

University of Groningen

## Augmentation of the neurochemical and behavioural effects of SSRIs

Rea, Kieran

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Rea, K. (2006). *Augmentation of the neurochemical and behavioural effects of SSRIs*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Samenvatting

Depressie is een van de meest voorkomende neuropsychiatrische aandoeningen, die volgens de Wereld Gezondheids-Organisatie voorkomt bij ongeveer 20% van de bevolking. In de laatste decennia is er veel vooruitgang geboekt in ons inzicht in het centrale zenuwstelsel en de pathofysiologie van psychiatrische aandoeningen. Het wordt algemeen aangenomen dat het monoamine systeem (noradrenaline, dopamine en serotonine) een kritieke rol speelt in het ontstaan van depressie en dit systeem is daarom een belangrijk aangrijpingspunt geweest voor antidepressiva. Alhoewel de exacte pathofysiologie van depressie onbekend is, zijn er meerdere soorten antidepressiva ontwikkeld die aangrijpen op een of meerdere onderdelen van het monoamine systeem. De eerste antidepressiva, monoamine oxidase remmers (MAOIs) en tricyclische antidepressiva (TCAs) verhoogden beide monoamine niveaus op verschillende manieren, maar hadden veel bijwerkingen en werden daardoor slecht verdragen. Tussen 1960 en 1980 waren de TCAs het middel van eerste keuze voor de behandeling van een depressie. Echter TCAs geven anticholinergische, antihistaminerge en cardiotoxische bijwerkingen hetgeen leidde tot slechte verdraagzaamheid. Tevens waren deze stoffen toxisch in overdosis, hetgeen niet onbelangrijk is bij antidepressiva.

Met de tijd is het inzicht in het werkingsmechanisme van de TCAs verbeterd, hetgeen geleid heeft tot de isolatie van de monoamine heropname remmende capaciteit. Vanuit deze ontwikkelingen zijn de selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs; paroxetine, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, escitalopram) en de noradrenaline heropname remmers (NRIs; reboxetine) voortgekomen.

Voornamelijk de superioriteit van deze stoffen versus de klassieke MAOIs en TCAs wat betreft verdraagzaamheid, veiligheid en therapeutische toepasbaarheid hebben ertoe geleid dat deze stoffen de TCAs verdrongen hebben als middel van eerste keuze in de behandeling van depressie. Qua absolute werkzaamheid zijn de SSRIs gelijk dan wel ietwat minder actief. Om de therapeutische effectiviteit van de SSRIs te verbeteren zijn meerdere mogelijkheden bestudeerd. Zo wordt de serotonine heropname remming gecombineerd met noradrenaline heropname remming (venlafaxine, duloxetine en milnacipram) als ook serotonine receptor antagonisme gecombineerd met de serotonine heropname remming (trazodone en nefazodone).

Meer recentelijk worden er studies uitgevoerd naar de relevantie van neuropeptides en andere aangrijpingspunten (glucocorticoiden, corticotrophin releasing factor, neuropeptide Y, cholecystokinin-B receptoren, angiotensin-converting-enzyme-inhibitors and angiotensin) met betrekking tot hun relevantie bij de behandeling van depressie.

Ondanks een aantal nieuwe antidepressiva, blijft de SSRI het middel van eerste keuze voor de behandeling van depressie. Er wordt ook veel onderzoek uitgevoerd naar het exacte werkingsmechanisme van SSRIs, met de bedoeling om deze kennis te gebruiken om meer potente antidepressiva te ontwikkelen. Een belangrijk nadeel van SSRIs (en de andere bestaande klassieke antidepressiva) is dat het typisch 2-6 weken duurt voordat deze middelen een antidepressief effect vertonen. Terwijl nog geen antidepressief effect door de patiënt wordt waargenomen, worden de bijwerkingen al wel ervaren, hetgeen leidt tot een grote mate van therapie ontrouw.

In het huidige proefschrift worden een aantal behandelingsstrategieën onderzocht die gebaseerd zijn op het combineren van een SSRIs met andere receptor actieve stoffen met de bedoeling om het antidepressief effect te meten en zo informatie te verkrijgen aangaande het werkingsmechanisme van SSRIs. Additioneel kunnen deze strategieën leiden tot de ontwikkeling van meer potente antidepressiva.

In de eerste drie hoofdstukken wordt een algemene introductie gegeven aangaande serotonine, serotonine receptoren en welke rol serotonine speelt in de pathofysiologie van depressie en de behandeling ervan. In hoofdstuk vier wordt beschreven wat het werkingsmechanisme van augmentatie van SSRI effecten door 5-HT<sub>2C</sub> receptoren in ventrale hippocampus is. In eerdere studies was al aangetoond dat 5-HT<sub>2C</sub> antagonisten de effecten van SSRIs op serotonine niveaus in de hersenen substantieel konden versterken, echter het mechanisme was onbekend. Aangezien 5-HT<sub>2C</sub> receptoren zich postsynaptisch op serotonerge neuronen bevinden was in elk geval bekend dat meerdere neurotransmitter systemen betrokken zijn bij deze interactie. Door systematisch de serotonine heropname remmer citalopram te combineren met de selectieve 5-HT<sub>2C</sub> antagonist SB 242084 en verschillende neurotransmitter systemen te bestuderen, kon het verantwoordelijke systeem bestudeerd worden. Er kon uiteindelijk worden

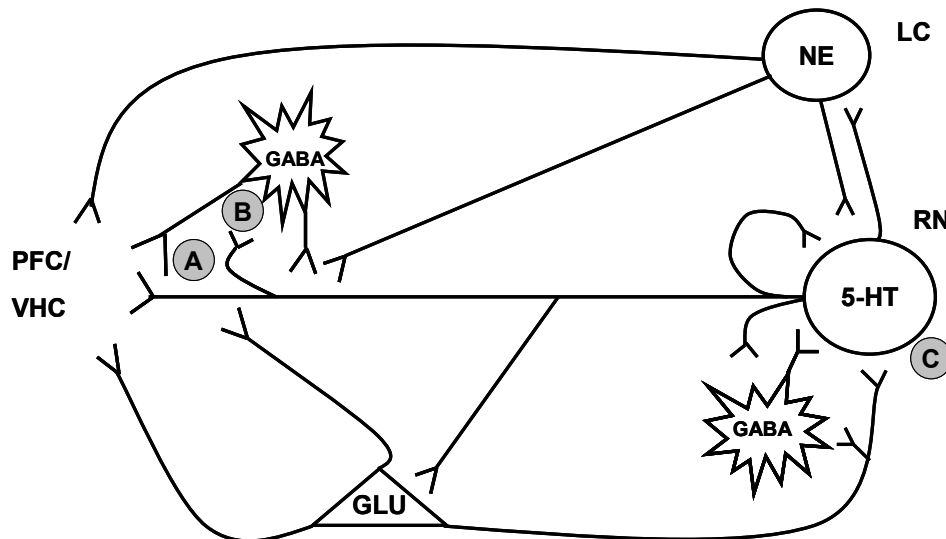
geconcludeerd dat noradrenaline, dopamine en glutamaat niet primair verantwoordelijk waren voor de augmentatie. Echter er werd wel gevonden dat een de aanwezigheid en normale functie van het noradrenerge systeem een vereiste was voor het daadwerkelijk optreden van de augmentatie. Ook werd ontdekt dat het mechanisme van de augmentatie door 5-HT<sub>2C</sub> antagonisten gerelateerd was aan veranderingen in de afgifte van GABA. Er kon verder geconcludeerd worden dat 5-HT<sub>2C</sub> antagonisten de gaba gemedieerde inhibitie van SSRIs tegengaan, hetgeen leidt tot een verhoogd effect van de SSRI op centrale serotonine niveau's. Door middel van een aantal experimenten werd aangetoond dat gaba de effecten van SSRIs inhijbeert via de GABA<sub>B</sub> receptor.

Hoofdstuk 5 beschrijft een methodologische studie die parallel aan hoofdstuk 4 heeft plaatsgevonden. Het bleek dat de chromatografische condities voor de bepaling van GABA zeer kritisch zijn voor een selectieve bepaling van GABA. Wanneer absolute niveau's van GABA alsmede farmacologisch geïnduceerde veranderingen van meerdere studies in de literatuur naast elkaar werden gezet, werden zeer fluctuerende getallen gevonden. Na een zorgvuldige modificatie van het systeem en vooral de loopvloeistof, werd ondervonden dat de condities waaronder gaba selectief elueerde zeer kritiek waren. Echter, wanneer deze condities stringent gecontroleerd werden vertoonde het gemeten signaal de karakteristieken van neuronaal afgegeven GABA.

In Hoofdstuk 4 werd gevonden dat de aanwezigheid van een functionerend noradrenaline systeem belangrijk was voor de effecten van SSRIs en de augmentatie van SSRI effecten. Het bleek dat deze effecten verliepen via een basale stimulatie van adrenerge alfa 1 receptoren, werd in hoofdstuk 6 en 7 verder onderzocht of deze interactie dan wel plaatsvond in het cellichaam gebied, dan wel in de projectie gebieden van noradrenaline. Tevens werd onderzocht of extra stimulatie van deze receptor een versterking van de SSRI respons kon geven. Het bleek dat de augmentaties in de projectie gebieden zoals bijvoorbeeld in de cortex en de hippocampus verloopt via lokale interacties in de projectie gebieden en niet, zoals in de literatuur veelvuldig beschreven, via een interactie in het cellichaam gebied. Additionele stimulatie van deze receptoren bleek een sterke augmentatie van de SSRI response op serotonine niveau's te geven. Ook een noradrenaline heropname remmer (NRI; reboxetine) gaf een vergrote response van de SSRI op serotonine, hetgeen mogelijk een verklaring kan zijn voor de superieure

werkzaamheid van gecombineerde noradrenaline-serotonine heropname remmers in de kliniek (zoals duloxetine en venlafaxine).

**Fig. 1** Schematische weergave van interactie van het serotonerge systeem met andere neurotransmitter systemen.



Figuur 1 geeft schematisch weer hoe het serotonerge systeem lokaal functioneert in terminale gebieden als prefrontale cortex en ventrale hippocampus (A), via lokale interacties met andere systemen (B) en op het niveau van de cellichamen (raphe nuclei (C)).

In hoofdstuk 4 werd beschreven dat de augmentatie van SSRI effecten door 5-HT<sub>2C</sub> antagonisten ook door GABA<sub>B</sub> antagonisten bewerkstellig kon worden.

In hoofdstuk 8 wordt de rol van GABA<sub>B</sub> receptoren op de beïnvloeding van de effecten van SSRIs onderzocht. Zoals reeds gemeld verhoogde de GABA<sub>B</sub> antagonist phaclofen het effect van de SSRI citalopram in de Ventrale Hippocampus. Er werd een 'bell-shaped' curve in raphe nucleus en de Ventrale Hippocampus geobserveerd wanneer de dosering van de GABA<sub>B</sub> antagonist gevarieerd werd. In prefrontale cortex werd deze dosis afhankelijkheid niet geobserveerd. Interessant was dat deze bell-shaped dosis afhankelijkheid ook geobserveerd werd in een gedragsmodel voor depressie; de tail suspension test in gerbils. Er werd geconcludeerd dat terwijl GABA<sub>B</sub> antagonisten wel een

vergroting van het effect van SSRIs geven, maar dat ze vanwege hun bell-shaped dosis afhankelijkheid moeilijk als antidepressieve behandeling te ontwikkelen zijn.

Het laatste hoofdstuk bestudeert de effecten van combinatie strategie van escitalopram en SB 242084 (5HT<sub>2C</sub> antagonist) in de gemodificeerde forced swimtest, een veelgebruikt model voor depressie onderzoek. De dieren werden voorzien van een injectie canule in de prefrontale cortex, dan wel Ventrals hippocampus en de 5HT<sub>2C</sub> antagonist of controle vloeistof werd lokaal geïnjecteerd terwijl escitalopram (de SSRI) systemisch gegeven werd. Er werd geobserveerd dat bij bepaalde doseringen van escitalopram een verhoogde immobiliteit van de rat optrad. In de dieren die voorzien waren van een injectie canule, werden inconsistente effecten gevonden, waarschijnlijk door het grote effect van de operatie.

In conclusie; in het huidige proefschrift laten we een aantal augmentatie strategieën zien, die mogelijk kunnen helpen in het ontwikkelen van nieuwe antidepressiva. We hebben de rol bestudeerd van dopamine, noradrenaline, glutamaat, gaba en natuurlijk serotonine in het mechanisme van augmentatie van SSRI respons. Terwijl er restricties zijn aan de applicatie van alfa 1 agonisme, kan GABA<sub>B</sub> antagonisme mogelijk een goede behandeling van depressie opleveren. Vooralsnog is 5HT<sub>2C</sub> antagonisme klinisch de meest belovende applicatie.