

# Serotonin and integrated brain-gut function in irritable bowel syndrome

Citation for published version (APA):

Kilkens, T. O. C. (2007). *Serotonin and integrated brain-gut function in irritable bowel syndrome*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20071207tk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2007

## DOI:

[10.26481/dis.20071207tk](https://doi.org/10.26481/dis.20071207tk)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Summary

## Summary

The irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder (FGID) characterized by lower gastrointestinal (GI) tract symptoms that are conventionally not explained by structural abnormalities, infection, or metabolic changes. Although the pathophysiology of IBS is incompletely understood, IBS is now generally considered as a disorder primarily involving the brain-gut axis i.e. the bidirectional communication pathways connecting the enteric nervous system (ENS), the central nervous system (CNS), the autonomic nervous system (ANS), neuroendocrine centres, and the immune system, respectively. Serotonin is a biogenic amine that functions as a neurotransmitter and paracrine signalling molecule. Serotonin (5-HT) is regarded as one of the key denominators involved in brain-gut interactions and signalling. The involvement of serotonin in brain-gut signalling as part of diarrhoea-predominant (d)-IBS pathophysiology was examined by application of a new research paradigm.

Chapter 1 is a general introduction to this thesis; it describes the (patho)physiological background of IBS, the brain-gut concept and the hypothesized pivotal role of serotonin in brain-gut signalling. In addition, the general aim and the outline of this thesis are presented.

Chapter 2 provides a framework for a new research paradigm to investigate brain-gut function and the potential role for serotonin in brain-gut signalling. We specifically focus on the assessment of integrated brain-gut function and serotonergic modulation techniques including the acute tryptophan depletion (ATD) method and the citalopram (SSRI) challenge test in healthy subjects in general and in d-IBS patients in particular. This paradigm includes several available biomarkers of brain-gut function including biomarkers at "end-organ" level i.e. at brain and gut level and mediators of brain-gut signalling including autonomic nervous system, intermediary metabolism, neuroendocrine-immune, and serotonergic systems, respectively. Serotonergic modulation of the brain-gut axis by these interventions and subsequent assessment of integrated brain-gut function offers the possibility to gain further insight into the role of serotonergic regulation and brain-gut function in functional gastrointestinal disorders. We concluded that the multi-component nature of IBS pathophysiology should be taken into consideration in order to achieve breakthroughs in pharmacological and nutritional interventions in IBS.

In order to elucidate potential differential effects of 5-HT modulation on IBS symptom generation Chapter 3 describes a standardized qualitative analysis of studies investigating the influence of 5-HT modulators on both gastrointestinal

and psychiatric symptoms in IBS. Eleven studies fulfilled the entry criteria of which six scored above 55 points (an adequate quality of the paper). An association between gastroenterological and psychiatric changes was present in five of these six studies. We concluded that the results support the role of serotonin in the association between gastroenterological and psychiatric symptoms in IBS.

Irritable bowel syndrome is characterized by a high co-occurrence of affective dysregulation. Affective disorders have been associated with specific aberrations in intermediary metabolism characterized by alterations of the profiles of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in plasma phospholipids and serum cholesterol. If metabolic aberrations occur in IBS and if these aberrations show a high similarity with those that are present in patients with affective disorders, this would support the existence of shared pathophysiological routes. In Chapter 4 a case-control study is presented on the fatty acid profile of plasma phospholipids and cholesterol in association with affective dysregulation in 23 d-IBS patients and 23 healthy matched controls. As expected, the level of affective dysregulation was higher in IBS compared with controls. PUFA and cholesterol profile did not differ significantly between subject groups. However, PUFA and cholesterol profiles were significantly associated with the level of affective dysregulation. Hence, we concluded that these results warrant further studies regarding the role of PUFA and cholesterol status as a pathophysiological denominator or biomarker in the co-occurrence of affective dysregulation and functional gastrointestinal disorders.

Chapter 5 describes the results of the first application of our new research paradigm and shows the effects of lowered serotonergic activity using the ATD method on visceral urge and pain perception during rectal distensions using a barostat procedure, on affective memory performance, and mood in fourteen d-IBS patients and fourteen matched controls. ATD was associated with significantly increased urge scores, specifically in the lower pressure range, and overall increased pain scores. ATD induced a significant shift in affective memory bias towards preferential loss of positive material but no significant changes in mood appeared. ATD did not differentially affect the patient and control group. We concluded that acute serotonergic modulation by ATD affects visceral perception as well as cognition in d-IBS patients and controls.

Chapter 6 describes the effect of ATD on cortical activation during painful and non-painful rectal distension in twelve healthy females. This study was performed according to a placebo-controlled study design. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) sessions were performed using block-related rectal barostat stimuli, interleaved with rest intervals. Painful rectal distension resulted



in activation of the right insula and the right inferior frontal cortex, whereas non-painful distension resulted in activation of the right insula, the right anterior cingulate cortex (ACC) and the right inferior and left orbitofrontal cortex. During ATD painful distension induced more activation in the left ACC, the left superior frontal cortex and right insula and putamen and non-painful distension resulted in more activation of the left putamen. We concluded that ATD leads to a shift from primary visceral pain perception towards a more affective or emotional experience of the visceral pain sensation.

The effects of an acutely increased serotonergic activity, using a 20 mg intravenous citalopram challenge test (selective serotonin reuptake inhibitor), on visceral perception in response to rectal distensions, affective memory performance, mood, and neuroendocrine response (adrenocorticotrophic hormone, cortisol, prolactin) in fourteen d-IBS patients and fourteen matched controls are described in Chapter 7. Visceral perception did not significantly differ between the citalopram and placebo condition. However, citalopram administration improved affective memory performance because of a bias towards positive material without significant changes in mood. Citalopram significantly increased plasma serotonin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels compared with placebo. Citalopram did not differentially affect the patient and control group. We concluded that acutely increased serotonergic activity influences neuroendocrine responses and cognition in d-IBS patients and controls without a significant effect on visceral perception.

In Chapter 8 differences in rectal compliance (pressure-volume relationship) and its relationship to biochemical parameters of serotonergic metabolism (platelet poor plasma 5-hydroxytryptamine (ppp 5-HT), its metabolite 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA), 5-HT turnover (5-HIAA:5-HT), platelet 5-HT, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (salivary cortisol) and immune activation (serum levels of the proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$ ), respectively, in 22 patients with d-IBS and 22 healthy controls were assessed. The d-IBS patients showed significantly increased ppp 5-HT levels, decreased 5-HIAA levels, decreased 5-HT turnover and reduced rectal compliance compared to controls. The levels of ppp 5-HT, cortisol and TNF- $\alpha$  correlated significantly with reduced rectal compliance. We concluded that reduced rectal compliance in d-IBS is significantly related to alterations in neurohormonal and immune signalling.

In Chapter 9, the results of our studies are interpreted and discussed by addressing i) to what extent our results support the general concept of serotonergic involvement in brain-gut signalling with regard to IBS pathophysiology and ii) to what extent the results are applicable and constitute

valid foundations for IBS research, clinical practice and therapy and iii) which recommendations can be made regarding future IBS research. Overall, this thesis supports the involvement of 5-HT in brain-gut responses. The brain-gut axis is a complex matter and a transdisciplinary approach is pivotal for the future to adequately understand the role of serotonin in brain-gut signalling and to integrate the various domains of the brain-gut axis in functional gastrointestinal research and treatment.

Samenvatting

## Samenvatting

Het prikkelbare darm syndroom (PDS) is een veel voorkomende functionele maag-darmaandoening (FGID) die wordt gekarakteriseerd door klachten van de lage tractus digestivus die niet kunnen worden verklaard door structurele afwijkingen, infecties of metabole afwijkingen. Hoewel de pathofysiologie van PDS maar ten dele is opgehelderd, wordt PDS tegenwoordig beschouwd als een aandoening van de hersen-darm as. Deze as verbindt het maagdarm-zenuwstelsel, het centraal zenuwstelsel, het autonome zenuwstelsel, de neuro-endocriene centra en het immuunsysteem. Serotonine (5-HT) wordt beschouwd als een van de voornaamste neurotransmitters die de hersen-darm as reguleert. De rol van serotonine in de hersen-darm interactie en regulatie bij diarree-predominante (d)-PDS en gezonde personen werd onderzocht met een nieuw onderzoeks-paradigma.

**Hoofdstuk 1** is een algemene introductie van dit proefschrift waarin de (patho)fysiologische achtergronden van PDS, het concept van de hersen-darm interactie en de veronderstelde cruciale rol van serotonine in de hersen-darm as worden beschreven. Verder wordt de hoofddoelstelling en een kort overzicht van dit proefschrift gepresenteerd.

**Hoofdstuk 2** toont een raamwerk van een nieuw onderzoeksparadigma om de hersen-darm functie en de potentiële rol van serotonine in hersen-darm interactie te onderzoeken. De specifieke focus ligt op het meten van geïntegreerde hersen-darm functie en serotonerge modulatie technieken, te weten de acute tryptofaan depletie methode (ATD) en de citalopram challenge test bij gezonde vrijwilligers in het algemeen en bij mensen met PDS in het bijzonder. Er werd gekeken naar biomarkers van hersen-darm functie op “eind-organ” nivo (hersenen en darm) en tevens naar mediators van hersen-darm signalering die betrekking hebben op het autonoom zenuwstelsel, het intermediair metabolisme en het neuroendocrien-immuun- en serotonerge systeem. Serotonerge modulatie van de hersen-darm as met behulp van deze interventies en het meten van geïntegreerde hersen-darm functie leidt tot meer inzicht in functionele maag-darm aandoeningen. We concludeerden dat we rekening moeten houden met het multifactoriële aspect van de pathofysiologie van PDS om doorbraken te realiseren in de behandeling van PDS.

Om de potentiële differentiële effecten van 5-HT modulatie op het ontstaan van klachten bij PDS te verhelderen wordt in **Hoofdstuk 3** een kwalitatieve analyse van studies gepresenteerd die de invloed van 5-HT modulators op zowel gastrointestinale als psychiatrische klachten beschrijft bij PDS. Elf studies voldeden aan de inclusie criteria waarvan er zes een score behaalden hoger



dan 55 punten (hetgeen een voldoende kwaliteit van het artikel aangeeft). Een verband tussen verandering van gastroenterologische en psychiatrische klachten was aanwezig bij vijf van deze zes studies. We concludeerden dat de resultaten de rol van serotonine bij gastroenterologische en psychiatrische klachten bij PDS ondersteunen.

PDS wordt gekarakteriseerd door een hoge co-morbiditeit met affectieve dysregulatie. Deze stemmingsstoornissen zijn geassocieerd met specifieke afwijkingen in het intermediair metabolisme. Het wordt gekenmerkt door veranderingen in het profiel van meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFAs) in plasma fosfolipiden alsook serum cholesterol. Indien metabole afwijkingen aanwezig zijn bij PDS die lijken op de afwijkingen bij patiënten met stemmingsstoornissen dan zou dit het bestaan van gezamenlijke pathofysiologische routes ondersteunen. In Hoofdstuk 4 wordt een patiënt-controle studie beschreven die het verband tussen het vetzuurprofiel van plasma fosfolipiden en cholesterol en de aanwezigheid van affectieve dysregulatie in 23 d-PDS patiënten en 23 gezonde gematchte controle personen onderzocht. Zoals verwacht was de mate van affectieve dysregulatie bij patiënten met PDS hoger dan die van gezonde controles. Het PUFA en cholesterol profiel verschilde niet significant tussen de patiënten en de controle groep. Echter, het PUFA en cholesterol profiel was significant geassocieerd met de mate van affectieve dysregulatie. Deze resultaten rechtvaardigen verder onderzoek naar de rol van PUFA en cholesterol status als een pathofysiologisch kenmerk van het samen optreden van affectieve dysregulatie en functionele maag-darm aandoeningen.

In **Hoofdstuk 5** worden resultaten van ons nieuwe onderzoeksparadigma beschreven. Dit betreft de effecten van een verlaagde serotonerge activiteit middels de acute tryptofaan depletie techniek (ATD) op aandrang en pijn (viscerale) perceptie tijdens het opblazen van een ballon in de endeldarm (rectale distensies) met behulp van een barostat procedure op (affectieve) geheugen prestatie en stemming bij veertien d-PDS patiënten en veertien gematchte controle personen. Het toepassen van ATD ging gepaard met significant verhoogde aandrang scores specifiek bij lage distensie drukken en algemeen verhoogde pijnperceptie. ATD ging gepaard met een verslechtering van het geheugen, die specifiek was voor woorden met een positieve betekenis. ATD had geen significant effect op de stemming en de effecten van ATD verschilden niet tussen de patiënt- en de controle groep. We concludeerden dat acute serotonerge modulatie met behulp van ATD zowel de viscerale perceptie als cognitie beïnvloedt.

In **Hoofdstuk 6** worden de effecten van ATD op corticale activatie tijdens pijnlijke en niet-pijnlijke rectale distensies beschreven bij twaalf gezonde vrouwelijke personen in een placebo-gecontroleerde studie. Functionele magnetische resonantie-imaging (fMRI) metingen werden uitgevoerd tijdens blok-gerelateerde barostat stimuli met intervallen van rust. Pijnlijke rectale distensies veroorzaakten activatie van de rechter insula en de rechter inferieure frontale cortex en niet-pijnlijke distensies resulteerden in activatie van de rechter insula en de rechter anterieure cingulate cortex (ACC) en de rechter inferieure en linker orbitofrontale cortex. Tijdens ATD induceerden pijnlijke distensies meer activatie van de linker ACC, de linker superieure frontale cortex, de rechter insula en het putamen en niet-pijnlijke distensies resulteerden in meer activatie van het linker putamen. We concludeerden dat ATD een verschuiving veroorzaakt van primaire viscerale pijnperceptie naar een meer affectieve of emotionele ervaring van de viscerale pijn.

De effecten van een acuut verhoogde serotonerge activiteit middels de 20 mg i.v. citalopram (selectieve serotonine heropname remmer) challenge test op viscerale perceptie tijdens rectale distensies, affectieve geheugen functie, stemming en neuro-endocriene respons (adrenocorticotroop hormoon, cortisol en prolactine) in veertien d-PDS patiënten en veertien gezonde gematchte controle proefpersonen worden beschreven in Hoofdstuk 7. De viscerale perceptie verschilde niet significant tussen de placebo en citalopram conditie. Echter, citalopram verbeterde de affectieve geheugenprestatie met een bias voor woorden met een positieve betekenis zonder dat er sprake was van een effect op de stemming. Citalopram verhoogde significant de plasma serotonine, adrenocorticotroop hormoon en cortisol waarden t.o.v. placebo. De effecten van citalopram verschilden niet tussen de patiënten en de controle groep. We concludeerden dat acuut verhoogde serotonerge activiteit de neuroendocriene respons en cognitie beïnvloedt bij d-PDS patiënten en gezonde controles zonder dat het een effect heeft op de viscerale perceptie.

In Hoofdstuk 8 worden verschillen in rectale compliantie (druk-volume relatie) en de relatie met biochemische parameters van het serotonerge metabolisme (bloedplaatjesarm plasma 5-hydroxytryptamine (ppp 5-HT), de metaboliet 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA), 5-HT turnover (5-HIAA:5-HT), plaatjes 5-HT), van de HPA as (cortisol in speeksel) en van immunactivatie (serum waarden van de proinflammatoire cytokine TNF- $\alpha$ ) bepaald in 22 patiënten met d-PDS en 22 gezonde controle personen. De d-PDS patiënten hadden significant verhoogde ppp 5-HT waarden, verlaagde 5-HIAA waarden, een verlaagde 5-HT turnover en verlaagde rectale compliantie vergeleken met controles. De waarden van ppp 5-HT, cortisol en TNF- $\alpha$  hadden een significant verband met verlaagde rectale compliantie. We concludeerden dat verlaagde

rectale compliantie in d-PDS significant is gerelateerd aan veranderingen in neurohormonale en immuun signalering.

In **Hoofdstuk 9** worden de resultaten van onze studies geïnterpreteerd en bediscussieerd door het volgende aan de orde te stellen:

i) in hoeverre ondersteunen onze resultaten serotonerge betrokkenheid in hersen-darm signalering met betrekking tot de pathofysiologie van PDS, ii) in hoeverre deze resultaten toepasbaar zijn en een valide basis vormen voor PDS onderzoek, de klinische praktijk en behandeling en iii) welke aanbevelingen kunnen worden gemaakt met betrekking tot toekomstig PDS onderzoek.

De resultaten van dit proefschrift ondersteunen de serotonerge betrokkenheid van 5-HT in de hersen-darm as. De hersen-darm as is een complex concept en een transdisciplinaire benadering is cruciaal om in de toekomst de rol van serotonine beter te kunnen begrijpen en om de diverse domeinen van de hersen-darm as te kunnen integreren in het onderzoek bij en behandeling van functionele maag-darm aandoeningen.