

The balance within

Citation for published version (APA):

Agorastos, A. (2023). *The balance within: factors influencing neurovisceral autonomic responsiveness to endocrine and pharmacological stress challenges*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231211aa>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20231211aa](https://doi.org/10.26481/dis.20231211aa)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

“THE BALANCE WITHIN - Factors influencing neurovisceral autonomic responsiveness to endocrine and pharmacological stress challenges”

by Agorastos Agorastos

Dec 2023

SUMMARY

Biomedical research has shown that the impact of stress on human physiology and pathophysiology is pervasive and enormous. The human stress response is mediated and modulated by the body's stress system, which has both central and peripheral components. The two main peripheral effector limbs of the stress system are the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the autonomic nervous system (ANS). It is especially the precise regulation of organ and tissue functions through a fine-tuning of the two main ANS tracts (sympathetic nervous system, SNS; parasympathetic nervous system, PNS) that is crucial for optimal stress reactivity, adaptive responses and, hence, overall health. ANS function is mainly regulated by the central autonomic network (CAN), an internal central autonomic regulation system essential for survival. CAN dysregulation can be critically involved in stress-related disorders, as it may affect downstream autonomic core centers. Thereby, CAN dysregulation can alter peripheral ANS activity and cardiac function and is associated with decreased dynamic adaptability, increased morbidity and mortality. Variation in the activity and reactivity of the CAN to stress may, thus, give rise to individual differences in resilience as ability to cope with stressful events.

Experimental evidence suggests that the activity and functional connectivity of the brain regions involved in the CAN is partly influenced by several signaling systems and their related brain areas. Especially serotonergic and glutamatergic signaling, but also the central HPA axis regions are heavily involved in CAN activity modulation and, thus, also in the regulation of stress and anxiety. Stress-induced alterations in those systems are implicated in acute or prolonged

autonomic dysregulation and the pathophysiology stress-related disorders. In fact, as neurocircuitry of stress-system and depression show a distinct overlap, many of the diverse and deleterious biological features of major depression could actually reflect prolonged or repeated dysregulation of autonomic brain regions. However, due to its complexity and limited *functional* knowledge of the anatomically well described CAN, the molecular and cellular basis for the normal and compromised brain-heart network in stress and stress-related disorders is still a widely unexplored area. Identification of such biological factors that influence stress reactivity is, thus, of major importance for the linkage of psychosocial and environmental stress factors to disease outcome.

The studies of this dissertation assessed the role of the central serotonergic and glutamatergic system, as well as the influence of the HPA axis on the CAN, in order to further explore biological factors that objectively modulate central autonomic reactivity activity and reactivity to stress in humans. As stress reactivity is often influenced by subjective/cognitive factors, the following studies employed only objective stress challenges using endocrine and pharmacological stress provocation, while linear and non-linear heart rate variability (HRV) analyses were applied as one of the best established and widely used non-invasive methods for the quantitative and translational assessment of ANS activity.

In the first three studies (Chapter 2-4), the cholecystokinin tetrapeptide (CCK-4) paradigm was utilized as a pharmacological stress/panic challenge to investigate autonomic reactivity in healthy humans using linear HRV measures. In **Chapter 2**, our first study assessed autonomic activity and reactivity to CCK-4 stress challenge in association with the genotype of the serotonin transporter (5-HTT-linked polymorphic region) genotype 5-HTTLPR in a group of 30 healthy young men, 15 of each with the long/long (l/l) or short/short (s/s) genotype for the 5-HTTLPR. Our results indicated enhanced sympathetic and/or diminished cardiac vagal activity and blunted autonomic reactivity to stress in subjects with the s/s genotype in comparison to the l/l genotype for the 5-HTTLPR. In **Chapter 3**, using the same provocation challenge, our second study assessed the influence of long-term

selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) application on autonomic activity and reactivity to stress in 30 healthy young men in a double-blind, placebo (PLA)-controlled, randomized, within-subject cross-over design. Our results indicated that long-term SSRI treatment with escitalopram shows no significant effects on baseline autonomic activity, but a significant increase of vagal tone and a blunted autonomic reactivity to stress. In **Chapter 4**, our third study assessed the influence of group II metabotropic glutamate receptor (mGluR_{2/3}) agonism on autonomic activity and reactivity to CCK-4 stress challenge in a double-blind, randomized placebo-controlled, cross-over study in healthy humans. Our results indicated that mGluR_{2/3} agonism with LY544344 shows no significant effects on baseline autonomic activity, but a significantly enhanced autonomic recovery after stress.

In the two final studies, we utilized overnight pharmacoendocrine HPA axis challenges with dexamethasone (suppression) and metyrapone (stimulation) on two consecutive days to investigate the influence of the HPA axis on autonomic activity the following day using linear and non-linear HRV measures. In **Chapter 5**, our fourth study assessed the direct effects of HPA axis suppression and stimulation on ANS activity at rest in 39 young healthy individuals and indicated that HPA axis stimulation (using metyrapone) is associated with reduced vagal tone, while HPA axis suppression (using dexamethasone) has no effect on autonomic modulation of heart function. In **Chapter 6**, using also an endocrine challenge paradigm, our fifth and final study investigated the influence of prior depression history on the modulation of resting autonomic activity by HPA axis stimulation (using metyrapone) in a group of 14 physically healthy, antidepressant-free patients with clinical, non-psychotic major depression. Our results indicated that positive history of prior MDD episodes showed no statistically significant effect of baseline autonomic state but distinct effects on autonomic reactivity to HPA axis stimulation with inverse vagal response and lower vagal activity in comparison to first-episode patients.

Taken together, our results underline the complex functional balance of stress system activity and reactivity, and highlight an important role of central

serotonergic and glutamatergic activity, as well as of the vagal nervous system in the modulation of the CAN activity, and additionally show a vital importance of the interplay between ANS and HPA axis and the modulation of stress-related cardiovascular responsiveness, thereby confirming and extending previous studies. Thus, our findings suggest a major overlap of main regulatory systems and the association between stress-related disorders, CAN dysregulation with compromised neuroautonomic control and somatic, in particular, cardiovascular morbidity and mortality in such patients. Future studies need to replicate and extend these findings in both sexes and in healthy as well clinical populations in order to further explore factors influencing autonomic stress reactivity as potential biological mechanism conveying an elevated risk for the development of stress-related disorders and their effect over time. Finally, our results especially underline the utility of HRV as a transdiagnostic potential biomarker for stress system sensitivity and vulnerability to stress-related disorders and support a much broader use in research and clinical practice.

Devising novel prevention and treatment strategies for chronic non-communicable disorders will depend on the careful elucidation and inclusion of the common, stress-related pathways for developing chronic health risks. Individual differences in stress reactivity may vitally affect adaptive responses and possibly explain individual differences in stress resilience and progression of stress-related disorders. Thereby, especially stress system reactivity deserves additional consideration by researchers, clinicians and policymakers as a target for early interventions to individually treat and prevent stress-related disorders.

SAMENVATTING

Biomedisch onderzoek heeft aangetoond dat de impact van stress op de menselijke fysiologie en pathofysiologie alomtegenwoordig en enorm is. De menselijke stress respons wordt gemedieerd en gemoduleerd door het stresssysteem van het lichaam, dat zowel uit centrale als perifere componenten bestaat. De twee belangrijkste perifere onderdelen van het stress systeem zijn de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA) en het autonome zenuwstelsel (ANS). Het is vooral de nauwkeurige regeling van de twee belangrijkste ANS-componenten (sympathisch zenuwstelsel, SNS; parasympathisch zenuwstelsel, PNS) die cruciaal is voor een optimale stressreactiviteit, adaptieve reacties en uiteindelijk voor de algehele gezondheid. De functie van het ANS wordt voornamelijk gereguleerd door het centraal autonoom netwerk (CAN), een intern centraal autonoom reguleringssysteem dat essentieel is voor overleving. Ontregeling van het CAN kan een cruciale rol spelen bij stress-gerelateerde aandoeningen, omdat het downstream autonome kerncentra kan beïnvloeden. Bovendien kan ontregeling van het CAN de perifere ANS-activiteit en de hartfunctie veranderen: het is geassocieerd met een verminderd dynamisch aanpassingsvermogen, verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Variatie in de activiteit en reactiviteit van het CAN op stress kan dus leiden tot individuele verschillen in veerkracht om met een stressvolle gebeurtenissen om te gaan.

Experimenteel bewijs suggereert dat de activiteit en de functionele connectiviteit van de hersengebieden die betrokken zijn bij het CAN deels worden beïnvloed door verschillende neurotransmittersystemen en hun gerelateerde hersengebieden. Vooral serotonerge en glutamaterge signalen, maar ook de centrale gebieden van de HPA-as zijn sterk betrokken bij de modulatie van de CAN-activiteit en dus ook bij de regulering van stress en angst. Veranderingen in deze systemen die door stress veroorzaakt zijn, zijn betrokken bij acute of langdurige autonome ontregeling en de pathofysiologie van stress-gerelateerde aandoeningen. Aangezien de neurocircuits van het stress systeem en depressie sterk overlappen, zouden veel van de diverse biologische kenmerken van ernstige depressie het gevolg

kunnen zijn van langdurige of herhaalde ontregeling van autonome hersengebieden. Echter, vanwege de complexiteit en de beperkte *functionele* kennis van het anatomisch goed beschreven CAN, is de moleculaire en cellulaire basis voor het normale en betrokken hersen-hart netwerk bij stress en stress-gerelateerde stoornissen nog een grotendeels onbekend gebied. Identificatie van dergelijke biologische factoren die stressreactiviteit beïnvloeden is dus van groot belang voor de koppeling van psychosociale- en omgevingsstressfactoren aan ziekte-uitkomsten. De studies van dit proefschrift evalueerden de rol van het centrale serotonerge en glutamaterge systeem, evenals de invloed van de HPA-as op het CAN, om de biologische factoren die de centrale autonome reactiviteit en de reactiviteit op stress bij mensen objectief moduleren verder te onderzoeken. Aangezien stress reactiviteit vaak beïnvloed wordt door subjectieve/cognitieve factoren, is het volgende onderzoek verricht.

In de eerste drie studies (hoofdstukken 2-4) werd het cholecystokinine tetrapeptide (CCK-4) paradigma gebruikt als een farmacologische stress/paniek challenge om autonome reactiviteit te onderzoeken bij gezonde mensen met behulp van lineaire HRV metingen. **Hoofdstuk 2** bevat onze eerste studie, over de autonome activiteit en reactiviteit op een CCK-4 stress challenge. in samenhang met het genotype van de serotonine transporter (5-HTT-gekoppelde polymorfe regio) genotype 5-HTTLPR. Deelnemers waren een groep van 30 gezonde jonge mannen, 15 van elk met het lange/lange (l/l) of korte/korte (s/s) genotype voor het 5-HTTLPR. Onze resultaten wezen op een verhoogde sympathische en/of verminderde cardiale vagale activiteit en een verminderde autonome reactiviteit op stress bij proefpersonen met het s/s genotype in vergelijking met het l/l genotype voor het 5-HTTLPR. In **hoofdstuk 3** wordt onze tweede studie beschreven, met dezelfde stress challenge. In deze studie werd de invloed onderzocht van langdurige toediening van selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) op de autonome activiteit en de reactiviteit op stress. De studie werd uitgevoerd bij 30 gezonde jonge mannen in een dubbelblind, placebo (PLA)-gecontroleerd, gerandomiseerd, "within-subject cross-over" design. Onze resultaten toonden aan dat langdurige SSRI-behandeling met

escitalopram geen significante effecten heeft op de autonome activiteit op baseline, maar er was wel een significante toename van de vagale tonus en een verminderde autonome reactiviteit op stress te zien. In **hoofdstuk 4** werd in onze derde studie de invloed onderzocht van groep II metabotrope glutamaat receptoren (mGluR2/3) op de autonome activiteit en de reactiviteit op een CCK-4 stress challenge, Ook dit was een studie in gezonde mensen, dit keer in een dubbelblind, gerandomiseerd placebo-gecontroleerd, cross-over design. Onze resultaten gaven aan dat mGluR2/3-agonisme met LY544344 geen significante effecten heeft op de autonome activiteit bij baseline, maar wel een significant verbeterd autonoom herstel veroorzaakt na stress.

In de twee laatste studies gebruikten we 's nachts op twee opeenvolgende dagen farmaco-endocriene HPA-as challenges (dexamethason (suppressie) en metyrapone (stimulatie)) om de invloed van de HPA-as op autonome activiteit de volgende dag te onderzoeken met behulp van lineaire en niet-lineaire HRV-maten. **Hoofdstuk 5** betreft onze vierde studie, naar de directe effecten van HPA-as onderdrukking en stimulatie op de ANS-activiteit in rust bij 39 jonge gezonde proefpersonen. De resultaten tonen aan dat HPA-as stimulatie (met metyrapone) geassocieerd is met verminderde vagale tonus, terwijl HPA-as onderdrukking (met dexamethason) geen effect heeft op de autonome modulatie van de hartfunctie.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we in onze vijfde en laatste studie, met dezelfde HPA-as challenge, de invloed van een voorgeschiedenis van depressie op de modulatie van autonome activiteit in rust. Dit werd onderzocht in een groep van 14 lichamelijk gezonde, antidepressivumvrije patiënten met een ernstige (maar niet psychotische) depressie. Onze resultaten gaven aan dat een positieve voorgeschiedenis van eerdere episoden van ernstige depressie geen statistisch significant effect had op de basale toestand van het autonome zenuwstelsel. Er was echter wel een duidelijke effect op de autonome reactiviteit na HPA-as stimulatie (met metyrapone) met een omgekeerde vagale respons en lagere vagale activiteit in vergelijking met patiënten met een eerste episode.

Samengevat benadrukken onze resultaten het complexe functionele evenwicht van activiteit en reactiviteit van het stress systeem, en suggereren ze een belangrijke rol van centrale serotonerge en glutamaterge activiteit, alsook van het vagale zenuwstelsel in de modulatie van de CAN-activiteit. Bovendien tonen de resultaten het grote belang aan van de wisselwerking tussen het ANS en de HPA-as en van de modulatie van stress-gerelateerde cardiovasculaire reactiviteit. Hiermee worden eerdere studies bevestigd en uitgebreid. Onze bevindingen wijzen dus op een grote overlap tussen de belangrijkste regulerende systemen en op de associatie tussen stress-gerelateerde stoornissen en somatische, met name cardiovasculaire, morbiditeit en mortaliteit bij dergelijke patiënten. Toekomstige studies moeten deze bevindingen repliceren en uitbreiden bij beide geslachten en bij zowel gezonde als klinische populaties. Het is van belang om de factoren te onderzoeken die de autonome stress reactiviteit beïnvloeden, evenals het potentieel biologisch mechanisme voor de ontwikkeling en het tijdsverloop van stress-gerelateerde aandoeningen. Ten slotte benadrukken onze resultaten vooral het nut van HRV als transdiagnostische potentiële biomarker voor de gevoeligheid van het stress systeem en de kwetsbaarheid voor stress-gerelateerde stoornissen en onderstrepen ze een veel breder nut in onderzoek en de klinische praktijk.

Het ontwerpen van nieuwe preventie- en behandelingsstrategieën voor chronische niet-overdraagbare aandoeningen zal afhankelijk zijn van de zorgvuldige opheldering van de gemeenschappelijke, stress-gerelateerde mechanismen voor het ontwikkelen van chronische gezondheidsrisico's. Individuele verschillen in stress reactiviteit kunnen van groot belang zijn voor adaptieve reacties en mogelijk individuele verschillen in stressbestendigheid en progressie van stress-gerelateerde aandoeningen verklaren. Daarom verdient vooral de reactiviteit van het stress systeem extra aandacht van onderzoekers, klinici en beleidsmakers als een doelwit voor vroegtijdige interventies om stress-gerelateerde aandoeningen individueel te behandelen en te voorkomen.