



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Manipulating serotonin function in depression

Merens, W.

Citation

Merens, W. (2007, December 6). *Manipulating serotonin function in depression*. Department of Psychology/ Clinical, Health and Neuropsychology, Faculty of Social and Behavioural Sciences, Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12478>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12478>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Het manipuleren van de serotonine functie bij depressies

Een depressie is een van de meest invaliderende stoornissen ter wereld. Ongeveer een op de zes mensen in Amerika krijgt op enig punt in zijn/ haar leven een depressie, de precieze prevalentie wisselt per land. Meer vrouwen dan mannen worden depressief (ratio 2:1). De meeste nieuwe gevallen van een depressie komen voor gedurende de late adolescentie en in de jonge volwassenheid. De kernsymptomen van een depressie zijn een sombere stemming en anhedonie (niet in staat zijn plezier te beleven). Daarnaast kan er sprake zijn van een verminderde eetlust, slaapproblemen, vermoeidheid, gevoelens van waardeloosheid, verminderd concentratievermogen en gedachtes over de dood en suïcide.

De meest effectieve behandelingen van een depressie zijn antidepressieve medicatie, gestructureerde vormen van psychotherapie (bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie) of een combinatie van beide. Selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) vormen de meest gebruikte farmacologische behandeling voor depressies.

Aangezien het terugvalpercentage bij depressies erg hoog is, wordt er veel onderzoek gedaan naar de mechanismen die mogelijk een rol spelen in de ontwikkeling en het voortbestaan van een depressie. Kwetsbaarheid voor depressies kan gelegen zijn in cognitieve, biologische, psycho-sociale en genetische factoren. Het functioneren van verschillende neurotransmitters (serotonine, dopamine, norepinefrine) speelt een belangrijke rol met betrekking tot de biologische kwetsbaarheid voor depressies.

Van serotonine is bekend dat het een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van depressies. Verstoringen in het serotonine-systeem kunnen voorkomen op verschillende niveaus in zowel acute als in herstelde depressieve patiënten en in mensen met een familiegeschiedenis van depressies. Deze

neurobiologische basis voor depressies is verbonden met het werkingsmechanisme van antidepressieve medicatie: serotonerge antidepressiva verhogen de serotonine functie in de hersenen door de heropname van serotonine te verhinderen. Onderzoek naar serotonine is gebaseerd op indirecte methodes, aangezien een directe meting van serotonine in mensen problematisch is. Het experimenteel manipuleren van serotonine niveaus maakt het mogelijk de rol van serotonine in depressies en de werking van antidepressiva te onderzoeken.

Het doel van dit proefschrift is om de effecten van twee verschillende serotonine manipulaties (acute tryptofaan depletie en een dieet verrijkt met het melkwei alfa-lactalbumine) op stemming en het verwerken van neutrale en emotionele informatie te onderzoeken in herstelde en herstellende depressieve patiënten. Het verband tussen serotonine en twee biologische kwetsbaarheidsmaten voor depressies (de cortisol respons op stress en hartritmevariabiliteit) wordt ook onderzocht.

In Hoofdstuk 2 worden twee onderzoeken beschreven waarin gekeken werd naar het verwerken van neutrale en emotionele informatie door herstelde depressieve patiënten die medicatie gebruikten en gezonde controles, welke overeenkwamen wat betreft leeftijd en geslacht. Verschillende cognitieve functies werden gemeten, bijvoorbeeld verbaal en non-verbaal geheugen, aandachtsbias, plannen, gezichtsherkenning en respons inhibitie. De resultaten lieten een verhoogde herkenning van angstige gezichten zien bij herstelde depressieve patiënten vergeleken met controle proefpersonen. Er werden geen andere resterende cognitieve beperkingen gevonden. De resultaten wijzen er op dat cognitieve beperkingen die gepaard gaan met een depressie in de meeste gevallen verdwijnen als de depressieve symptomen afnemen. Specifieke

beperkingen in bepaalde aspecten van emotionele informatieverwerking blijven mogelijk bestaan nadat de patiënt hersteld is.

Alfa-lactalbumine is een proteïne rijk aan tryptofaan. Een dieet dat verrijkt is met alfa-lactalbumine verhoogt de ratio van tryptofaan tot de andere 'large neutral amino acids' (LNAAs), waardoor vervolgens het serotonine niveau in de hersenen stijgt. In Hoofdstuk 3 en 4 worden de effecten van een dieet verrijkt met alfa-lactalbumine op stemming, cortisol respons op stress en cognitief functioneren onderzocht. Drieëntwintig herstelde depressieve patiënten en twintig gezonde controles ontvingen alfa-lactalbumine en caseïne (placebo) op verschillende dagen, volgens een dubbelblind gerandomiseerd cross-over design. Op beide dagen ondergingen de proefpersonen een stresstaak. Stemming, cognitief functioneren en plasma aminozuren werden gemeten voor en na inname van de maaltijden.

Het alfa-lactalbumine dieet verhoogde de ratio tryptofaan/LNAA met 21% van de ochtend tot de middag; de middag ratio was 73.8% hoger in de alfa-lactalbumine conditie vergeleken met de placebo conditie. Het alfa-lactalbumine dieet had geen effect op stemming maar het verbeterde het abstract visueel geheugen en het verstoorde eenvoudig motorisch functioneren. Deze effecten waren in beide groepen aanwezig. Alfa-lactalbumine had geen effect op de opslagfase ('encoding'), het werkgeheugen, waarneming of algemene motorische snelheid. Mogelijk heeft alfa-lactalbumine een specifiek effect op geheugen-consolidatie in een vroeg stadium. Het effect van alfa-lactalbumine op het geheugen komt overeen met de resultaten van andere onderzoeken die een verband tussen serotonine en geheugenprocessen hebben aangetoond. Alfa-lactalbumine supplementen zouden nuttig kunnen zijn voor voedingsonderzoek met betrekking tot leeftijd- of ziekte gerelateerd

geheugenverlies. De huidige resultaten dienen echter nader onderzocht te worden in verschillende populaties en de lange termijn effecten van alfa-lactalbumine moeten ook onderzocht worden. De resultaten van dit onderzoek ondersteunen het idee dat cognitieve factoren mogelijk sensitiever zijn voor veranderingen in de serotonine functie dan stemming.

De gecomputeriseerde stresstaak beïnvloedde de stemming negatief in beide condities. Hoewel het alfa-lactalbumine dieet tot de verwachte verhoging in plasma tryptofaan en ratio tryptofaan/LNAA leidde, werden er slechts minimale effecten gevonden op stemming en de cortisol respons op de stresstaak. De effecten in de herstelde depressieve patiënten verschilden niet van de effecten in de controle groep. Een dieet verrijkt met alfa-lactalbumine gedurende één dag is dus niet voldoende om de door stress geïnduceerde verslechtering in stemming of de cortisol respons tegen te gaan.

Acute tryptofaan depletie (ATD) is een methode om de serotonine functie bij mensen tijdelijk te verlagen. Dit gebeurt door toediening van een aminozuurdrankje waarin tryptofaan ontbreekt. Onderzoek heeft veelvuldig bewezen dat ATD depressieve symptomen induceert in herstellende depressieve patiënten die een SSRI slikken. ATD beïnvloed ook het cognitief functioneren, zowel in patiënten als in gezonde groepen. De exacte oorsprong van de door ATD geïnduceerde cognitieve veranderingen bij depressies is vooralsnog onduidelijk. Ook onbekend is of er cognitieve veranderingen kunnen plaatsvinden na partiële (lage dosering) depletie.

In Hoofdstuk 5, 6 en 7 worden de resultaten besproken van een onderzoek naar de effecten van een lage en een hoge dosering tryptofaan depletie op stemming, neutrale en emotionele informatieverwerking en hartritmevariabiliteit in herstellende depressieve patiënten die serotonerge

antidepressiva gebruiken. Achttien herstellende depressieve patiënten ontvingen een hoge dosis en een lage dosis ATD in een dubbelblind, gerandomiseerd, binnen-proefpersoon cross-over design. Stemming werd gemeten voor en na de inname van het depletiedrankje. Vijf uur na inname voerden de patiënten een reeks cognitieve tests uit. Tijdens deze tests werden hartritme en hartritmevariabiliteit gemeten.

De hoge dosering ATD (vijftien aminozuren, 102.5 gram) verlaagde de ratio tryptofaan/LNAA met 84%. De lage dosering (op een kwart sterkte van de hoge dosering: vijftien aminozuren, 25.7 gram) verlaagde de ratio tryptofaan/LNAA met 59%. De hoge dosering ATD verhoogde het aantal depressieve symptomen en zorgde voor een tijdelijke terugval bij de helft van de patiënten. De hoge dosis verminderde de herkenning van angstige gezichten en verstoorde het leervermogen en ophalen van informatie uit het geheugen ('retrieval'). Het verstoorde leervermogen kwam slechts voor bij de patiënten met een stemmingsrespons. De lage dosering had geen effect op stemming maar versnelde de herkenning van gezichtsuitdrukkingen van walging. De juiste herkenning van verdrietige gezichten bij baseline hield verband met de stemmingsrespons op ATD. Hoge dosering ATD verhoogde het hartritme tijdens rust en tijdens de aandachtstaak. ATD had echter geen significant effect op hartritmevariabiliteit in patiënten met een geschiedenis van suïcidaliteit. Een lage hartritmevariabiliteit houdt mogelijk wel verband met stemming en verstoorde verwerking van affectieve informatie door veranderingen in de serotonine functie. Er is echter meer onderzoek nodig naar de relatie tussen hartritmevariabiliteit en serotonine in grotere groepen.

In Hoofdstuk 6 worden de effecten van de verschillende ATD doseringen op plasma tryptofaan en de ratio tryptofaan/LNAA besproken.

Ook worden de inter-individuele verschillen in plasma tryptofaan in reactie op de verschillende ATD doseringen nader bekeken.

In Hoofdstuk 8 wordt de literatuur besproken over de acute en korte-termijn effecten van serotonine manipulaties op stemming en emotionele informatieverwerking. De hypothese waarop dit hoofdstuk gebaseerd is, is dat cognitieve veranderingen mogelijk de symptomatische respons op antidepressiva mediëren. Omdat er geen onderzoeken zijn die deze hypothese direct getest hebben, hebben we ons gericht op de korte-termijn effecten van serotonine manipulaties op emotionele informatieverwerking en stemming. We hebben ons hierbij beperkt tot onderzoek bij gezonde personen en personen die kwetsbaar zijn om depressief te worden. Ook hebben we literatuur over de veranderingen in emotionele informatieverwerking en stemming in depressieve patiënten die starten met antidepressiva gezocht. Er werden vijftientig onderzoeken geïdentificeerd. Er werden vier groepen manipulaties onderscheiden: toediening van een SSRI, toediening van een serotonine receptor agonist of antagonist, tryptofaan toevoeging en tryptofaan depletie. Serotonine manipulaties bleken betrouwbare snelle (tijdsrange: 1 uur- 14 dagen) effecten te hebben op aandachtsbias, de herkenning van emoties uit gezichten, emotioneel geheugen, disfunctionele attitudes en besluitvorming. Er is echter meer onderzoek nodig naar het verband tussen door serotonine geïnduceerde opeenvolgende veranderingen in emotionele informatieverwerking en stemming, vooral in depressieve patiënten.

Hoofdstuk 9 bevat een algemene discussie van de resultaten die vermeld worden in dit proefschrift. De bevindingen wijzen op een effect van alfa-lactalbumine op cognitief functioneren, hoewel een dieet gedurende een dag te

zwak is om ook een effect op stress-geïnduceerde stemming en cortisol te bewerkstelligen in herstelde depressieve patiënten. Toekomstig onderzoek gericht op een hogere dosis alfa-lactalbumine of een langere duur van het dieet is gewenst.

De resultaten van het ATD onderzoek ondersteunen de bewering dat ATD een nuttige methode is om het verband tussen serotonine en emotionele informatieverwerking te onderzoeken in herstellende depressieve patiënten die antidepressiva gebruiken. Er is echter meer onderzoek nodig naar de optimale lage dosering, die geen effect heeft op stemming en significant verschilt van de originele hoge dosering. Ook dient de richting van het verband tussen serotonine en de herkenning van emoties uit gezichten verder onderzocht te worden in gezonde personen maar ook in personen die kwetsbaar zijn voor een depressie. De bevinding dat de herkenning van emoties uit gezichten verbonden is met de stemmingsrespons op ATD lijkt veelbelovend met betrekking tot onderzoek naar kwetsbaarheid voor serotonine en depressies.

Onze bevindingen ondersteunen de relevantie van emotionele informatieverwerking in het onderzoek naar de rol die serotonine speelt in depressies. De rol die serotonine speelt in de herkenning van angst en andere emoties uit gezichten verdient meer onderzoek aangezien er verschillen zijn in de effecten van acute vs. herhaalde toediening en tussen verschillende groepen. Er is tot op heden geen bewijs gevonden voor een verband tussen door serotonine opgewekte veranderingen in stemming en emotionele informatieverwerking maar er zijn veelbelovende bevindingen gedaan voor toekomstig onderzoek. Toekomstig onderzoek moet zich richten op klinische populaties en zal zowel acute als meer lange-termijn metingen moeten bevatten van verschillende vormen van emotionele informatieverwerking.

Experimentele manipulaties van serotonine d.m.v. ATD of alfa-lactalbumine zijn mogelijk niet geschikt om de cortisol respons op stress en hartritmevariabiliteit te onderzoeken. Er is echter maar weinig onderzoek gedaan naar de effecten van deze methodes op biologische kwetsbaarheidfactoren.

Het onderzoek naar de serotonine functie in depressies brengt ons mogelijk dichterbij de optimale behandeling voor depressieve patiënten. Sommige aspecten van emotionele informatieverwerking lijken gerelateerd aan de serotonine functie. Of dit verband een rol speelt in de therapeutische respons op antidepressiva moet verder onderzocht worden. Onderzoek m.b.v. serotoninemanipulaties zoals ATD en alfa-lactalbumine biedt ons belangrijke kennis over de mogelijke mechanismen die een rol spelen in de werking van antidepressiva. Onze bevinding dat de stemmingsrespons op ATD gerelateerd is aan de herkenning van verdrietige gezichten, lijkt te wijzen op het feit dat sommige aspecten van emotionele informatieverwerking mogelijk voorspellers zijn van een gevoeligheid voor veranderingen in serotonine.

