucocorticoïden op neurodegeneratieve processen via de GR die zich op astrocyten en microglia-cellen bevindt, echter de betekenis van deze onderzoeken staan nog ver af van die bij Cushing's patiënten.⁴⁹

Meer recent ontwikkelde de groep van Antoine Martinez muismodellen voor bijnier-gebaseerde endogene CS, inclusief het zogenaamde AdKO muismodel. Door het bewerkstelligen van een menselijke mutatie in de proteïne-kinase A route in adrenocorticale cellen, ontwikkelen deze muizen volwaardige Cushing symptomatologie met metabolische veranderingen die zelfs de 'buffelbult nek' omvat. Van belang is dat deze muizen ook vrij uitgebreide veranderingen in relatieve hersenvolumina vertoonden, zoals geëvalueerd met MRI.⁵⁰ In deze gegevens zijn de veranderingen in witte stof gebieden zeer prominent aanwezig. Immunohistochemisch onderzoek

toonde een vermindering van markers voor oligodendrocyten, en actieve astrocyten en microglia.⁵⁰ Deze bevindingen werden later verder ondersteund met mRNA metingen. Over het algemeen worden zowel neuron- als gliacelpopulaties aangetast door het chronische hypercortisolisme.^{50,51} De uitgebreide veranderingen in oligodendrocyt markers suggereren dat de witte stof veranderingen het gevolg zijn van directe effecten op de GR in deze cellen, die inderdaad hoge niveaus van GR tot expressie brengen.⁵²

Het blijkt inderdaad dat de Sgk1-mRNA-expressie in oligodendrocyten sterk reageert op stress of circadiane glucocorticoïdpeiken.⁵³ Twee belangrijke kenmerken van rijpe oligodendrocyten, expressie van het myeline basiseiwit en de myelinisatie-index, verminderden na blootstelling aan hoge concentraties glucocorticoïden.⁵⁴ Vroege studies meldde dat behandelingen met glucocorticoïden bij knaagdieren de myelinedikte en -hoeveelheid verminderden.⁵⁵ Veranderde myelinisatie werd ook waargenomen bij een experiment waarbij prenataal hoge doses glucocorticoïden werden toegediend, en zowel bij exogene glucocorticoïden als chronische stress verminderden de remyelinisatie in diermodellen voor multiple sclerose.⁵⁶

Het is belangrijk om op te merken dat niet alle psychiatrische symptomen bij patiënten met Cushing in verband gebracht hoeven te worden met structurele veranderingen die met MRI vastgesteld worden. Zo vertoonden AdKO muizen een sterk verhoogde expressie van FKBP5 in de hersenen, en CRH in de amygdala en hippocampus.^{51,52} Vooral het laatste kan direct verband houden met angst en hyperarousal. Het is interessant om te onderzoeken in hoeverre de veranderingen in deze muismodellen omkeerbaar zijn na een bijnierresectie of behandeling met bijvoorbeeld GR antagonisten.

11 | Huidige stand van zaken en toekomstperspectieven

Patiënten met CS vertonen structurele en functionele veranderingen in de hersenen, vooral in de prefrontale cortex en het limbisch systeem, en gaan samen met de aanwezigheid van neuropsychologische en cognitieve disfunctie. Neurobiologische veranderingen kunnen direct optreden door veranderde stimulatie van zowel MR/GR in de hersenen of door het effect van glucocorticoïden op andere fysiologische functies, zoals de stofwisseling, het immuunsysteem en de slaap. Na biochemische remissie of stopzetting van glucocorticoïden verbeteren de veranderingen, maar niet alle veranderingen zijn volledig omkeerbaar en de QoL blijft langdurig verlaagd. Al met al wijzen de bevindingen erop dat vroegtijdige biochemische controle en terughoudend gebruik van glucocorticoïden een de kans op een veranderde hersenwerking verkleinen. Vanwege de complexiteit en heterogeniteit van verstoorde lichamelijke en psychische functies na behandeling van CS, wordt gepleit voor extra focus op het verbeteren van het geestelijk welzijn van de patiënten om zo ook de QoL te verbeteren. Dit kan bereikt worden door het vroegtijdig betrekken van psychologen en psychiaters in het multidisciplinaire behandelteam voor patiënten met actieve CS en deze ondersteuning op zowel korte als lange termijn te continueren. Belangrijk is ook dat formele beoordelingsmethoden waarschijnlijk de prevalentie van subjectieve klachten en de last van neuropsychologische symptomen onderschatten. Opmerkelijk is dat een systematische, gevoelige, periodieke beoordeling momenteel niet beschikbaar is, waardoor de werkelijke prevalentie en ernst van neuropsychologische symptomen onderschat worden. Het is ook mogelijk dat strategieën voor glucocorticoïd vervangende therapie die de fysiologische, circadiaanse cortisolafgifte beter nabootsen, de cognitieve en neuropsychologische symptomen bij patiënten met bijnierinsufficiëntie verbeteren.⁵⁷

Ondanks het toenemende bewijs van de glucocorticoïd-gerelateerde nadelige effecten op de hersenen en het neuropsychologisch functioneren, bestaan nog geen effectieve behandelingsstrategieën. Een studie bij knaagdieren vond dat behandeling met een NMDA antagonist de door glucocorticoïden veroorzaakte atrofie van de hippocampus en geheugenstoornissen verminderde,⁵⁸ wat erop wijst dat de door glucocorticoïden veroorzaakte hersenveranderingen waarschijnlijk door meerdere factoren bepaald worden, dan door een enkelvoudig mechanisme. Het is waarschijnlijk dat indirecte effecten van glucocorticoïden op fysiologische functies (b.v., het cardiovasculaire systeem, de slaap en immunologische functies) en individuele factoren (b.v., epigenetica, gelijktijdig hypopituitarisme, coping strategieën en levensstijl) bijdragen aan de gestoorde hersenwerking. Toekomstige studies zijn nodig om cortisol overmaat in verband te brengen met klinische uitkomsten en moleculaire mechanismen (welke factoren bijdragen aan de gevoeligheid van specifieke hersengebieden/cellen voor glucocorticoïden kwetsbaarheid, b.v., met behulp van de Allen Human Brain Atlas [<https://human.brain-map.org/>]) en om te onderzoeken in hoeverre veranderingen omkeerbaar zijn. Dit geeft uiteindelijk inzicht in de effecten van glucocorticoïden op de hersenen, de cognitieve functies en het ontwikkelen van interventies die dergelijke veranderingen voorkomen of herstellen. Van belang is dat behandeling met mifepriston de langetermijneffecten van ernstige stress bij knaagdieren kon omkeren.⁵⁹ Ook worden nieuwere, selectieve GR-antagonisten en -modulatoren ontwikkeld, waarbij zowel patiënten met actieve CD als bij patiënten die in remissie zijn mogelijk baat hebben.⁶⁰ Uitgebreide neuropsychologische beoordeling, beeldvormingstechnieken en veranderde genexpressiepatronen zijn mogelijk van doorslaggevend belang zijn. Om de door glucocorticoïden veroorzaakte veranderingen te verbeteren is waarschijnlijk een alomvattende benadering nodig, die op zowel de directe als de indirecte effecten van glucocorticoïden aangrijpt om zo de uitkomsten en de QoL voor patiënten te optimaliseren.

Dit artikel is deel van een bijgewerkte serie over de diagnose en behandeling van het syndroom van Cushing.⁶¹⁻⁷⁷

AUTEURSBIJDRAGEN

Alies Juliëtte Dekkers: Schrijven - oorspronkelijke opzet. Jorge Miguel Amaya: Schrijven - nalezen en bewerken. Merel van der Meulen: Schrijven - beoordelen en bewerken. Nienke R Biermasz: Schrijven - beoordelen en redactie. Onno C. Meijer: Schrijven - oorspronkelijke opzet; schrijven - beoordelen en bewerken. Alberto M. Pereira: Methodologie; schrijven - oorspronkelijke opzet; schrijven - revisie en redactie.

Belangenconflicten

De auteurs verklaren dat ze geen belangenconflicten hebben.

Peer review

De peer review geschiedenis voor dit artikel is te vinden op <https://publons.com/publon/10.1111/jne.13142>.

Verklaring over de beschikbaarheid van gegevens

Het delen van gegevens is niet van toepassing op dit artikel omdat in deze studie geen nieuwe gegevens werden gecreëerd of geanalyseerd.

ORCID

Alies J. Dekkers <https://orcid.org/0000-0002-7714-0998>

Jorge M. Amaya <https://orcid.org/0000-0002-5382-5183> Merel van der Meulen
<https://orcid.org/0000-0002-0001-4408> Nienke R. Biermasz <https://orcid.org/0000-0001-5817-3594> Onno C. Meijer <https://orcid.org/0000-0002-8394-6859> Alberto M. Pereira
<https://orcid.org/0000-0002-1194-9866>

De referenties vindt u onder het originele artikel.