

Serotonin and Parkinson

Citation for published version (APA):

Scholtissen, B. (2005). *Serotonin and Parkinson*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.20051102bs>

Document status and date:

Published: 01/01/2005

DOI:

[10.26481/dis.20051102bs](https://doi.org/10.26481/dis.20051102bs)

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

Parkinson's disease (PD) is one of the most prevalent neuropsychiatric diseases. PD has long been considered a pure motor disease, with degeneration of dopaminergic fibers as its main cause. Only recently, it has been recognized that more neurotransmitter systems are involved in the pathophysiology of PD, among which the serotonergic system. The experiments described in this thesis focus on the role of serotonin in PD. In the first part of this thesis preclinical investigations into the role of serotonin in PD are described. The second part focuses on clinical investigations of this topic.

In *chapter 2* we reviewed available literature focusing on functional interventions of the serotonergic neurotransmitter system in PD. Results from both animal research and human research were discussed. It was found that data from both fields of research yielded contrary results. Animal models seem to support the hypothesis stating that a reduced serotonin level forms a compensation for the reduced dopamine level, while studies in humans do not appear to support this hypothesis.

In spite of this disparity, it remains important to combine preclinical and clinical research in order to gain more knowledge about basic mechanisms and interactions between neurotransmitter systems and develop a possible cure for PD. The disparity between both fields of research has to be taken into account when combining findings from clinical and preclinical research, since a one on one comparison remains unfeasible.

In *chapter 3* we used an animal model for PD, the partial bilateral striatal 6-hydroxydopamine (6-OHDA) model. This model was used in rats, which were behaviorally tested. Moreover, the effects of different serotonergic and dopaminergic substances on the motor behavior of these rats were investigated. Results showed that serotonin and dopamine appear to be agonistically linked to each other in both 6-OHDA lesioned animals as well as in control animals. Furthermore, we observed a behavioral recovery of function at approximately 12 weeks post lesion. This behavioral recovery implies that when using this model, a specific time frame (i.e. the first two months post lesion) has

to be taken into account for behavioral testing, and that the 6-OHDA model loses its usefulness for investigating PD symptoms after this period.

In *chapter 4* we described that the recovery which was observed during behavioral testing of the animals in *chapter 3* was paralleled by an anatomical recovery of the 6-OHDA lesioned Caudate Putamen complex (CPu, corresponding to the striatum in humans). This was visualized by tyrosine hydroxylase (TH) staining of the lesioned striatal area. This observation once more stresses the importance of the time frame which has to be taken into account when using the 6-OHDA lesion model.

The results of the Acute Tryptophan Depletion (ATD) experiment (the first part of two complementary experiments) were discussed in *chapters 5 & 6*. In *chapter 5* the effects of ATD on aspects of motor functioning and cognition were discussed. Results showed that acutely lowering serotonergic availability in PD patients and control subjects did not have differential effects in both groups. Although acutely lowering serotonergic availability did have a positive effect on reaction time responding (in both patients and controls), this effect was not considered to be clinically relevant.

In *chapter 6* we tested the serotonergic hypothesis for depression in PD using an experimental approach. This hypothesis states that the reduction of serotonin is a compensation mechanism for the degeneration of the dopaminergic system. Results indicated that acutely intervening with serotonergic availability by means of ATD had no specific effects on mood state and cortisol response. The findings of this experimental approach provide no evidence to support the serotonergic hypothesis for depression in PD, and open the way for alternative hypotheses.

Chapter 7 described the results of the second part of the clinical experiments. In the present experiment, we acutely challenged the serotonergic system in a specific and aspecific manner, using a 5-HT_{1A} agonist and a SSRI. Results indicated that receptor specific and aspecific challenge of the serotonergic neurotransmitter system had comparable effects in both PD patients and control subjects. Furthermore, an impairment in performance after challenging the serotonergic system was visible in the tasks measuring reaction time responding. These observations are complementary to the results of the ATD experiment described in *chapter 3*.

In *chapter 8* we described results of a newly developed task, the Manual Tracking Task for Tremor Assessment (MTT-TA). We attempted to develop a task which could easily be used in both a clinical and experimental setting providing clinicians and researchers with information about the ability of PD patients to perform simple manual tracking

movements and detect the severity of a possible tremor. This new task was part of the test battery of both the ATD and the challenge study, described in *chapters 5, 6, and 7*. Results described in *chapter 8* described the effects of ATD on performance of the MTT-TA. Results showed that ATD had a beneficial effect on the execution of simple manual tracking movement. This implies that the MTT-TA is sensitive to medication induced changes in performance. We did not observe any baseline differences in performance on the MTT-TA between PD patients and control subjects, which may reflect a limited discriminant validity. Another possible explanation for the absence of the baseline difference between patients and control subjects might be that the severity of the disease of the patients was not large enough. This, however, does not mean that the task should not be used in further experiments. In its present form, the MTT-TA can be of use in monitoring therapeutic effects, but may be less suited as a diagnostic instrument. Slight alterations of the task may also improve its discriminant validity. Validation of the MTT-TA with respect to other methods for assessing aspects of movement and tremor in PD patients has yet to be performed.

In *chapter 9* all results presented in this thesis were brought together and discussed. Results showed that findings from preclinical and clinical research are not always in agreement with each other. Furthermore, serotonin still appears to be functioning in an adequate way in patients with mild PD, and no evidence in support of the serotonergic hypothesis for depression in PD was found. Methodological issues and clinical implications are discussed, and recommendations for future research are given.

Samenvatting

De ziekte van Parkinson (PD) is een van de meest prevalentie neuropsychiatrische ziektebeelden. Lange tijd werd PD gezien als een 'pure' motorische aandoening, met de degeneratie van dopaminerge vezelbanen als de voornaamste oorzaak. Recentelijk is duidelijk geworden dat meerdere neurotransmittersystemen betrokken zijn bij de pathofysiologie van PD. Een van deze andere betrokken neurotransmittersystemen is het serotonerge systeem. De experimenten die in deze thesis beschreven zijn richten zich op de rol van serotonine in PD. In het eerste gedeelte van deze thesis wordt aandacht geschonken aan twee preklinische experimenten naar de rol van serotonine in PD. Het tweede gedeelte van deze thesis richt zich op de klinische experimenten die deel uitmaken van dit promotietraject.

In *hoofdstuk 2* werd de bestaande literatuur omtrent functionele interventies van het serotonerge neurotransmitter systeem beschreven. Resultaten uit zowel dierexperimenteel (preklinisch) alsook klinisch onderzoek worden besproken. Er werd gevonden dat data uit beide onderzoeksvelden tegengestelde resultaten oplevert. Resultaten uit dierexperimenteel onderzoek lijken de hypothese te ondersteunen die stelt dat een reductie in serotonerge niveaus een compensatie mechanisme vormt voor de afgenomen dopaminerge niveaus. Klinische studies lijken deze hypothese niet te ondersteunen. Ondanks deze discrepantie blijft het belangrijk preklinisch en klinisch onderzoek te combineren. Op deze manier kan meer kennis verworven worden over basale mechanismen en interacties tussen verschillende neurotransmitter systemen, hetgeen kan leiden tot een betere behandeling van, en mogelijke genezing voor PD. De discrepantie tussen beide onderzoeksgebieden moet echter wel in acht genomen worden wanneer resultaten van klinisch en preklinisch onderzoek gecombineerd worden. Een 'een op een' vergelijking blijft moeilijk, zonet onmogelijk.

In *hoofdstuk 3* werd gebruik gemaakt van een diermodel voor PD, het zogenaamde 'partial bilateral striatal 6-hydroxydopamine (6-OHDA) model'. In dit model werd gebruik gemaakt van ratten als proefdier. Deze dieren werden gedragsmatig getest. Ver-

der werden de effecten van verschillende serotonerge en dopaminerge stoffen op het motorisch gedrag van de dieren getest. De resultaten van dit onderzoek lieten zien dat serotonine en dopamine agonistisch aan elkaar gelinkt te zijn in zowel de 6-OHDA ge-
leedeerde dieren alsook in de controle dieren. Verder werd herstel in het gedrag van de dieren geobserveerd 12 weken nadat de operaties uitgevoerd waren. Dit herstel van functie geeft aan dat wanneer dit model gebruikt wordt, men rekening dient te houden met de specifieke periode (2 maanden na operatie) waarbinnen het model een goede representatie van de PD-symptomen representeert. Na deze periode verliest het model zijn bruikbaarheid om PD-symptomen te onderzoeken.

In *hoofdstuk 4* werd het in *hoofdstuk 3* beschreven herstel van functie verder onderbouwd door de observatie van de aanwezigheid van anatomisch herstel van het Caudate Putamen complex (het CPU, striatum bij de mens). Dit werd gevisualiseerd door de microscopische bestudering van tyrosine hydroxylase (TH) gekleurde coupes van het geleedeerde striatale gebied. Deze observatie benadrukt eens te meer het belang van het in acht nemen van de specifieke tijdsperiode wanneer gebruik wordt gemaakt van het eerder beschreven 6-OHDA model voor PD.

De resultaten van het Acute Tryptofaan Depletie (ATD) onderzoek (het eerste deel van twee complementaire experimenten) werden bediscussieerd in *hoofdstukken 5 & 6*. In *hoofdstuk 5* werden de effecten van ATD op aspecten van motorisch functioneren en cognitief functioneren onderzocht. Resultaten lieten zien dat het acuut verlagen van serotonerge beschikbaarheid in PD patiënten en gezonde controle personen dezelfde effecten had in beide groepen. Alhoewel het acuut verlagen van serotonine niveaus een positief effect had op de prestatie op reactietijdtaken (zowel in patiënten als in controles), werd dit effect niet als klinisch relevant beschouwd.

In *hoofdstuk 6* werd de serotonerge hypothese voor depressie bij PD met behulp van een experimentele benadering getest. Deze hypothese stelt dat de afname van serotonine bij PD patiënten een compenserend mechanisme is voor de aanwezige degeneratie van het dopaminerge systeem. Het acuut verlagen van serotonerge activiteit, door middel van de ATD methode, had geen specifieke effecten met betrekking tot stemming en cortisolactiviteit. De bevindingen van deze experimentele aanpak bieden geen bewijs voor de serotonerge hypothese voor depressie bij PD. Deze bevindingen openen wel de weg voor het experimenteel onderzoeken van alternatieve hypothesen.

Hoofdstuk 7 beschreef de resultaten van het tweede deel van de klinische experimenten. Hier werd het serotonerge systeem op een specifieke en aspecifieke manier, met behulp van een 5-HT_{1a} agonist en een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI)

gestimuleerd. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat specifieke en aspecifieke stimulatie van het serotonerge neurotransmittersysteem vergelijkbare effecten hadden in zowel PD patiënten als controles. Verder bleek dat de serotonerge stimulatie een negatief effect had op de prestatie op reactietijd taken. Deze observatie is tegengesteld aan de resultaten van de ATD interventie methode beschreven in *hoofdstuk 3*.

In *hoofdstuk 8* werden de resultaten van een nieuwe taak, de Manual Tracking Task for Tremor Assessment (MTT-TA) beschreven. Deze taak werd ontwikkeld om op een makkelijke manier in zowel een klinische als een experimentele setting informatie te verschaffen over de mate waarin PD-patiënten gestoord zijn in het maken van zogenaamde 'simple manual tracking movements'. Tevens was het de bedoeling met de MTT-TA een objectieve indruk te krijgen van de aanwezigheid en mogelijke ernst van een tremor. Deze nieuwe taak maakte deel uit van de testbatterij die gebruikt werd in de ATD en challenge studies, beschreven in *hoofdstukken 5, 6, en 7*. De resultaten in *hoofdstuk 8* beschrijven de effecten van ATD op de prestatie van PD-patiënten en controles op de MTT-TA. ATD had een positief effect op de uitvoering van 'simple manual tracking movements'. Dit betekent dat de MTT-TA gevoelig is voor, door farmacologische interventies geïnduceerde, veranderingen in de prestatie op deze taak. Er werden geen verschillen tussen de patiënten en de controles waargenomen op de baselinemeting. Dit weerspiegelt mogelijk een beperkte discriminerende validiteit. Een andere mogelijke verklaring voor de afwezigheid van een baselineverschil tussen beide groepen ligt mogelijk in het feit dat de meeste geïnccludeerde patiënten een milde vorm van de ziekte van Parkinson hadden, wat inhoudt dat de motorische symptomen nog niet zeer ernstig waren. Dit betekent echter niet dat de MTT-TA niet meer gebruikt dient te worden in volgende experimenten. In zijn huidige vorm is de MTT-TA geschikt voor het volgen van therapeutische effecten, maar is niet geschikt als diagnostisch instrument. Kleine veranderingen in de taak kunnen resulteren in een verbeterde discriminerende validiteit. Validatie van de MTT-TA ten opzichte van andere tests voor het meten van bewegingen en tremor moet nog plaatsvinden.

In *hoofdstuk 9* werden alle in deze thesis gepresenteerde resultaten samengebracht en bediscussieerd. Bevindingen uit preklinisch en klinisch onderzoek bleken niet altijd in overeenstemming met elkaar te zijn. Verder functioneert het serotonerge systeem in de geteste PD-patiënten nog adequaat. Er werd geen bewijs gevonden voor de serotonerge hypothese voor depressie bij Parkinson. Methodologische zaken en klinische implicaties worden besproken, en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek worden gegeven.