

Out of balance : serotonergic studies in affective disorders

Citation for published version (APA):

Klaassen, T. (2002). *Out of balance : serotonergic studies in affective disorders*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2002

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.

Samenvatting

In dit proefschrift worden een achttal studies beschreven waarin de relatie tussen affectieve stoornissen en stoornissen in de serotoninehuishouding nader wordt onderzocht. Serotonine is een neurotransmitter waarvan wordt verondersteld dat deze zijn functie inadequaat uitoefent in angststoornissen en depressie.

In een korte **introdunctie** worden de gebruikte onderzoeksmethoden uitgelegd. In deel I worden een zevental experimenten beschreven waarin de tryptofaan (TRP) depletie methode gebruikt is. Met deze methode wordt via de inname van een aminozuurmengsel kunstmatig een tekort aan (TRP) en (als gevolg daarvan) aan serotonine in de hersenen geïnduceerd. Er wordt gekeken naar de emotionele en cognitieve effecten van deze interventie. In deel 2 worden een tweetal experimenten beschreven waarin de gevoeligheid van serotoninereceptoren wordt gemeten. Hiervoor worden twee stoffen (metachlorophenylpiperazine en ipsapirone) toegediend die aan serotoninereceptoren aanhechten. Vervolgens wordt gekeken hoe de hormonale, emotionele en cognitieve responsen hierop zijn in patiënten en proefpersonen. Aan de hand hiervan kan een uitspraak worden gedaan over de gevoeligheid van specifieke serotoninereceptoren.

Deel I: Inhibitie van het 5-HT systeem

In **hoofdstuk 1** wordt ingegaan op de specificiteit van de TRP depletie methode. In een groep gezonde proefpersonen werd niet alleen de effecten van TRP depletie onderzocht, maar ook die van lysine depletie. Zowel TRP als lysine, beiden essentiële aminozuren, beïnvloeden het eiwitmetabolisme, met dat verschil dat er bij TRP depletie wel een serotoninetekort ontstaat en bij lysine depletie niet. Na TRP depletie werd een significante daling van de stemming en verslechtering van het geheugen ten opzichte van placebo gevonden, die niet werd geconstateerd na lysine depletie. Er werd geconcludeerd dat de effecten van TRP depletie niet het gevolg zijn van een verstoord eiwitmetabolisme maar direct samenhangen met de verminderde serotonineproductie.

In **hoofdstuk 2** wordt een experiment beschreven waarin als hypothese werd verondersteld dat een positieve familieanamnese voor depressie samenhangt met een grotere kwetsbaarheid voor verstoringen van de serotoninehuishouding en derhalve worden grotere effecten van TRP depletie verwacht. Er werd daarbij gepoogd gedurende 24 uur tryptofaanspiegels laag te houden, teneinde daarmee de effecten ervan zo groot mogelijk te maken. Dit bleek echter niet geheel te lukken. Tijdens de slaap werden de plasma TRP spiegels door het lichaam weer zodanig aangevuld, dat zij na 24 uur weer nagenoeg op het oude peil waren. Ook stemmingseffecten die na zes uur werden gemeten, waren de volgende ochtend weer verdwenen. Proefpersonen met een positieve familieanamnese voor depressie vertoonden, zoals verondersteld, significant meer stemmingseffecten na zes uur dan proefpersonen zonder positieve familieanamnese.

Hoofdstuk 3 gaat in op cognitieve effecten van TRP depletie. Na TRP depletie werd een significante verslechtering van het lange termijn geheugen gezien in gezonde proefpersonen, terwijl het korte termijn geheugen en testen met betrekking tot de waarneming en psychomotoriek niet werden aangetast. Er werden geen effecten van familieanamnese gevonden.

In **hoofdstuk 4** wordt ingegaan op inhoudelijke aspecten van het geheugen, waarbij gezonde proefpersonen positief, negatief en neutraal geladen woorden moesten leren. Er werd een stemmingscongruente geheugen-'voorkeur' geconstateerd; de proefpersonen onthielden na TRP depletie zowel neutraal als positief geladen woorden minder goed dan de negatief gekleurde woorden. Een dergelijk selectief geheugen wordt ook gezien in depressieve patiënten. Opvallend was dat de geheugen-'voorkeur' onafhankelijk van de stemming optrad, hetgeen betekent dat stemming niet als oorzakelijke factor voor de geheugen-'voorkeur' kan worden aangemerkt. Ook in deze studie werden geen effecten van familieanamnese gevonden.

In de volgende twee hoofdstukken wordt ingegaan op de invloed van TRP depletie op CO₂-geïnduceerde paniek in gezonde proefpersonen (**hoofdstuk 5**) en paniekpatiënten (**hoofdstuk 6**). TRP depletie leidde tot een toename van angst en spanning en tot een toename van neurovegetatieve angst symptomen na CO₂ inhalatie vergeleken met de placebo conditie. In paniek patiënten werd geen effect van TRP depletie gezien op het niveau van angst maar na CO₂ inhalatie was er een significant grotere respons met zowel angst als neurovegetatieve symptomen vergeleken met de placebogroep. De resultaten van beide studies ondersteunen elkaar in de veronderstelling dat een verminderde serotonerge functie angst en panieksymptomen doet toenemen.

Deel II: stimulatie van het 5-HT systeem

In het tweede deel van het proefschrift worden twee experimenten beschreven waarin de gevoeligheid van serotoninereceptoren in een groep patiënten wordt

gemeten met behulp van M-CPP (5-HT_{2c} receptor agonist) en ipsapirone (partiele 5-HT_{1A} receptor agonist). Er wordt een functionele benadering van psychiatrische aandoeningen gehanteerd. In deze benadering wordt uitgegaan van het idee dat biologische stoornissen vermoedelijk meer samenhangen met specifieke psychologische onderdelen van een psychiatrisch ziektebeeld dan met de psychiatrische ziektes zoals worden gedefinieerd in een classificatiesysteem als bijvoorbeeld de DSM of ICD. Deze samenhang tussen biologische en psychologische variabelen zou dwars door alle psychiatrische diagnoses heen terug te vinden moeten zijn. Derhalve worden in deze experimenten metingen gedaan in een groep patiënten met verschillende soorten affectieve stoornissen (**hoofdstuk 7**) en wordt gezocht naar correlaties tussen serotonine-receptorgevoeligheid en intensiteit van emoties als angst en agressie (**hoofdstuk 8**). Er werd een verhoogde gevoeligheid van de 5-HT_{2c} receptor gemeten, zich uitend in een verhoogde stemmingsrespons op M-CPP, en een verlaagde 5-HT_{1A} receptorgevoeligheid, die tot uitdrukking kwam in een verlaagde cortisol respons op ipsapirone. Dit patroon komt overeen met de hypothesen die op basis van eerdere literatuur waren geformuleerd. Verder was opvallend dat ipsapirone leidde tot een verbetering van het geheugen in patiënten, terwijl gezonde proefpersonen als gevolg van ipsapirone juist minder goed presteerden op een geheugentaak.

Wat betreft de correlatie tussen receptorgevoeligheid en intensiteit van angst/agressie: er bleek een significante positieve correlatie te zijn tussen de cortisol respons op M-CPP en de mate van angst/agressie zoals die werd ervaren in de week voor de test. Dit wordt beschreven in hoofdstuk 8. Er werden geen correlaties van angst/agressie met de 5-HT_{1A} receptorgevoeligheid gevonden, zoals gemeten met ipsapirone.

In **hoofdstuk 9** wordt verslag gedaan van reacties van een drietal patiënten, afkomstig van twee onderzoekscentra, die ten gevolge van een eenmalige dosering van M-CPP een serotoninesyndroom ontwikkelden. Dit syndroom ontstaat wanneer het serotoninesysteem overmatig wordt gestimuleerd. De beschreven proefpersonen hadden duidelijk hogere plasma concentraties van M-CPP vergeleken met de andere proefpersonen. Een dergelijk syndroom na eenmalige toediening van M-CPP is nog niet eerder gerapporteerd.

Na de beschrijving van de experimenten en hun resultaten volgt een **epiloog**, waarbij de bevindingen in hun context worden geplaatst, kritische kanttekeningen worden geplaatst bij de experimenten en aanbevelingen worden gedaan voor verder onderzoek. Zo dient onder andere de functie van de diverse specifieke serotoninereceptoren gedetailleerd in kaart gebracht te worden en dient meer onderzoek te worden gedaan naar de interactie tussen de diverse neurotransmittersystemen. Verder is het ook voor de biologische psychiatrie noodzakelijk dat een beter inzicht wordt verkregen in de kernproblemen en kernsymptomen van de diverse psychiatrische ziektebeelden.