
SAMENVATTING

Depressie

De term depressie wordt van oudsher gebruikt voor neerslachtige gevoelens en sombere gedachten. In de oudheid werden verschillende termen gebruikt om dit syndroom te benoemen, en sedert de middeleeuwen werd vaak de term *melancholie* gebruikt om een groot scala aan symptomen samen te vatten. Er bestond toen echter geen manier om via algemeen erkende classificatiesystemen een depressie af te grenzen van andere psychiatrische syndromen, zoals angststoornissen en psychosen. Pas in de jaren 70 van de twintigste eeuw wordt het ziektebeeld depressie in de psychiatrie nauwkeuriger omschreven in classificatiesystemen zoals de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases (DSM). De diagnose *depressief syndroom* omvat een groot scala aan negatieve affectief beleefde symptomen zoals ernstige somberheid, anhedonie en schuldgevoelens. Tevens is sprake van lichamelijke symptomen zoals slaapstoornissen, afgenomen libido en verminderde eetlust. Daarnaast bestaan er meer cognitieve symptomen zoals een verminderd gevoel van eigenwaarde en suïcidale gedachten.

Alhoewel antidepressiva niet meer weg te denken zijn uit de huidige maatschappij vindt tot op heden nog steeds ongeveer 30% van mensen die ze krijgen voorgeschreven hier geen baat bij. Een geneesmiddel dat slechts in 70% van de gevallen effectief is, is op zijn minst zeer matig werkzaam te noemen en vraagt om verbetering.

De geschiedenis van antidepressiva

Antidepressiva zijn per toeval ontdekt en deze toevalligheid is nog steeds de basis voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen tegen depressie.

Ergens in de jaren 50 bleek dat iproniazide, een destijds veel gebruikt geneesmiddel tegen tuberculose, ook een positief effect had op de gemoedstoestand van met iproniazide behandelde tuberculose patiënten. Het bleek de hoeveelheid serotonine in de hersenen te verhogen. Een decennium daarvoor werd serotonine in het bloed ontdekt, een stof die, zoals de naam al doet vermoeden, de bloedvaten bleek samen te trekken. De drug LSD die dit effect kon tegengaan, had tevens een sterk effect op de gemoedstoestand. Dit leidde tot het vermoeden dat de stof serotonine ook aanwezig is in de hersenen en betrokken is bij het reguleren van de stemming.

Deze feiten hebben geleid tot de hypothese dat depressie samenhangt met een tekort aan serotonine en dat het verhogen van serotonine in de hersenen leidt tot een verbetering van de

stemming. Tot op de dag van vandaag vormt deze hypothese het uitgangspunt voor het verder ontwikkelen en het verbeteren van geneesmiddelen tegen depressie. Het lijkt misschien wat achterhaald om onderzoek te verrichten op basis van een hypothese van ruim 40 jaar oud. Uit recent onderzoek blijkt echter dat er wel degelijk een relatie is tussen serotonine en depressie.

In de jaren 90 is onderzoek gedaan naar tryptofaan, de bouwsteen van serotonine. Voor het aanmaken van serotonine in de hersenen is deze stof essentieel. Depressieve patiënten die succesvol behandeld waren met antidepressiva, werden weer depressief wanneer ze niet genoeg tryptofaan kregen. Voor de werking van antidepressiva is het aanmaken van voldoende serotonine en dus de aanwezigheid van genoeg tryptofaan van essentieel belang. In een andere studie werd aangetoond dat mensen die door een genetisch defect minder goed serotonine kunnen aanmaken een hogere kans hebben op depressie. Deze recentere onderzoeksresultaten ondersteunen de eerder genoemde serotonine hypothese.

Ongeacht de wetenschappelijke evidentie voor het bestaan van een relatie tussen serotonine en depressie, is het nog steeds niet duidelijk hoe een verhoging van de serotoninespiegel in de hersenen, zoals veroorzaakt door antidepressiva, samenhangt met een antidepressief effect.

Hoe werkt serotonine?

De chemische benaming voor de stof serotonine is 5-hydroxy tryptamine, 5-HT. Deze afkorting wordt veel gebruikt in de literatuur en ook in dit proefschrift. Serotonine is een signaalstof, een neurotransmitter. Neurotransmitters worden uitgescheiden door de uitlopers van zenuwcellen en weer opgenomen door de zenuwcel die tegen de uitloper aanligt. De zenuwcellen vormen met hun uitlopers een heel netwerk. Door neurotransmitters uit te scheiden in de synaps, de ruimte tussen de ontvangende cel en de uitloper van de signaalcel, geven deze cellen signalen aan elkaar door. Receptoren op de ontvangende zenuwcel kunnen het signaal beïnvloeden. Elk neurotransmittersysteem kent een aantal receptoren die, afhankelijk van hun werking, het doorgeven van het signaal kunnen manipuleren. Voor serotonine zijn er 14-tal 5-HT receptoren bekend die elk op hun eigen manier het serotonerg systeem kunnen beïnvloeden. Ook op het effect van antidepressiva zijn deze 5-HT receptoren van invloed. In dit proefschrift komen daar drie van aan bod: de 5-HT_{1A}, 1B en 2C receptoren.

De serotonerge zenuwcellen liggen geklusterd in een kerngebiedje in de hersenstam, de raphe-kernen, en hebben hun uitlopers, de axonen, naar allerlei hoger gelegen hersengebieden. Deze serotonerg aangestuurde gebieden vormen tezamen het limbisch systeem dat als taak heeft emoties en gevoelens te reguleren. Het verminderd functioneren van het limbisch systeem wordt verondersteld een rol te spelen bij depressie en het ontstaan daarvan.

Serotonine en antidepressiva

Alhoewel dus bij toeval ontdekt, bleek het eerste antidepressivum iproniazide inderdaad de hoeveelheid serotonine in de hersenen te verhogen. Dit effect berust op remming van een enzym, monoamine oxidase, dat serotonine in de synaps afbreekt en kenmerkt de eerste generatie antidepressiva, de monoamine oxidase remmers, de MAO's. Al vrij snel hierna werd een volgende generatie antidepressiva ontwikkeld, de tricyclische antidepressiva, of TCA's. De werking van TCA's berust op het feit dat zenuwcellen de uitgestoten neurotransmitters na gebruik opnieuw op kunnen nemen. Door deze heropname te remmen kunnen de tricyclische antidepressiva de hoeveelheid neurotransmitter in de synaps tijdelijk verhogen. Helaas bleken beide generaties antidepressiva niet erg selectief, want niet alleen serotonine werd verhoogd maar ook aanverwante neurotransmitters. Dit resulteerde in lastige en in veel gevallen ook ernstige bijwerkingen. Omdat TCA's wel effectieve antidepressiva zijn, is bij de nieuwe, derde generatie antidepressiva opnieuw gebruik gemaakt van heropname remming, maar om bijwerkingen tegen te gaan dit keer selectief voor serotonine. De ontwikkeling van de selectieve serotonine heropname remmers, de SSRI's, was hiermee een feit geworden. Tot deze generatie horen onder andere de populaire antidepressiva Prozac (fluoxetine), Effexor (venlafaxine), Seroxat (paroxetine) en Citalopram (Cipramil). Ondanks het feit dat de werking van de SSRI's niet verbeterd is ten opzichte van hun voorgangers, heeft de vermindering van de bijwerkingen er voor gezorgd dat ze nu tot de meest voorgeschreven klasse antidepressiva behoren.

Antidepressief effect

Merkwaardig genoeg duurt het een week of vier voordat antidepressiva goed werken. Dit is opmerkelijk omdat uit onderzoek blijkt dat de heropname van 5-HT al meteen na de eerste toediening van de SSRI geremd wordt. De verhoging van serotonine die hierdoor ontstaat wordt echter meteen weer tegengegaan doordat de extra serotonine zich bindt aan de 5-HT receptoren. Dit heeft juist een remmend effect op het serotonerg systeem. Uit studies met proefdieren blijkt dat na langdurige behandeling sommige 5-HT receptoren minder gevoelig worden waardoor het remmend effect op serotonine ook vermindert. Opvallend genoeg komt deze tijdsduur goed overeen met de periode van ongeveer vier weken voor het effectief worden van antidepressiva. Hieruit is dan ook de conclusie getrokken dat het antidepressief effect pas optreedt nadat gevoeligheid van de 5-HT receptoren is verminderd omdat dan pas serotonine niet langer geremd wordt. Voor deze theorie van de verminderde gevoeligheid wordt ook wel de term desensitatie gebruikt.

Nieuwe ontwikkelingen

Een snellere werking van antidepressiva zou bewerkstelligd kunnen worden door de 5-HT receptoren meteen te blokkeren in plaats van te wachten op verminderde gevoeligheid. Van deze gedachte is gebruik gemaakt in de augmentatiestrategie; de werking van een SSRI wordt verbeterd door tegelijkertijd een blokker toe te dienen: een 5-HT receptor antagonist. De extra verhoging van 5-HT (augmentatie) gemeten in proefdieren die een 5-HT receptorblokker kregen toegevoegd tijdens behandeling met een SSRI doet vermoeden dat dit idee heel goed blijkt te werken. Helaas kwam uit klinische studies niet een eenduidige verbetering van het antidepressieve effect naar voren. Toch wordt augmentatie wel als veelbelovend concept beschouwd in de speurtocht naar verbeterde werking van de huidige antidepressiva. Zoals de titel van dit proefschrift al doet vermoeden worden in dit proefschrift de mogelijkheden en de beperkingen besproken van serotonerge augmentatie strategieën.

Onderzoek in dit proefschrift

Voor het meten van de hoeveelheid serotonine in de synaps is in het onderzoek beschreven in dit proefschrift gebruik gemaakt van de microdialyse techniek. In de hersenen van de rat wordt een klein buisje met een membraantje ingebracht van minder dan een halve millimeter dik. Serotonine trekt vanuit de hersenen door het membraantje heen en wordt er vervolgens uit gespoeld. Zo kunnen veranderingen in de hoeveelheid 5-HT rechtstreeks worden gemeten. Het voordeel van deze techniek is dat er in de hersenen van levende proefdieren kan worden gekeken naar de effecten van geneesmiddelen. De dieren zelf merken overigens weinig van deze manier van meten en worden geopereerd onder volledige narcose. Het nadeel van deze techniek is dat je op maar één of twee plaatsen tegelijk in de hersenen kan meten. Het moet dus wel van tevoren duidelijk zijn waar in de hersenen een effect te verwachten is. In **hoofdstuk twee** is daarom bestudeerd welke gebieden in de hersenen actief worden na toediening van een SSRI, en ook of er een verandering in dat patroon ontstaat door augmentatie met een blokker van de 5-HT_{1A} receptor.

Voor het opsporen van geactiveerde zenuwcellen is het eiwit c-Fos gebruikt. Dit eiwit is gemakkelijk te kleuren en verschaft informatie over de activiteit van de betreffende cel.

Het merkwaardige was dat de hersengebieden waar met microdialyse veel verhoging van serotonine werd gemeten, weinig geactiveerde zenuwcellen bevatten. Het is dus de vraag of een verhoging van serotonine wel een effect heeft op de activiteit van de naburige cel. Een tweede vraag is welke manier van meten het beste is om het antidepressief effect te meten: microdialyse of c-fos. Moeten we kijken naar neurotransmitter afgifte of juist naar activatie van zenuwcellen?

In **hoofdstuk drie** wordt beschreven wat het effect is van een langdurige behandeling met een SSRI op de gevoeligheid van de 5-HT_{1A} receptor. Deze receptor zit uitsluitend op het cellichaam van de zenuwcel, in tegenstelling tot de 5-HT_{1B} receptor die juist alleen maar op de zenuwuiteinden gevestigd is. Voor de 5-HT_{1A} receptoren is aangetoond dat deze desensitiseren na langdurige SSRI behandeling. Deze metingen hebben echter alleen plaatsgevonden in de serotonerge raphe-kernen, omdat hier de meeste cellichamen en dus ook veel 5-HT_{1A} receptoren te vinden zijn. Maar ook elders in de hersenen zijn veel van deze receptoren te vinden en het is de vraag of die ook verminderd gevoelig kunnen worden. In hoofdstuk drie is gemeten in de prefrontale cortex. Omdat depressieve patiënten een sterk verminderde activiteit in de cortex hebben is dit een interessant gebied voor onderzoek naar de effecten van antidepressiva. In tegenstelling tot wat er eerder in de raphe-kernen is gevonden, blijken de 5-HT_{1A} receptoren in dit gebied juist gevoeliger te worden door langdurige behandeling. Dit suggereert dat er heel anders naar het tot stand komen van het antidepressief effect moet worden gekeken; want misschien speelt juist de verhoogde gevoeligheid in de cortex een belangrijke rol hierbij. Dit betekent dus ook dat er in de hersenen geen eenduidige biologische respons hoeft te bestaan tijdens behandeling met antidepressiva, maar dat er regionale verschillen bestaan die gezamenlijk het effect kunnen verklaren.

Ook naar de gevoeligheid van de 5-HT_{1B} receptor na langdurige SSRI behandeling is veel onderzoek gedaan. In tegenstelling tot de 5-HT_{1A} receptor zijn de resultaten hiervan niet erg eenduidig; sommige onderzoekers vinden een verminderde gevoeligheid, andere zien geen effect. Dit kan te maken hebben met de duur van de behandeling; in veel gevallen wordt de behandeling een paar dagen voor het onderzoek gestopt om te zorgen dat er geen actieve stof meer in het proefdier zit als er wordt gemeten. Dit is weliswaar een logische gedachte, maar het kan het de onderzoeker ook op het verkeerde been zetten. Uit onderzoek is namelijk gebleken dat veranderingen in de gevoeligheid van 5-HT_{1B} receptoren snel kunnen herstellen na het stoppen van de behandeling. Wanneer men het antidepressivum te lang laat uitwassen kan in die tijd herstel optreden van de gevoeligheid en is verandering niet meer te meten. Om dit te voorkomen is in **hoofdstuk vier** gemeten terwijl het antidepressivum nog aanwezig was. Dit is bovendien ook beter te vergelijken met de werkelijke klinische situatie. We willen immers weten wat er gebeurt wanneer je het antidepressivum geeft en niet wat er gebeurt als het een poosje wel en dan weer niet gegeven wordt. Ook in aanwezigheid van de SSRI verandert de gevoeligheid van de 5-HT_{1B} receptor niet. Dus in tegenstelling tot de 5-HT_{1A} receptor blijft deze gedurende de behandeling de serotonerge activiteit onderdrukken. Misschien is het dus wel interessant om patiënten die niet reageren op een SSRI ook te behandelen met een 5-HT_{1B} blokker teneinde zo het antidepressief effect te versterken.

Alhoewel chronische behandeling geen effect bleek te hebben op de gevoeligheid van de 5-HT_{1B} receptor, bleek de stressreactie wel te zijn verminderd. Als proefdieren langdurig blootgesteld worden aan stress ontwikkelen ze symptomen die sterke gelijkenis vertonen met een depressie. Ook het feit dat sommige depressieve patiënten een verhoogde hoeveelheid stress hormoon in het lichaam hebben doet vermoeden dat dit kan bijdragen aan het ontstaan van depressie. Volgens de resultaten van hoofdstuk vier blijkt langdurige behandeling met een SSRI de hoeveelheid stress hormoon in proefdieren te verlagen. Dit zou misschien ook kunnen bijdragen aan het antidepressief effect.

De afgifte van serotonine in de synaps wordt niet alleen gecontroleerd door de 5-HT receptoren, maar hangt ook af van hoeveel serotonine er wordt aangemaakt door de zenuwcel zelf. Om serotonine te maken moet de bouwsteen tryptofaan, een essentieel aminozuur, uit de voeding worden opgenomen. Zonder tryptofaan kan er geen serotonine gemaakt worden. Hoe belangrijk tryptofaan is voor het antidepressief effect blijkt uit het feit dat succesvol behandelde patiënten weer depressief werden als ze te weinig tryptofaan kregen. Het zou natuurlijk best kunnen dat een groot aantal van de mensen die niet reageren op een antidepressivum ook te weinig tryptofaan hebben om genoeg serotonine aan te maken.

In **hoofdstuk vijf** is onderzocht wat de invloed is van tryptofaan op de werking van antidepressiva. Tryptofaan kan verlaagd worden door proefdieren een dieet zonder tryptofaan te geven. Een verlaagde hoeveelheid tryptofaan vermindert inderdaad het effect van SSRI's. Ook door de aanmaak van serotonine te remmen kan de effectiviteit van SSRI's dus worden verminderd. Hiermee is het bewijs geleverd dat, zoals eerder waargenomen bij mensen, het antidepressief effect afhangt van de beschikbare hoeveelheid tryptofaan en serotonine.

Wat gebeurt er dan als de hoeveelheid tryptofaan wordt verhoogd? Zoals te verwachten is wordt het effect van de SSRI versterkt wanneer er extra tryptofaan wordt bijgegeven. Dus niet alleen met serotonine receptor antagonist, maar ook met extra tryptofaan kan de werking van SSRI's worden geaugmenteerd. Hoe meer tryptofaan, hoe meer augmentatie, maar de vraag is dan natuurlijk: hoeveel stijging van serotonine is nodig voor een antidepressief effect? Dat is een moeilijke vraag, die helaas nog niet te beantwoorden is. Pas als het mogelijk is om in de menselijke hersenen de hoeveelheid serotonine in de synaps te meten kunnen we daar een antwoord op gaan zoeken. Tot die tijd moeten we het doen met metingen in proefdieren.

Het effect van antidepressiva wordt meestal gemeten als hoeveelheid afgegeven serotonine in de synaps. Die serotonine komt uit blaasjes die opgeslagen zijn in de zenuwcel zelf. Deze hoeveelheid is ongeveer 1000 keer hoger dan wat er afgegeven wordt in de synaps, een soort serotonine voorraad dus. Die voorraad is afhankelijk van zowel de aanmaak van serotonine als de heropname uit de synaps. Langdurige behandeling met SSRI's blokkeert de heropname continu.

Als de aanmaak dan niet toeneemt, zal de voorraad dus verminderen. Uit de resultaten van **hoofdstuk 6** blijkt inderdaad dat door langdurige behandeling de aanmaak van serotonine duidelijk vermindert en daardoor ook de hoeveelheid serotonine in de cel sterk afneemt. Of dit moet worden gezien als een ongewenste bijwerking of juist als onderdeel van het werkingsmechanisme van SSRI's is nog niet duidelijk.

In hoofdstuk 6 komt eveneens duidelijk naar voren dat het laten uitwassen van de SSRI gevolgen heeft voor de metingen. De effecten gemeten na het uitwassen zijn tegenovergesteld aan de effecten gemeten zonder uitwassen, dus in aanwezigheid van de SSRI. Dit laatste laat zien wat het effect is van een langdurige behandeling met SSRI's, terwijl het effect gemeten na een uitwasperiode een idee geeft wat de gevolgen zijn van het plotseling stoppen met een SSRI behandeling. Waarschijnlijk is dit te vergelijken met het 'rebound effect': wanneer patiënten behandeld met SSRI's plotseling stoppen met hun behandeling kunnen alle klachten acuut en in ernstige mate terugkomen. De resultaten beschreven in hoofdstuk 6 ondersteunen deze klinische bevindingen en pleiten voor een geleidelijke beëindiging van de behandeling om een rebound te voorkomen.

Conclusie

Voor het verbeteren van de huidige generatie antidepressiva worden in dit proefschrift een aantal wegen beschreven. De antidepressieve effecten van de momenteel meest voorgeschreven klasse van antidepressiva, de SSRI's, kan worden versterkt door gelijktijdige toediening met 5-HT receptor blokkers. Met name de 5-HT_{1B} receptor lijkt hiervoor een goede kandidaat omdat deze receptor niet desensitiseert. Ook door extra toediening van de voorloper van 5-HT, tryptofaan kan de werking van SSRI's worden versterkt. Met slechts een toename van 10% van tryptofaan in het bloed kan het effect van SSRI's worden verdubbeld. Voor het vertalen van deze bevindingen naar de mens is het toepassen van scan technieken bij de mens onontbeerlijk. Zodra huidige technieken het mogelijk maken serotonine in het menselijk brein te meten zal toekomstig onderzoek naar verbetering van huidige antidepressiva zich dan ook hierop moeten richten.

