

Anorexia in cancer

Citation for published version (APA):

Krause, R. (1980). *Anorexia in cancer*. Rijksuniversiteit Limburg.

Document status and date:

Published: 01/01/1980

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.

Summary

Part I comprises a literature study on physiological and pathological aspects of appetite in general.

In chapter 1, a review is given of current hypotheses concerning regulatory mechanisms of feeding behaviour. Because theories have been advanced from many different disciplines a more or less artificial subdivision is made.

In chapter 1.1. central mechanisms, the neuro-anatomic and neuro-physiologic approaches are studied as they appear in the literature.

The hypothalamus traditionally plays a crucial role in this respect.

The ventro-medial nuclei - or more precisely the noradrenergic bundle - are proposed by different authors to form a "satiety" center. These studies suggest an inhibitory action within the hypothalamic regulatory feeding system. Bilateral lesions in this area produce hyperphagia. The lateral hypothalamus is also involved in the control of energy balance and plays a critical role in the initiation of food seeking behaviour. The lateral hypothalamus plays a facilitory role and lesioning of this part of the brain induces aphagia. Electrical or chemical stimulation of these brain areas have reverse effects although contradictory phenomena do occur and extrathalamic structures may present the same properties as the hypothalamus itself.

From the neuro-physiologic point of view, the dual center theory also provided a basis for experimental studies. When the principle of self-stimulation was used in experiments with electrodes implanted in the different hypothalamic centers in animals revealed a close relationship between feeding behaviour and motivation to self-stimulation. There is also evidence that central catecholamine mediated mechanisms exist in the hypothalamus for food control: an α -receptor-mediated "hunger" and β -receptor-mediated "satiety" area. Although there are similarities in natural and adrenergically elicited feeding behaviour, data providing evidence for alteration of the activity of nor-adrenergic neurons in fed compared to hungry animals are not presented.

The role of central neurotransmitters in food intake is extensively reported. Drugs which influence the synthesis of brain neurotransmitters are also known to influence behaviour. Especially serotonin has an action on feeding behaviour.

The synthesis of serotonin as well as catecholamines and acetylcholine is, at least, in part, dependent on precursor availability.

The precursor of serotonin is tryptophan. Tryptophan is an essential amino acid for most species studied, so that serotonin synthesis is closely linked to the dietary intake of its precursor amino acid.

Moreover, plasma tryptophan concentrations experience influence from carbohydrates and fat in the diet. Because the rate limiting enzyme in the synthesis of serotonin is unsaturated at physiologic concentrations of tryptophan in the brain, alterations in precursor concentration are linearly correlated with neurotransmitter synthesis. This is much less the case with the catecholamines, which have tyrosine as precursor, while the key enzyme is subjected to influences such as end-product inhibition, which results in a much lower responsiveness to alterations in precursor concentrations. Choline, the precursor of acetylcholine is non-essential and no relation between acetylcholine synthesis and feeding behaviour seems to exist. Among the special senses, taste plays an important role in the appreciation and to a certain extent also the intake of nutrients.

The influence of taste on food intake is complex and varies greatly among species. A regulation mechanism relating taste to caloric intake on a long-term basis has not been reported, but the importance of dietary zinc upon taste perception is suggestive for a regulatory function. In these studies, it is suggested that brain concentrations of zinc vary proportionally with plasma concentrations as zinc crosses readily the blood-brain barrier and that normal central zinc levels are essential for optimal taste and smell perception. Alimentary tract factors are reported under 1.2. There is some evidence that gastric load has an important influence upon initiation and termination of feeding activities by increasing vagal nerve activity towards the ventro-medial hypothalamus. There are also indications that a circulation borne factor (e.g. a gastro-intestinal hormone) provides signals from the gastro-intestinal tract which may induce or stop feeding activity. Cholecystokinin has been suggested to have such properties, while (penta-) gastrin and secretine did not show any effects upon food intake. Signals evoked by early absorption of nutrients has been proposed as a third mechanism of gastro-intestinal tract regulation. Glucosensitive receptors in the gastro-duodenal area, in the liver and the brain do provide neuronal information resulting in altered feeding activity, restricted to the early absorptive state. Direct influence upon feeding behaviour exerted by nutrients has also been suggested for amino acids and free fatty acids. Hormonal mechanisms that may regulate feeding behaviour are reviewed in chapter 1.3. Prolonged administration of insulin causes hyperphagia while hypophagia is induced by glucagon.

The possible but more complex role of gonadal hormones and growth hormone is mentioned.

Regulatory mechanisms based upon homeostasis are extensively reviewed in chapter 1.4.

There is some evidence that environmental temperature may effect feeding behaviour. However, there is a discongruent pattern of reaction to temperature among species and whether the reaction through altered feeding is to preserve body temperature remains to be settled.

In the glucostatic theory, it is proposed that regulation of food intake is focussed upon constancy of glucose levels and availability. The lipostatic theory collects evidence for metabolic products of lipids in evoking control signals as their concentrations in the blood change. Glycerol appears more likely to do so than the other metabolites of fat. As glycerol is readily converted to glucose and vice versa, the gluco-lipostatic theory has been advanced. In this theory, it is suggested that excess of glucose is stored in adipose tissue, thus serving both glucostatic and lipostatic systems. Osmostatic mechanisms, suggesting that food intake is controlled by osmotic conditions in the body have been postulated, but these await more study. Aminostatic regulation has been hypothesized since an inverse relationship between plasma concentrations of amino acids and food intake was observed by Mellinkoff in 1956.

Especially, the amino acids which are precursors of brain neurotransmitters are discussed of which tryptophan, and to a lesser extent tyrosine and choline are good candidates for regulatory functions.

In chapter 2, these mechanisms are discussed in the light of potential abnormalities caused by cancer. There is some evidence that decreased food intake in the tumor-bearing host may be mediated via the ventromedial hypothalamus. Taste disorders in cancer are reported and may cause altered feeding behaviour but there is a lack consistency and taste alterations appear to be rather unspecific. Factors that cause anorexia originating from the alimentary tract are evident when local infiltration or extended growth of the malignant tumor prevents normal feeding. There may also be distant effects of the tumor upon the alimentary tract, but these are currently under investigation.

Tumors may produce a variety of hormones, conditions which are known as "ectopic humoral syndromes", but it seems that hormonal mechanisms are responsible for anorexia in cancer.

Potential disorders of homeostatic mechanisms are collected in chapter 2.4. There is evidence that the mechanisms for heat homeostasis is preserved but that mechanisms causing anorexia overrule thermostasis, at least in tumor-bearing rats. Decreased glucose tolerance or diabetic glucose tolerance tests are well established disorders in tumor-bearing hosts. This may be secondary to the increased gluconeogenesis in cancer. The extraordinarily high endogenous glucose production may suppress food intake according to the glucostatic theory on feeding regulation. Within the lipostatic mechanisms regulating food intake, no evidence of overt disorders due to cancer is reported. Steroids, which may act as physiological tracers for the amount of fat, apparently are not involved in cancer anorexia.

Osmotic alterations in malignant disease are reported, but these cannot account for the anorexia on the basis of osmotic regulation.

Abnormalities in aminostatic mechanisms may be involved in cancer anorexia. Disorders in amino acid metabolism in tumor-bearing animals and cancer patients have been reported. These reports are often incomplete or anecdotal, and therefore do not permit conclusions on a possible aminostatic explanation for cancer anorexia.

Other hypotheses on the mechanism of anorexia in malignant disease involve products, produced by the tumor which may affect enzyme systems, and thus institute a metabolic chaos with anorexia and cachexia as a result.

Part II of the thesis is a report of the experimental and clinical studies carried out by the author in the Surgical Physiological Laboratory and the Department of Surgery, Urology and Medicine of the Massachusetts General Hospital in Boston, Massachusetts, U.S.A.

In the studies, presented in chapters 3, 4, 5 and 6 we opted for the amino acid dependent system for the regulation of food intake because such a system links the intake of nutrients to the synthesis of brain neurotransmitters which ultimately can influence feeding behaviour as suggested from the data in the literature.

In chapter 3, a report is given on the investigation of plasma and brain amino acids in tumor bearing rats in order to obtain data on brain levels of precursors of brain neurotransmitters and how they are related to the plasma concentrations, and also to receive an impression on the impact of the malignant growth on the amino acid pattern in plasma and brain of experimental animals carrying a tumor burden. In an attempt to differentiate between tumor related changes in amino acid metabolism and the effects of malnutrition, three groups of animals were used: anorectic Walker-256 tumor-bearing animals (TB), non-tumor bearing pair-fed (PF) rats and non-tumor bearing freely feeding control animals (FF). Plasma and brain amino acid profiles of tumor-bearing rats differed from normal control rats. Some, but not all differences were not produced by malnutrition and could be tumor-related. Some of the tumor-related differences reflected metabolic changes which are generally seen in malignant diseases (e.g. increased gluconeogenesis), while other probably were more bound to specific properties of Walker-256 carcinoma (e.g. utilization of glycine and serine).

Plasma total tryptophan concentrations were low in both TB and PF group animals and therefore secondary malnutrition. Despite the low plasma total tryptophan, brain levels were significantly higher in the TB rats. This could have an effect upon brain serotonin turn-over and therefore justified subsequent experiments on the mechanism, responsible for this difference in brain tryptophan concentrations and neurotransmitter determination.

In chapter 4, the factors which determine brain tryptophan levels are investigated in the three groups of experimental animals as mentioned in chapter 3.

From the data obtained in this experimental set up, it was concluded that free tryptophan concentration in the plasma of Walker-256 carcinoma bearing rats were greatly increased secondary to raised plasma free fatty acid levels and decreased plasma albumin concentrations. In all groups, brain tryptophan levels correlated best with the ratio

$$\text{free TRP} + 0.1 \text{ bound TRP} / \Sigma \text{ NAA}$$

(NAA = plasma neutral amino acids, which are known to compete with TRP for transport across the blood-brain barrier).

Chapter 5 contains a report of a study on the impact of altered brain TRP concentrations on serotonin synthesis in tumor bearing rats.

In this study, it was concluded that brain serotonin turn-over, as measured by its principal metabolite 5 hydroxyindole acetic acid (5-HIAA), was relatively high in TB rats and low in PF rats. These conditions could be related with the state of hypophagia and potential hyperphagia in TB and PF animals respectively. Our hypothesis, that the higher TRP levels and hence serotonin turn-over may induce or contribute to tumor associated anorexia was fully formulated here.

Evidence to support the involvement of serotonergic systems in general and specially feeding behaviour and cancer anorexia was discussed in chapter 6. In this chapter, serotonin was studied more closely with respect to its functions as a putative neurotransmitter. There is enough evidence to state, that serotonin is involved in several behavioural systems. Its relationship with circadian rhythm, diurnal patterns of neuro-endocrine secretion, sleep, sexual behaviour and aggressive behaviour has at least in part been worked out. Neuro-pharmacologic and neuro-physiologic data present a fair amount of evidence to implicate serotonin in feeding behaviour. The altered serotonergic state of tumor bearing rats may cause tumor associated anorexia in these animals.

Antagonizing brain serotonin with intracisternal injections of methysergide (a specific serotonin antagonist with poor blood-brain transition) decreases the anorectic effect of malignant growth in Walker 256-tumor bearing rats. The parenteral or oral administration of serotonin antagonists to experimental rats did not show effects that allow any conclusions.

It is tempting to suggest, that in humans too, the altered serotonergic status may be responsible for tumor associated loss of appetite, since anorexia tends to respond well to oral doses of cyproheptadin in cancer patients. Cancer anorexia is briefly discussed in the light of its possible association with the "vegetative depression" of cancer patients, a condition in which altered serotonergic state might also play a role.

Much more remains to be done to elaborate the exact role of altered serotonergic activity in cancer patients. Long term studies will be needed to assess the effect of adequate serotonin blocking agents upon cancer anorexia and possibly on the hypothesized "vegetative syndrome" in cancer.

SAMENVATTING

In de inleiding wordt een kort overzicht gegeven van de problematiek veroorzaakt door de anorexie bij kanker. De oplossing van dit probleem wordt mede bemoeilijkt doordat de oorzaak van deze anorexia onbekend is. Uit de literatuur blijkt duidelijk, dat de normale fysiologie van de voedselinname nog niet geheel vaststaat, zodat een verklaring voor de anorexie als gevolg van kanker nog moeilijker te vinden is.

In dit proefschrift wordt een poging ondernomen enige duidelijkheid te brengen in de literatuur. In combinatie met uit eigen onderzoek verkregen gegevens, zal een hypothese geformuleerd worden, die ons iets verder naar de oplossing van het vraagstuk zal voeren.

In hoofdstuk 1 wordt een literatuuroverzicht gegeven van de bestaande hypothesen betreffende de mechanismen die de voedselinname reguleren. Daarbij worden de mechanismen beschreven die geconcentreerd zijn in het centraal zenuwstelsel. Hierbij speelt de hypothalamus de traditionele hoofdrol. Door verschillende auteurs worden de ventromediale hypothalamuskernen en, meer gepreciseerd, de noradrenerge bundel die deze kernen doorkruist, gezien als het 'verzadigingscentrum'. Bilaterale laesies van dit gebied veroorzaken hyperfagie.

De laterale hypothalamus speelt eveneens een belangrijke rol bij het effectueren van een evenwichtige energiebalans. Eén van de klassieke taken van de laterale hypothalamus is het fungeren als "hongercentrum" waar activiteiten in het organisme, die het innemen van voedsel tot gevolg hebben, in gang gezet worden. De laterale hypothalamus is op dit punt een faciliterend centrum en laesies ervan resulteren in afagie.

Het toedienen van elektrische of chemische stimuli aan de laterale hypothalamus daarentegen heeft doorgaans hyperfagie ten gevolge, alhoewel er contradictoire fenomenen beschreven worden en er extrahthalmische structuren zijn met dezelfde eigenschappen ten aanzien van het voedingsgedrag als de hypothalamus zelf.

Vanuit neurofysiologisch standpunt vormt de 'twee-centra'-theorie de basis voor een schat aan experimenteel onderzoek.

Door het principe van auto-stimulatie toe te passen in experimenten waarbij elektroden in verschillende hypothalamische gebieden geïmplanterd werden, ontstond een duidelijke relatie tussen voedingsgedrag en motivatie tot auto-stimulatie.

Er worden in de literatuur ook aanwijzingen gevonden voor het bestaan van catecholaminerge mechanismen die in de hypothalamus gelocaliseerd zouden zijn: een via α -receptoren functionerend "honger"-centrum en via β -receptoren verlopend "verzadigings"-centrum.

Alhoewel er enige overeenkomst lijkt te bestaan tussen fysiologisch voorkomende en adrenerg opgewekte eetstimuli, zijn er geen duidelijke verschillen in noradrenerge activiteit van neuronen in gevoede en hongerige proefdieren aangetoond.

Er wordt uitvoerig ingegaan op de rol van centrale neurotransmittoren bij de regulatie van de voedselinname. Vooral serotonine komt naar voren als neurotransmittor waarvan de aanmaak in het centrale zenuwstelsel op minutieuze wijze gekoppeld is aan de aanvoer van het precursor-aminozuur tryptofaan via de voeding.

Voor de meeste diersoorten die bestudeerd zijn, is tryptofaan een essentieel aminozuur. De concentratie ervan in het bloed is primair afhankelijk van de aanvoer van buitenaf. Bovendien blijkt de concentratie directe invloed te ondervinden van de koolhydraat- en vetinname.

Het enzym dat in de hersenen de omzetting van tryptofaan in serotonine bewerkstelligt, is onverzadigd bij fysiologische concentraties van tryptofaan in de hersenen, met als gevolg, dat veranderingen in precursorconcentraties direct weerspiegeld worden in de neurotransmittor-synthese. Voor de catecholamines geldt dit in veel mindere mate. Daar is tyrosine het precursor-aminozuur en de activiteit van het sleutel-enzym in de omzetting naar catecholamines wordt sterk beïnvloed door factoren als eindproduct-inhibitie, waardoor een geringere gevoeligheid ontstaat voor schommelingen in precursorconcentraties.

Choline, de precursor voor acetylcholine is geen essentieel aminozuur en het is niet waarschijnlijk, dat er enige relatie bestaat tussen acetylcholine synthese en eetgedrag.

De smaak- en reukzin zijn van groot belang bij de waardering van het aangeboden voedsel en tot op zekere hoogte ook voor de consumptie ervan. De in het voedsel aanwezige hoeveelheid zink kan voor de smaakzin bepalend zijn en op grond daarvan deel uitmaken van een regulatie-systeem. Studies hieromtrent hebben uitgewezen dat de concentraties van zink in de hersenen afhankelijk zijn van de concentraties ervan in het bloed, omdat zink vlot de bloed-hersenbarrière kan passeren. Ook bleek dat normale concentraties van zink in de hersenen bepalend zijn voor een optimale smaak- en reukperceptie.

Vervolgens worden de regulatiesystemen, gelocaliseerd binnen de tractus digestivus, besproken. Er bestaan aanwijzingen dat de vullingstoestand van de maag van belang is voor het beginnen en beëindigen van eetactiviteiten en dat de informatie via de nervus vagus naar de ventromediale hypothalamus gevoerd wordt. Tevens worden systemen besproken, waarbij bepaalde stoffen (bv. gastro-intestinale hormonen) via de circulatie, signalen verstrekken aan de tractus digestivus waardoor zij de eetactiviteit kunnen bepalen.

Ook een ander regulatiesysteem van de tractus digestivus waarbij in de vroege post-prandiale fase neuronale informatie wordt verstrekt aan glucosensitieve receptoren in de regio van maag en duodenum, in de lever en in de hersenen wordt aan de orde gesteld. Aminosuren en vrije vetzuren uit de voeding zouden op zichzelf al invloed kunnen uitoefenen op het eetgedrag.

Hormonaal werkende regulatie-systemen worden belicht in hoofdstuk 1.3. Geprotraheerde toediening van insuline veroorzaakt hyperfagie terwijl glucagon hypofagie geeft. De mogelijke, doch meer complexe invloed van geslachtshormonen en het groeihormoon worden ter sprake gebracht.

Aan de regulatiemechanismen die gebaseerd zijn op homeostase wordt uitgebreid aandacht besteed in het laatste hoofdstuk. Er bestaan aanwijzingen dat de omgevingstemperatuur het eetgedrag kan beïnvloeden. Er valt hierbij een sterk wisselend patroon tussen de verschillende diersoorten waar te nemen en de vraag of de verandering in eetgedrag bedoeld is om de thermostasis te dienen, moet nog beantwoord worden. De glucostatische theorie gaat ervan uit, dat de regulatie van de voedselinname geënt is op het constant houden van de bloedglucose-spiegel en de beschikbaarheid van deze glucose.

De lipostatische theorie is geënt op de mogelijkheid van het lichaam, concentratieveranderingen van bepaalde metabolieten uit de lipidenpool waar te nemen. Glycerol lijkt hiervoor eerder in aanmerking te komen dan de overige metabole produkten. Daar er een nauwe metabole relatie bestaat tussen glycerol en glucose en vice versa, wordt ook de gluco-lipostatische theorie naar voren gebracht. Deze theorie gaat ervan uit dat een surplus aan glucose opgeslagen wordt in vetweefsel en dat daarmee zowel de glucostasis als de lipostasis gediend kan worden.

Osmotische mechanismen, die de voedselinname afhankelijk stellen van post-prandiale osmotische veranderingen, worden in de literatuur slechts genoemd doch dienen nog nader bestudeerd te worden.

Aminostatische regulering van de voedselinname is gebaseerd op de waarneming van o.a. Mellinkoff in 1956, dat de voedselinname eerder correleerde met de aminozuursamenstelling van het bloed dan met de glucoseconcentratie.

In dit bestek wordt nog speciale aandacht besteed aan de aminozuren, die precursors zijn van hersenneurotransmittoren. De aminozuren tryptofaan, tyrosine en choline worden genoemd als potentiële kandidaten voor een regulerende functie.

In hoofdstuk 2 worden dezelfde mechanismen besproken maar dan in het licht van potentiële afwijkingen hierin, door kanker veroorzaakt.

Hoewel er enige aanwijzingen bestaan voor het feit, dat anorexie in kanker via de ventromediale hypothalamus kan verlopen, wordt dit toch niet waarschijnlijk geacht. De veranderde reuk- en smaakzin die bij kanker beschreven wordt, zou de voedselinname kunnen beperken maar hieromtrent bestaan weinig overtuigende feiten; bovendien zijn de smaakveranderingen specifiek en in sommige gevallen therapie-gebonden.

Dat anorexie kan ontstaan als gevolg van lokale ingroei van de maligne

tumor in de tractus digestivus is aannemelijk. Er zijn echter ook effecten op de tractus digestivus uitgaande van tumoren die er buiten gelegen zijn. Deze effecten zijn nog niet verklaard. Hoewel tumoren in staat zijn een uitgebreide scala van hormonen te produceren, lijkt het toch onwaarschijnlijk dat een hormonaal mechanisme verantwoordelijk is voor de anorexie in kanker.

Potentiële stoornissen in homeostatische regulatiesystemen komen aan de orde in het eerste deel van hoofdstuk 2. Bij het proefdier zijn aanwijzingen gevonden dat mechanismen die thermostasis bewerkstelligen, geëlimineerd kunnen worden door mechanismen die anorexie in kanker veroorzaken. Verminderde glucose-tolerantie of diabetische bloedsuikercurves worden frequent beschreven bij maligniteiten. Deze afwijkingen kunnen het gevolg zijn van een toegenomen gluconeogenese. Deze abundante endogene glucoseproductie zou, volgens de glucostatische theorie de voedselinname kunnen verminderen. Er bestaan onvoldoende aanwijzingen om te veronderstellen dat deze anorexie verklaard zou kunnen worden door verstoring van lipostatische mechanismen.

Steroïden die genoemd worden als fysiologische "tracer" voor de hoeveelheid vet, kunnen niet ingepast worden in een anorexie-mechanisme. Dit geldt tevens voor de osmotische plasmaveranderingen bij sommige maligniteiten die in de literatuur vermeld worden.

Stoornissen in aminostatische mechanismen kunnen een rol spelen in de genese van kankeranorexie.

De literatuur vermeldt afwijkingen in de aminozuurstofwisseling als gevolg van maligniteiten bij mens en dier. De gegevens hiervoor zijn vaak onvolledig en laten daarom geen duidelijke conclusies toe.

Tenslotte worden hypothesen besproken, die gebaseerd zijn op een min of meer direct anorexigeen effect van de tumor.

Het tweede deel van dit proefschrift rapporteert over het experimenteel en klinisch werk van de auteur in het Laboratorium voor Chirurgische Fysiologie en de afdelingen Heelkunde, Urologie en Interne Geneeskunde van het Massachusetts General Hospital in Boston, Massachusetts, U.S.A. In de studies, beschreven in hoofdstuk 3,4,5 en 6 wordt uitgegaan van een aminozuur-afhankelijk regulatiesysteem, omdat een dergelijk systeem de inname van nutriënten direct koppelt aan de synthese van centrale neurotransmittoren. Hierbij kunnen de neurotransmittoren op hun beurt weer het voedingsgedrag beïnvloeden, zoals uit de literatuurgegevens mocht blijken.

In hoofdstuk 3 wordt verslag gegeven van een onderzoek naar plasma en hersen-aminozuren van ratten met een maligne tumor met als doel, gegevens te verkrijgen omtrent de concentratie in de hersenen van sommige precursors van neurotransmittoren. Ook komt daarbij de vraag aan de orde hoe deze hersenconcentraties zich verhouden tot de

plasmaconcentraties. Bovendien wordt in deze studie nagegaan hoe de maligniteit het aminozuurpatroon in bloed en hersenen kan beïnvloeden in het proefdier met een maligne gezwel.

Teneinde tumor-specifieke veranderingen te kunnen scheiden van effecten die door ondervoeding teweeggebracht worden, werd gebruik gemaakt van drie groepen ratten: anorectische Walker-256 tumor dragende dieren (TB), gepaard gevoede controledieren zonder tumor (PF) en vrij gevoede controledieren, eveneens zonder tumor (FF). Er worden verschillen in aminozuurpatronen in bloed en hersenen gevonden tussen de tumor-groep en de controlegroepen.

Deze verschillen zijn voor een deel toe te schrijven aan ondervoeding als gevolg van de anorexie, de overige afwijkingen kunnen met de tumorgroei in verband gebracht worden. Met name berusten enkele afwijkingen op metabole veranderingen die bij maligniteiten in het algemeen gezien kunnen worden (bv. toegenomen gluconeogenese), terwijl ook gewezen wordt op de mogelijkheid dat enige afwijkingen in aminozuurspectra specifiek behoren bij de Walker-256 tumor.

De plasma concentraties van totaal-tryptofaan zijn laag in zowel de TB als de PF groep en konden daarom toegeschreven worden aan ondervoeding. Ondanks deze lage plasmaconcentraties blijkt de tryptofaanconcentratie in de hersenen significant verhoogd te zijn in TB-ratten. Dit kan, zoals gebleken is uit de literatuurgegevens, een verandering in de centrale serotonine turn-over teweegbrengen, die past in een constructie waarmee de anorexie in deze dieren verklaard zou kunnen worden. Daarom werden meer experimenten uitgevoerd om dit fenomeen van inadekwaat verhoogde hersen-tryptofaanspiegels in TB ratten en de consequenties voor de synthese van serotonine nader te kunnen bestuderen.

In de literatuur bestaat onenigheid omtrent de factoren die de hersenconcentratie van tryptofaan bepalen.

In hoofdstuk 4 worden deze factoren in het rattenmodel onderzocht.

Uit dit onderzoek blijkt dat de concentratie vrij-tryptofaan in ratten met een Walker-256 tumor sterk toegenomen is. Dit is het gevolg van sterk verhoogde plasmaspiegels voor vrije vetzuren en, hierop gesuperponeerd, een daling van de albumineconcentratie. De beste correlatie met hersen-tryptofaan concentraties werd gevonden in de ratio:

vrij-TRP + 0.1 gebonden-TRP

Σ NAZ

(NAZ = plasma neutrale aminozuren, die met TRP competitie aangaan voor transport door de bloed-hersenbarrière heen).

In hoofdstuk 5 wordt onze hypothese geformuleerd, dat als gevolg van een inadekwaat hoge tryptofaanconcentratie in de hersenen van de ratten met een tumor en de daarbij horende toegenomen serotonine turn-over, de hypofagie van deze dieren verklaard zou kunnen worden. In dit verband wordt het effect van gewijzigde TRP-concentratie op de centrale serotonine turn-over beschreven.

Uit de experimenten blijkt dat de serotonine turn-over, gemeten aan de hersenconcentratie van diens belangrijkste metaboliet het 5-hydroxy-indolyl-aceto-azijnzuur (5-HIAA) relatief hoog was in de TB-ratten en laag in de PF-groep. Zoals in de literatuur wordt vermeld past dit bij hypofagie (groep TB-ratten) en potentiële hyperfagie (honger) in groep PF.

In hoofdstuk 6 worden voor de gestelde hypothese mede vanuit de literatuur aanvullende argumenten gezocht.

Er is in de literatuur voldoende bewijs geleverd voor het feit, dat serotonine betrokken is bij verschillende gedragspatronen. Het verband, dat bestaat met het dag-nacht ritme, het diurnale patroon van neuro-endocriene secretie, slaap, sexueel en aggressief gedrag is reeds voor een belangrijk deel vast komen te staan.

Recente gegevens uit neurofarmacologische en neurofysiologische studies leveren eveneens voldoende bewijs, dat serotonine betrokken is bij het eetgedrag. De veranderde centrale serotoninerge status van de tumordragende ratten zou hun anorexie kunnen verklaren. Het intracisternaal injecteren met methysergide (een specifieke serotonine-antagonist met slechte penetratie van de bloed-hersensbarrière) vermindert de anorexie bij de dieren met een tumor. De effecten van parenterale en enterale toediening van serotonine antagonisten aan proefdieren lieten echter geen conclusie toe. Bij anorectische kankerpatienten werden dezelfde plasma waarden voor vrij en gebonden tryptofaan, vrije vetzuren en albumine gevonden als in het proefdiermodel.

Tevens worden in de literatuur bij kankerpatienten met gebrekkige eetlust gunstige resultaten gemeld met cyproheptadine (eveneens een serotonine antagonist).

Er wordt een korte beschouwing gewijd aan de associatie van kanker-anorexie met de "vegetatieve depressie" van kankerpatienten, waarbij de veranderde serotoninerge status als mede-oorzaak ter discussie gesteld wordt. Gecontroleerde prospectieve studies zullen nodig zijn om het effect van het op adequate wijze blokkeren van serotonine in de hersenen op kanker-anorexie en mogelijk ook op het zogenaamde vegetatief depressieve syndroom van de cachectische kankerpatient, te doorgronden. Hier ligt nog een onderzoeksgebied braak.