Seizoensafhankelijke depressies en gewichtstoename

Is er een link tussen melatonine en serotonine?

Student: Martine Stevelink
Studentnummer: 2167190
Begeleider: Prof. dr. G. van Dijk
Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen
Rijksuniversiteit Groningen
23-6-2014

Samenvatting

Seizoensafhankelijke depressies worden getriggerd door het korter worden van de dagen en het langer worden van de nachten. Een kortere fotoperiode leidt tot minder melanopsine en de langere nacht tot meer melatonine. Melatonine wordt gesynthetiseerd uit serotonine, dat wordt gesynthetiseerd uit het essentiële aminozuur Tryptofaan. Meer synthese van melatonine zorgt dus voor een daling in de hoeveelheid beschikbare serotonine. Serotonine is een belangrijke stof voor regulering van emotie en stemming. Veel onderzoeken hebben aangetoond dat melatonine en serotonine een belangrijke rol spelen in seizoensafhankelijke depressies. Verder is ook gebleken dat patiënten met SAD vaak moeite hebben met het reguleren en in balans houden van hun lichaamsgewicht. Op welke manier spelen melatonine en serotonine daarin een rol en is er ook een link tussen melatonine en serotonine?

Melatonine heeft via TSH invloed op de Hypothalamus-Hypofyse-Thyroid-as, waardoor het ook een rol speelt in de regulering van het lichaamsgewicht. De verhoogde melatonine niveaus leidden in patiënten met SAD vaak tot een verlaagde thermogenese en lipolyse, waardoor hun lichaamsvet en –gewicht toeneemt. Verlaagde serotonine niveaus verlagen de thermogenese, waardoor het lichaamsgewicht van de patiënten toe kan nemen. Daarnaast hebben mensen met SAD vaak de neiging om extra veel koolhydraten te eten, omdat dit uiteindelijk zorgt voor meer beschikbare serotonine en dus een stemmingsverbetering.

Serotonine en melatonine worden gesynthetiseerd uit hetzelfde aminozuur. Daarnaast is er een mogelijke link tussen serotonine en melatonine, doordat beiden invloed hebben op de thermogenese. Dit laatste is weer van belang is voor de regulering van het lichaamsgewicht.

Inhoudsopgave

Samenvatting 2

Inleiding 4

Biosynthese van serotonine en melatonine 6

Melatonine 7

Werking 7

Seizoensritme 8

Afwijkende respons in patiënten met SAD 8

Serotonine 9

Seizoensritme 10

Afwijkende respons in patiënten met SAD 10

Seizoensafhankelijke depressies en gewichtstoename 11

Melatonine en lichaamsgewicht 11

Thyroïd hormonen 11

Processen 12

Serotonine en lichaamsgewicht 14

Koolhydraten 14

Thermogenese 15

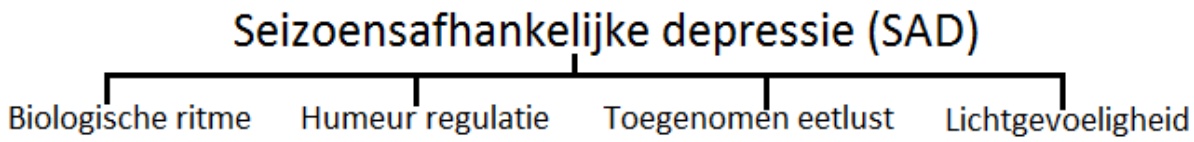
Conclusie 16

Referenties 18

Inleiding

Voor dieren die niet in een tropische omgeving leven, geeft de komst van de winter een opvallende aanpassingsuitdaging. De koude temperaturen komen namelijk erg ongelukkig: in een tijd waarin voedsel schaars is. Deze beperkingen vanuit de omgeving worden de ultimate factoren genoemd. Dat zijn factoren die evolutionaire druk uitoefenen op dieren om mechanismen te ontwikkelen voor het behoud van energie om te overleven. Verschillende dieren hebben verschillende mechanismen ontwikkeld voor het behouden van energie. Sommige mechanismen betreffen veranderingen in eetgedrag en lichaamsgewicht. Hoewel mensen niet worden gezien als seizoenscreaties, is er bewijs dat seizoensritmes ook voorkomen in een variëteit van menselijke fenomenen, zoals geboorteratio, groei, zelfmoord en ziektes. (Rosenthal & al, 1987)

Seizoensafhankelijke depressie (SAD) is een dergelijke ziekte en wordt gekenmerkt door terugkerende periodes van winterdepressies. Het is vooral een gemeenschappelijk probleem voor mensen die leven in een gematigd/of Noordelijk gelegen gebied. Mensen met SAD tonen een overdreven respons op de seizoenen, die tijdens de herfst en wintermaanden zo'n ernstigheid bereikt dat het functioneren op het werk en binnen de relaties sterk belemmerd wordt. De patiënten, veelal vrouwen, verliezen aan daadkracht, worden ongemotiveerd en hebben de neiging zich terug te trekken van anderen. Daarentegen is hun daadkracht, motivatie en behoefte om met anderen om te gaan in de zomer juist hoger dan normaal. De toestand in de winter komt overeen met depressie; de toestand in lente en zomer voldoet aan de criteria voor hypomania. (Spitzer & al, 1978) De winterdepressie gaat vaak gepaard met een overmatige drang om te slapen, veel eten, gewichtstoename en koolhydraten binnenkrijgen. (Figuur 1)



Figuur 1 (Levitan, 2007)

De symptomen lijken op seizoensafhankelijke veranderingen in zoogdieren die te wijten zijn aan de veranderingen in zonlicht per seizoen. Dit blijkt ook voor seizoensafhankelijke depressies te gelden. Veranderingen in zonlicht kunnen dus het gedrag reguleren. Veel zoogdieren hebben neuronale circuits die veranderingen in daglengte kunnen detecteren en deze informatie gebruiken om de timing van seizoensafhankelijk gedrag te kunnen controleren. (Wehr & al, 2001) Een centrale component van deze circuits is de circadiane pacemaker in de suprachiasmatische nucleus (SCN) van de hypothalamus. Neuronen in de SCN verhogen hun vuurratio als het dag wordt en verlagen deze als het gaat schemeren. (Mrugala & al, 2000) Gedurende het hele jaar neemt de SCN de veranderende tijd van het dag en nacht worden waar via de retinohypothalamische weg en maakt parallel hieraan aanpassingen in de timing van verplaatsingen tussen de periodes van hoog (lichtperiode) en laag (donkerperiode) neuronaal vuren. Op deze manier zijn seizoensveranderingen in de lengte van de dag gecodeerd als veranderingen in de duur van de dagperiode van vurende SCN neuronen. (Wehr & al, 2001) Door efferente projecties remt de SCN de vuurfrequentie van neuronen in de paraventriculaire nucleus (PVN) van de hypothalamus. Als ze niet geremd worden, werken de neuronen van de paraventriculaire nucleus door een synaptische pathway om de secretie van melatonine uit de epifyse te stimuleren. (Moore R. , 1996) Door deze verbindingen wordt het signaal van de SCN over daglengte en tijd van het jaar wederzijds in de nachtperiode van melatonine secretie

uitgedrukt. De duur van deze secretie is korter in de zomer en langer in de winter. Gebieden die het seizoensafhankelijke gedrag reguleren, reageren op dit duuronderscheid in het melatonine signaal. (Malpaux & al, 1998)

	Toename	**Gelijk**	**Afname**
Gewichtsverandering (N=175)	74%	14%	12%
Eetlust verandering (N=182)	70%	8%	22%
	Aanwezig	**Afwezig**	
Koolhydraten verlangen (N=161)	68%	32%	

Tabel 1 (Rosenthal & al, 1987)

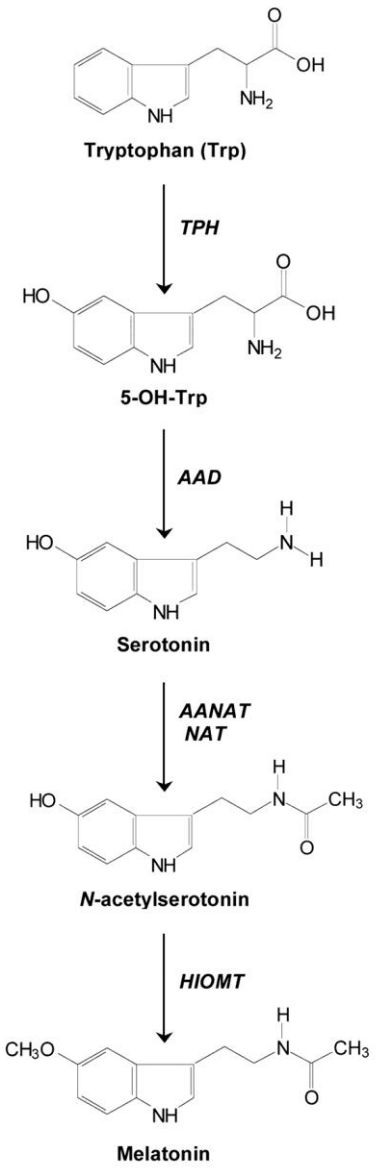
Stijging van het lichaamsgewicht wordt regelmatig waargenomen als onderdeel van een winterdepressie en kan aanleiding geven tot obesitas. Zoals te zien is in tabel 1 neemt tijdens de winterfase in 74% van de patiënten het gewicht toe, heeft 70% een verandering in zijn/haar eetlust waargenomen en verlangt in 68% van de gevallen de patiënt naar koolhydraten. Het is normaal dat personen seizoensveranderingen in eetlust, voedselvoorkeur en gewicht zien. Hoewel het patroon van seizoensveranderingen in eten en gewicht in patiënten en gezonde personen er redelijk normaal uitzien, rapporteren patiënten een veel groter verschil in seizoensveranderingen dan normale personen. Een onderzoek van Wurtman et al heeft aangetoond dat in acht SAD patiënten de voorkeur voor koolhydraten en calorieën enorm omhoog ging in de herfst en winter. Hoewel het patroon van eetlust en gewichtsverandering verschilt van patiënt tot patiënt, komt het patroon van herfst-winter gewichtstoename en lente-zomer gewichtsverlies in veel gevallen voor. Sommige patiënten vinden het moeilijk om in de lente en zomer het gewicht te verliezen dat ze in de winter aangekomen zijn, waardoor er chronische obesitas kan ontstaan. (Rosenthal & al, 1987)

Gebaseerd op de energiebewarende natuur van de kernsymptomen van SAD zijn er verscheidene evolutionaire theorieën van SAD en seizoensgebondenheid voorgesteld. De mogelijkheid dat obesitas in de context van SAD een ‘seasonal thrifty phenotype’ is, wordt ook gesuggereerd.

Onderzoek naar de biologie van SAD heeft twee belangrijke hoofddelen. Het eerste onderdeel richt zich op de chronobiologische factoren die bijdragen aan seizoensafhankelijke depressies, zoals de fotoperiode en melatonine concentraties. Het tweede onderdeel is het onderzoek naar andere hersenprocessen die een rol spelen in seizoensafhankelijke depressies, met een focus op neurotransmitters als serotonine en dopamine. (Levitan, 2007)

Het aandachtspunt in deze scriptie ligt op het reguleren van de energiebalans en het gewicht in patiënten met seizoensafhankelijke depressies. Op welke manieren spelen melatonine en serotonine hierin een rol? De centrale vraag in deze scriptie luidt: Bestaat er mogelijk een link tussen melatonine en serotonine in de regulering van het lichaamsgewicht in patiënten met seizoensafhankelijke depressies?

Biosynthese van serotonine en melatonine



Figuur 2. Biosynthese van serotonine en melatonine uit het essentiële aminozuur tryptofaan (Kleszczynski & al, 2011)

De belangrijkste verbinding voor de synthese van serotonine en melatonine is het essentiële, niet door je lichaam aan te maken, aminozuur tryptofaan (Trp). Tryptofaan wordt omgezet door tryptofaan hydroxylase (TPH) in 5-OH-Trp en daarna in serotonine door activatie van het aromatische aminozuur decarboxylase (AAD). In feite is serotonine essentieel in de melatonine biosynthese. Toch heeft het zelf ook biologische acties en kan degradatie van serotonine ook onafhankelijk van melatonine plaatsvinden. Serotonine wordt in deze pathway geacetyleerd, waarna N-acetylserotonin (NAS) gevormd wordt. Dit proces wordt gekatalyseerd door arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) en/of arylamine N-acetyltransferase (NAT). Ten slotte wordt geproduceerd NAS vrijgelaten in de circulatie en kan getransformeerd worden in melatonine door actieve hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT). In figuur 2 is deze biosynthese schematisch weergegeven. (Kleszczynski & al, 2011)

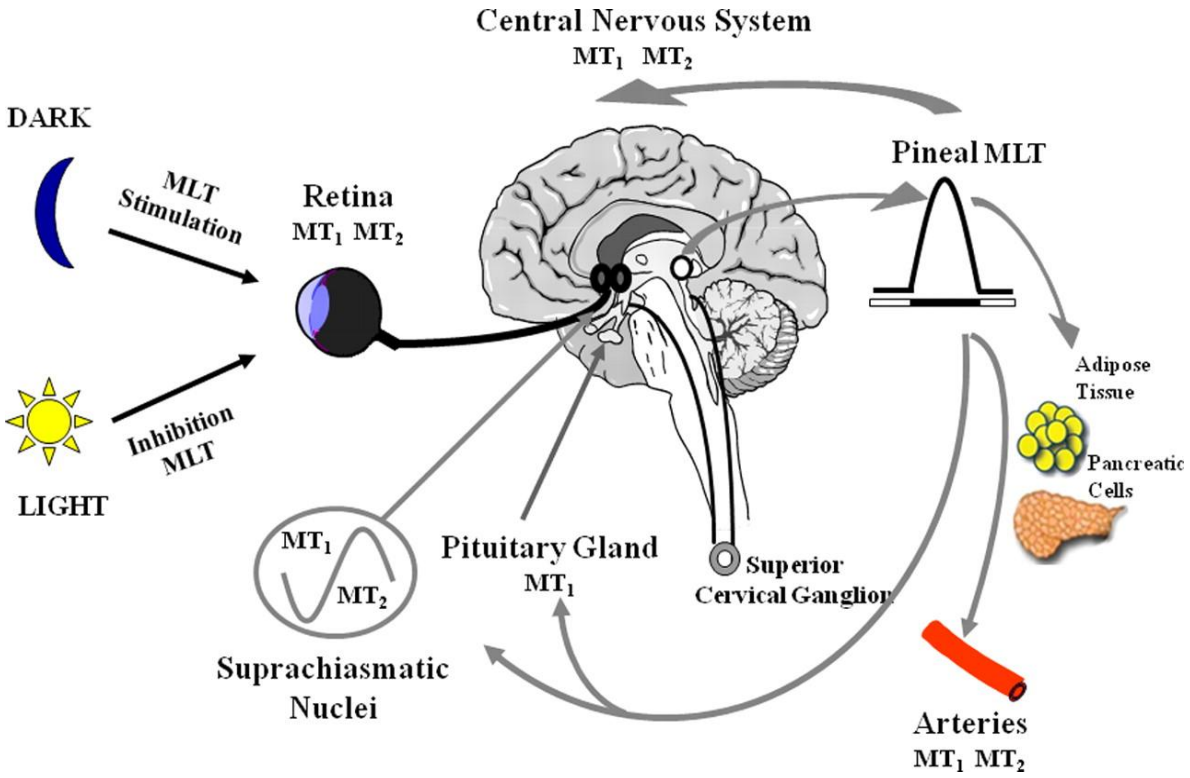
Tryptofaan zit in voedsel zoals bananen, melk, kaas, brood en pinda's. Tot op zekere hoogte wordt de beschikbaarheid van tryptofaan in de hersenen verhoogd door inname van koolhydraten en juist verlaagd door de inname van eiwitten. Koolhydraten veranderen de niveaus van circulerend tryptofaan niet, maar verlagen de concentratie long-chain aminoacids (LCAAs) door de activatie van insuline, waardoor de relatieve beschikbaarheid van tryptofaan voor het transport in de hersenen omhoog gaat. Eiwitten daarentegen bevatten relatief lage concentraties tryptofaan. Het eten van een eiwitrijke maaltijd verhoogt de concentratie LCAAs ten opzichte van tryptofaan. (Dawn & al, 2009)

Melatonine

Onder de verschillende hypotheses over de oorzaak van seizoensafhankelijke depressies bevindt zich de melatonine-hypothese. Het korter worden van de fotoperiode tijdens de herfst- en wintermaanden wordt in deze gezien als trigger van de winterdepressie.

Werking

In figuur 3 zijn de regulatie van de melatonine productie en de receptorfuncties van melatonine weergegeven. Melatonine (MLT) wordt gesynthetiseerd in de epifyse en in de retina in een respons op duisternis. Het systeem wordt dramatisch geremd door licht, de externe aanwijzing voor entrainment op de licht-/donkercyclus. (Tamarkin & al, 1985) Het fotopische signaal dat ontvangen wordt in de retina wordt overgedragen aan de SCN via de retinohypothalamische route, die zijn oorsprong vindt in een klein gedeelte van retinale ganglion cellen. Neurale signalen van de SCN komen via een multisynaptische route in de superieure cervicale ganglia. Noradrenaline uit de postganglionvezels activeert α-1- en ß-1-adrenoceptoren in de pinealocyte. Dit leidt tot een toename van second messengers en de activiteit van AA-NAT, de snelheidsbepalende stap in de melatonine synthese. Melatonine dient als een intern signaal dat de lengte van dag weergeeft. De pars tuberalis van de hypofyse interpreteert dit ritmische melatonine signaal en genereert een precieze cyclus van de expressie van circadiane genen door activatie van MT1-receptoren. De MT1-/MT2-receptoren oefenen hun werking uit op onder andere de circadiane ritmiek, neurochemische functie in de hersenen en vasculaire tonus. (Henry & Norman, 2003)



Figuur 3. Regulatie van de melatonine productie en bijbehorende receptorfuncties (Henry & Norman, 2003)

Seizoensritme

Het resulterende patroon van melatonine secretie, dat gerelateerd kan worden aan daglengte, als product van de endogene productie en de fotoperiode kan de seizoensafhankelijke gedragsrespons beïnvloeden. (Rosenthal & al, 1987) Het patroon wordt verkregen door de duur van secretie in de nacht en is dus langer in de winter dan in de zomer. In de loop van het jaar is de suprachiasmatische nucleus in staat om de veranderende tijden van dageraad en schemering te traceren. Verschillende centrale en perifere gebieden kunnen reageren op het melatonine signaal om zo beter aan te kunnen passen aan de seizoensgebonden omgevingstoestanden. (Levitan, 2007)

Een strategie om de fotoperiodische hypothese van seizoensafhankelijke depressies dus te testen, is door het hormoon melatonine te bestuderen. In een onderzoek van Kárádóttir et al werden de melatonine concentraties vastgesteld in vijf patiënten met seizoensafhankelijke depressie en in vijf controle personen. Er werden geen verschillen in circadiane ritmes gevonden tussen de groepen, maar de concentraties melatonine in de depressie groep waren gemiddeld 2.4 keer hoger dan in de controle groep. Deze bevindingen steunen de hypothetische rol van melatonine in seizoensafhankelijke depressies. (Kárádóttir & Axelsson, 2001)

Afwijkende respons in patiënten met SAD

De rol van het retinohypothalamisch traject is het vertalen van omgevingslicht waargenomen door de retina naar neuronale signalen die verzonden worden naar een set van non-visuele kernen in de hersenen die verantwoordelijk zijn voor functies anders dan zicht, zoals circadiane, neuroendocriene en neurogedragsregulatie. (Roecklein & al, 2013) Een mogelijke oorzaak van de afwijkende melatonine-respons in mensen met winterdepressie kan de rol van melanopsine zijn.

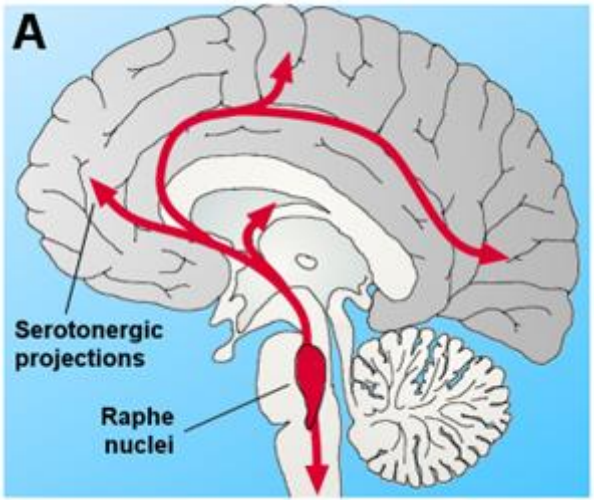
Functies die worden gecontroleerd door fotopische stimulatie van het melanopsine systeem kunnen de pupil licht reflex, slaap regulatie en acute onderdrukking van plasma melatonine zijn. Zoals eerder verteld, scheidt de epifyse melatonine uit als een respons op duisternis en signalen van de circadiane klok. Winternachten resulteren in een langere afgifte van melatonine. Anderzijds werkt licht als acute onderdrukking op de melatonine synthese. (Brainaird & al, 2001)De retinale gevoeligheid in seizoensafhankelijke depressies wordt verondersteld lager te zijn dan in controles. Hierdoor kan de melatonine-onderdrukkende rol van melanopsine dus verzwakt zijn. Verdere dalingen in de lichtniveaus in de winter in combinatie met deze lagere retinale gevoeligheid kunnen leiden tot een groot verschil in melatonine-afgifte in zomer- en wintermaanden en vormen de trigger voor depressies in de wintermaanden. (Roecklein & al, 2013)

Serotonine

Een andere mogelijke oorzaak van seizoensafhankelijke depressie is het gebrek aan de stof serotonine. Serotonine staat bekend om de rol in het welbevinden van een mens. Het serotonerge systeem kan het humeur, emotie, slaap en de eetlust beïnvloeden en is dus betrokken bij de controle van verschillende gedragingen die gerelateerd zijn aan fysiologische functies. (Gupta & al, 2013)

Serotonine is een neurotransmitter welke gesynthetiseerd wordt in de hersenen en werkt voornamelijk op het functioneren van het cardiovasculaire, renale, immuun- en gastrointestinale systeem. Serotonine kan vrijgegeven worden als respons op verschillende stimuli. De activiteit in de hersenen wordt gereguleerd door een Natrium Chloride-afhankelijke transporter in het plasmamembraan van de cel. (Blakely & al, 1999) Na het vrijkomen van serotonine brengt het presynaptische 5-hydroxy-tryptamine (5-HTT) het terug de cel in voor recycling of metabole degradatie. De serotonine transporters (SERTs) zijn aanwezig in het membraan van serotonerge neuron terminals en spelen een belangrijke rol in de controle van serotonine in de synaptische spleet. (Giessen & Booij, 2010)

Serotonine wordt vaak gevonden in drie soorten celtypen: serotonerge neuronen in het centrale zenuwstelsel, enterochromaffine cellen in het maagdarmkanaal en bloedplaatjes. Onderzoek naar serotonine wordt vaak uitgevoerd aan de hand van serotonine opname in de bloedplaatjes. (Johansson & al, 2001)



Figuur 4. Serotonine pathway in de hersenen

Serotonine cellichamen zijn het meest gelokaliseerd in de raphe nuclei, in de mediale zone van de hersenstam. Vanuit die locatie zenden ze vezels naar de voorhersenen en het ruggenmerg zodat de serotonine zenuweinden aanwezig zijn in de centrale regio's die betrokken zijn bij de functies en gedragingen, zoals nociceptie, humeur en thermogenese. Neuroanatomisch onderzoek ontdekte een breed netwerk van 5-HT vezels en uiteinden in de oppervlakte lagen in de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Dit bevestigde de rol van 5-HT in de controle van nociceptie. (Osborne & Hamon, 1988) Serotonerge neurotransmissie bestaat uit de transfer van signalen van presynaptische 5-HT-bevattende neurone naar postsynaptische doelen die uitgerust zijn met 5-HT receptoren. Het meten van specifieke bindingen van derivaten van 5-HT agonisten en antagonisten aan hersenmembranen zorgde voor het identificeren van herkenningszijdes met farmacologische en biochemische kenmerken die typisch voor de receptoren zijn. (Dumuls & al, 1988) Figuur 4 geeft de route van serotonine in de hersenen weer.

Serotonine in regulering van humeur

Een onderzoek van Morris et al beschreef het effect van tijdelijke depressies door het snel terugbrengen van het plasma tryptofaan, de precursor van serotonine. Hierna werd de neurale activiteit gemeten tijdens verschillende cognitieve taken. Neurale activiteit in verschillende 5-HT gerelateerde gebieden, zoals de habenula, de amygdala en de dorsale raphé hingen samen met de plasma niveaus van tryptofaan en de mate van depressieve gedragingen.

De activiteit in regio's die sterke serotonine projecties ontvangen, bijvoorbeeld de amygdala, hangen positief samen met niveaus van het plasma tryptofaan. Dit geeft aan dat verminderde synaptische activiteit in die gebieden op zal treden na een daling in het plasma tryptofaan.
De bevindingen in dit onderzoek tonen de rol van een verminderde hoeveelheid beschikbare tryptofaan in de hersenen in een depressie aan. Minder projecties vanuit de raphe nuclei waar een groot deel van de 5-HT receptoren zich bevinden, leidt tot minder activiteit in andere hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor het reguleren van gedrag en emoties, zoals de amygdala. (Morris & al, 1999)

Seizoensritme

Er wordt veel onderzoek gedaan naar neurotransmitters in de hersenen in patiënten met seizoensafhankelijke depressies. Van alle monoamine neurotransmitters heeft serotonine het duidelijkste seizoensritme in metabolisme en beschikbaarheid. De niveaus van serotonine blijken uit verschillende onderzoeken in de winter lager te zijn dan in de zomer. (Carlsson & al, Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem, 1980) In een onderzoek van Wirz-Justice en Richter is in zes gezonde personen een significant jaarlijks patroon van de serotonine opname in bloedplaatjes gevonden. (Rosenthal & al, 1987) Een onderzoek van Brown et al concludeerde dat de plaatjes serotonine (5-HT) opname in onbehandelde depressieve patiënten verminderd is. (Brown & van Praag, 1991) Arora et al beschreven een seizoensritme in het aantal serotonine opname kanten in bloedplaatjes in normale personen met de laagste waardes in April en Juni. In depressieve patiënten werd een soortgelijke trend waargenomen, maar alleen met de laagste waardes in de wintermaanden. (Rosenthal & al, 1987)

Afwijkende respons in patiënten met SAD

In dieren en gezonde mensen verandert de verschillende amplificatie van serotonine activiteit redelijkerwijs tussen de verschillende seizoenen. De hoeveelheid serotonine in de hypothalamus in post mortem samples van mensen hebben een duidelijke seizoensvariatie met de laagste waarden in December en Januari. (Carlsson & al, Seasonal and circadian monoamine variations in human brain examined post mortem, 1980)
In mensen met een seizoensafhankelijke depressie kunnen verstoringen in het centrale serotonerge systeem, en daaropvolgende verminderde serotonerge neutransmissie, een grote rol spelen. (Johansson & al, 2001) Elke verstoring in de synthese, het metabolisme of de opname van serotonine kan namelijk bijdragen aan het manifesteren van schizofrenie, depressie, compulsieve stoornissen en leerproblemen.
Serotonine zelf als neurotransmitter en het transporteiwit 5-HTT in de synaptische spleet blijken een belangrijke rol te hebben in het manifesteren van een depressie. Kort na de identificatie van 5-HTT als een doel van antidepressiva werd 5-HTT in 1981 door Langer et al voor het eerst gelinkt aan depressie (figuur 5). (Langer & al, 1981)

Seizoensafhankelijke depressies en gewichtstoename

Patiënten met seizoensafhankelijke depressies ondervinden vaak klachten in de regulatie van hun energiebalans. Ze rapporteren gewichtstoenames, toegenomen eetlust en hunkering naar koolhydraten, welke allemaal significant aan elkaar gecorreleerd zijn. Dit suggereert dat de regulatie van het patroon van slapen en eten in SAD patiënten gecoördineerd wordt door neurofysiologische systemen die variëren per seizoen op een samenhangende manier. Wat is de rol van melatonine en serotonine in deze regulatie en is er misschien een link tussen deze twee? (Rosenthal & al, 1987)

Melatonine en lichaamsgewicht

In een onderzoek van Wade en Bartness is aangetoond dat in Syrische hamsters die onder lange fotoperiodes gehuisvest waren, dagelijkse injecties van melatonine in de namiddag het lichaamsgewicht en de hoeveelheid vet deden toenemen. Dit effect werd ook gezien als de fotoperiode verkort werd. (Wade & Bartness, 1984) Ook in mensen zijn soortgelijke reacties aanwezig. Als het licht uit de omgeving toeneemt, ervaren SAD patiënten een verlies in eetlust, vooral in koolhydraten, en in gewicht als een algemene antidepressieve respons. Wanneer de patiënten werden blootgesteld aan helder licht met een sterkte van 2500 lux, gelijk aan de intensiteit die nodig is voor het onderdrukken van de nachtelijke menselijke melatonine secretie, werd geconcludeerd dat de antidepressieve respons gemedieerd kon worden door een invloed op de melatonine secretie. (Rosenthal & al, 1986) In afwezigheid van de ogen en de epifyse heeft de fotoperiode geen effect op het gewicht. (Hoffman & al, 1982)

Thyroïd hormonen

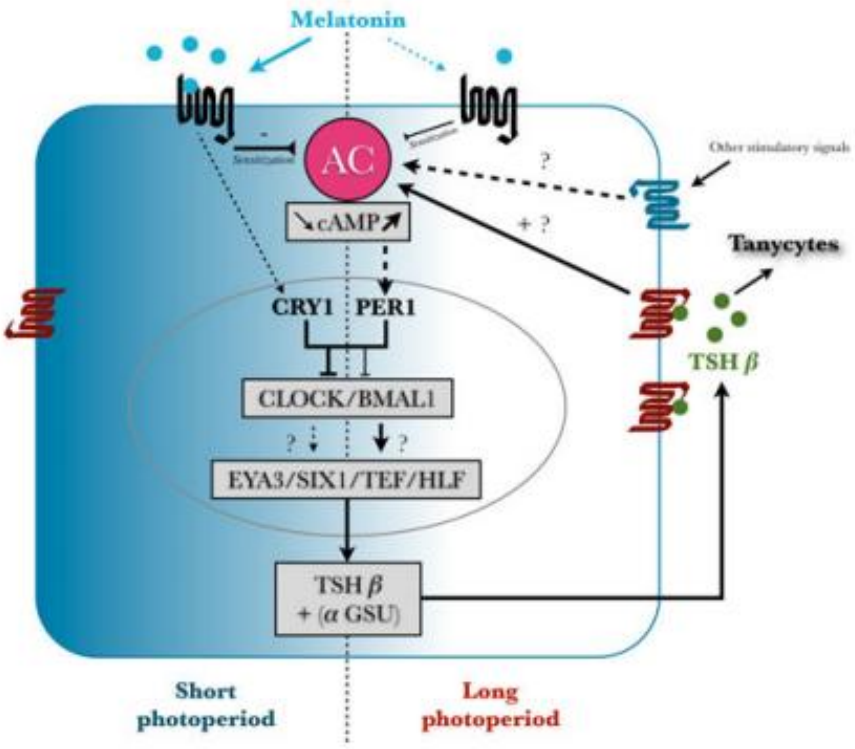
In verscheidene onderzoeken is het effect van melatonine op een andere route uit de epifyse, die van het thyroxine hormoon, onderzocht. Melatonine blijkt een onderdrukkend effect te hebben op dit hormoon, dat een rol speelt in het reguleren van de energiebalans en het gewicht. Het is dus aanneembaar dat melatonine een rol speelt in het mediëren van de effecten van de wintercondities door de modulatie van de thyroïd as.

Er is veel onderzoek gedaan naar de effecten van melatonine op thyroid fysiologie in vrouwelijke hamsters. Uit een onderzoek van Vriend et al bleek dat 25 microgram melatonine de bloedwaardes van Thyroxine (T4), triiodothyronine (T3) en thyrotropine (TSH) onderdrukte. Ook het verminderen van de fotoperiode, en dus het verlengen van de donkere periode en de duur van melatonine secretie, resulteerde in verminderde bloedwaardes van deze hormonen. Deze resultaten komen overeen met de hypothese dat melatonine samenhangt met neurotransmitters die de synthese of het vrijkomen van hypothalamische thyrotropin-releasing hormonen beïnvloedt. (Vriend & al, Effects of Melatonin on Thyroid Physiology of Female Hamsters, 1982) In een onderzoek van Vaughan et al komen dezelfde resultaten naar voren. (Vaughan & al, 1982) Een ander onderzoek van Vriend & Reiter toont aan dat het toevoegen van melatonine in jonge mannelijke hamsters de thyroxine niveaus met 38,5% onderdrukt vergeleken met de saline controle groepen. De vrije thyroxine bleek in dit onderzoek ook significant verminderd in de ratten met melatonine injecties. (Vriend & Reiter, Free Thyroxin Index in Normal, Melatonin-Treated and Blind Hamsters, 1977)

Processen

De precieze vertaling van het hormoon melatonine is verwarrend. Het kritieke weefsel voor de acties van melatonine is de pars tuberalis (PT), waar de melatonine receptors gelocaliseerd zijn. Op het moleculaire niveau is de regulatie van cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP) signalering waarschijnlijk een belangrijk proces voor de werking van melatonine. De werking van melatonine in de pars tuberalis heeft positieve en negatieve effecten op gentranscriptie, componenten van de circadiane klok als deel van het mechanisme dat het melatonine signaal decodeert en het reguleren van het thyroid-stimulating hormoon (TSH). TSH is een belangrijk output hormoon van de pars tuberalis. In de hersenen bekleden tanycyten het derde ventrikel van de hypothalamus en deze cellen worden gezien als belangrijke componenten van de route die leidt tot seizoensveranderingen in fysiologie.

Er is sterk bewijs dat de pars tuberalis (PT) het belangrijkste gebied is voor de vertaling van de jaarlijkse dagelijkse variatie in de duur van melatonine secretie. Het melatonine signaal wordt vertaald naar de seizoensafhankelijke synthese secretie van TSH in de epifyse. TSH productie wordt, zoals hierboven uitgelegd, onderdrukt door melatonine, waardoor de concentraties hoog zijn in de zomer en laag of afwezig in de winter. Dit gebeurt via een mechanisme waarvan gebruik wordt gemaakt van cAMP-signalering en componenten van de moleculaire klok. Tanycyten van het derde ventrikel lijken de cellulaire link te zijn tussen de pars tuberalis en neuronale responsen die leiden tot de fysiologische veranderingen in lichaamsgewicht. Thyroid hormoon synthese, aangevoerd door de TSH uit de pars tuberalis, leidt daarin tot hypothalamische regulatie van seizoensfysiologie. (Barrett & Bolborea, 2012)

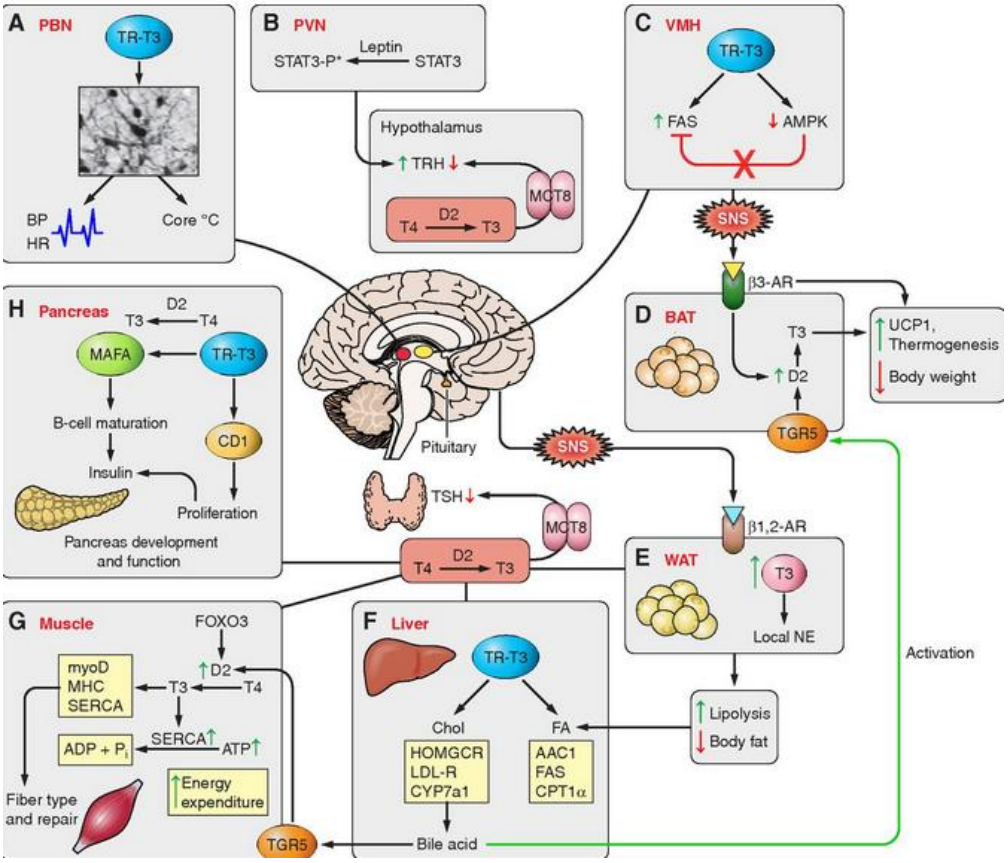


Figuur 5. Interactie tussen cAMP, transcriptiefactoren en de productie en secretie van TSH in een melatonine-gevoelige cel in de pars tuberalis. (Barrett & Bolborea, 2012)

In figuur 5 is een model weergegeven van de interactie tussen cAMP, transcriptiefactoren en de productie en secretie van TSH in een melatonine-gevoelige cel in de pars tuberalis. Lange dagen/korte nachten kunnen de cAMP concentratie verhogen tot die de expressie van transcriptiefactoren kan uitlokken die de expressie van TSH verhogen. Deze verhoogde expressie van TSH gaat door de tanycyten van het derde ventrikel om de thyroïd hormoon beschikbaarheid in de hypothalamus te reguleren. TSH kan de cAMP-gemedieerde transcriptie in de pars tuberalis verhogen door een mechanisme dat sensibilisatie van de adenylate cyclase enzymen via een melatonine-receptor gemedieerd proces betreft. Tijdens lange dagen en dus korte nachten is Cry1 inductie

door de stijging in melatonine in de avond tijdelijk voldoende gescheiden van Per1 inductie, die kort na de nachtdaling in melatonine productie volgt. Zo wordt voorkomen dat er voldoende hoeveelheden van Per1/Cry1 remmende transcriptionele complex komen. De TSH productie wordt in lange dagen niet geremd door dit complex.
In korte dagen en lange nachten komt de inductie van Cry1 door melatonine tijdelijk wel dichtbij de Per1 inductie, waardoor het remmende complex wel kans heeft om te bestaan. Door het blokkeren van Clock/Bmal1 transcriptionele processen door het Per1/Cry1 complex, samen met de verminderde drive van cAMP-gemedieerde transcriptionele activiteit, wordt de TSH productie verlaagd door een daling van de TSH drive in tanycyten.

TSH stimuleert de expressie van type 2 deiodinase (Dio2) voor de T3 productie in de lange dagen fysiologie. Een daling in TSH in korte dagen leidt tot een daling in Dio2 expressie. Dit zorgt voor een daling van T3 beschikbaarheid voor de hypothalamus.



In figuur 6 wordt een overzicht weergegeven van de hypothalamus-hypofyse-thyroid-as. Thyrotropin releasing hormone (TRH) en thyroïd stimulating hormone reageren voornamelijk op circulerend serum T4, dat dan in de hypothalamus door D2 wordt omgezet in T3. Als in de figuur gekeken wordt naar processen die een grote rol spelen in lichaamsgewicht, zijn het bruine vetweefsel, het witte vetweefsel, de lever en de spieren belangrijk. (Barrett & Bolborea, 2012)

Figuur 6. Overzicht van de Hypothalamus-Hyopfyse-Thyroid-as. (Barrett & Bolborea, 2012)

Thyroïd hormoon stimuleert het basale metabolisme door het verhogen van de ATP productie voor metabole processen en door het genereren en behouden van ion-gradiënten. Het hormoon stimuleert metabolische cycli met betrekking tot vet, glucose en eiwitten. Daarnaast kan het de Na+-niveaus in de cel en de K+-niveaus buiten de cel veranderen, waardoor er meer ATP nodig is om met de Na+-K+-ATPase pomp het gradiënt te behouden. De basale metabole ratio is de primaire bron van energieverbruik in mensen en een daling van dit metabolisme kan resulteren in obesitas en gewichtstoename. (Ravussin & al, 1988)

In gezonde individuen wordt een afname in het serum TSH geassocieerd met een toename in lichaamsgewicht. In het figuur zie je een schematische weergave van de functies van T3 en T4 op lichaamsgewicht en metabolisme. In de lever wordt na binden van T3 aan de receptor cholesterol omgezet in galzuur. Dit galzuur bindt actief aan de trigliceryde-receptor 5, waardoor de hoeveelheid D2 omhoog gaat en de vorming van T3 ook. Deze stijging zorgt, samen met activatie van het sympatische zenuwstelsel, voor meer verbranding van het bruine vetweefsel, thermogenese, en een daling in lichaamsgewicht. Door activatie van de ß1,2-A-receptor (sympatisch) in het witte vetweefsel stijgt de hoeveelheid serum T3 en lokale hoeveelheid noradrenaline. Hierdoor gaat de lipolyse omhoog; er wordt meer vet verbrandt met als gevolg een vermindering van het lichaamsvet en een daling van het gewicht.

In patiënten met seizoensafhankelijke depressie vindt er door de toegenomen hoeveelheid melatonine een onderdrukkende werking op Thyroxine (T4) en TSH plaats, wordt er minder T4 door D2 omgezet in T3 en ondervinden deze patiënten een remmende werking op het energiemetabolisme. Er vindt minder thermogenese en lipolyse plaats, waardoor mensen een toename van hun lichaamsgewicht ondervinden. (Barrett & Bolborea, 2012)

Serotonine en lichaamsgewicht

De interesse in het functioneren van serotonine heeft vaak te maken met depressies of eetstoornissen. Dit laatste omdat serotonine een rol heeft in verzadiging. Een dieronderzoek van Wurtman et al heeft aangetoond dat koolhydraten de serotonine synthese in de hersenen versterken. Een recenter onderzoek toonde de waarschijnlijkheid van soortgelijke mechanismen in mensen aan, waarbij werd aangenomen dat het eten van koolhydraten deel van een complexe gedrags-biochemische feedback loop kan zijn voor het reguleren van de serotonine homeostase. (Rosenthal & al, 1987) Een onderzoek van Lambert et al liet ook zien dat de serotonine omzet in de winter lager is dan in de zomer. (Lambert & al) Borgers et al onderzochten de mate van activiteit van de serotonine transporters (SERTs). Uit dit onderzoek bleken deze SERTs minder actief te zijn in een belangrijk centrum in de hersenen dat een grote rol speelt in verzadiging in mensen met obesitas. Ook hieruit blijkt dus dat serotonine en de transporters een belangrijke rol spelen in het reguleren van de energiebalans. (Borgers & al, 2014)

Koolhydraten

De rol van hypothalamisch serotonine in het reguleren van genot en verzadiging kan dus misschien verklaren waarom patiënten met seizoensafhankelijke depressies verlangen naar koolhydraten en daaropvolgende gewichtstoename tijdens de depressieve wintermaanden. De koolhydraten ontlenen hun gedragseffecten aan hun vermogen om insuline vrij te maken. Insuline onderdrukt snel de circulerende niveaus van de meeste grote neutrale aminozuren zonder het niveau van tryptofaan te verminderen. Vandaar dat er meer tryptofaan de hersenen in getransporteerd wordt, waardoor er meer serotonine gemaakt wordt en vrijgelaten kan worden in de synapsen. (Fernstrom & Wurtman, 1972)

De effecten van het voedsel hangen af van vertering en absorptie. Sommige individuen blijven doorgaan met eten, totdat ze een verandering in hun humeur ervaren. Hierdoor eten ze veel grotere hoeveelheden dan ze eigenlijk nodig hebben. In gevoelige mensen worden vaak positieve effecten op het humeur waargenomen na het eten van voedsel. Omdat serotonine neuronen zijn betrokken bij

andere gedragingen zoals humeur, pijn, gevoeligheid en slaap kiezen koolhydraat-hunkeraars ervoor om koolhydraten in overvloed te eten om zo de serotonine-afhankelijke psychotropische effecten te verkrijgen. Ze eten dus niet omdat ze honger hebben of de smaak van eten lekker vinden. (Wurtman & Wurtman, Brain serotonin, dietary carbohydrates, obesity and depression, 1991) Als het voedsel wordt gegeten tegelijk met of vlak na een eiwitmaaltijd, zoals een dessert, zullen de andere grote neutrale aminozuren in de eiwitten de opname van tryptofaan in de hersenen blokkeren. Op die manier zal de persoon die eet geen verbetering in zijn/haar humeur waarnemen en zal blijven hunkeren naar koolhydraten, waarop ze mogelijk een verandering in hun lichaamsgewicht kunnen waarnemen. (Wurtman, Depression and weight gain: the serotonin connection, 1993)

Thermogenese

Serotonine kan ook een effect hebben op de thermogenese in mensen. In een onderzoek van Schwartz et al werden 16 gezonde vrijwilligers onderzocht door hun kern- en huidtemperatuur te meten na toedienen van een stof met een centrale serotonerge werking (meta-chlorophenylpiperazine(m-CPP). Een andere groep kreeg een placebo toegediend. Vergeleken met de placebogroep steeg de kerntemperatuur en nam de plasmaconcentratie Noradrenaline toe. De analyse van de huidtemperatuur suggereerde dat de effectormechanism dat verantwoordelijk is voor de verhoogde kerntemperatuur de toegenomen metabole thermogenese is. Deze serotonine agonist activeert een modus van metabole thermogenese dat bestuurd wordt door een nachtactief gevoelig proportioneel controlemechanisme. Dit controlemechanisme is betrokken bij de algemene regulering van de energiebalans in zoogdieren. (Schwartz & al, 1995)

Conclusie

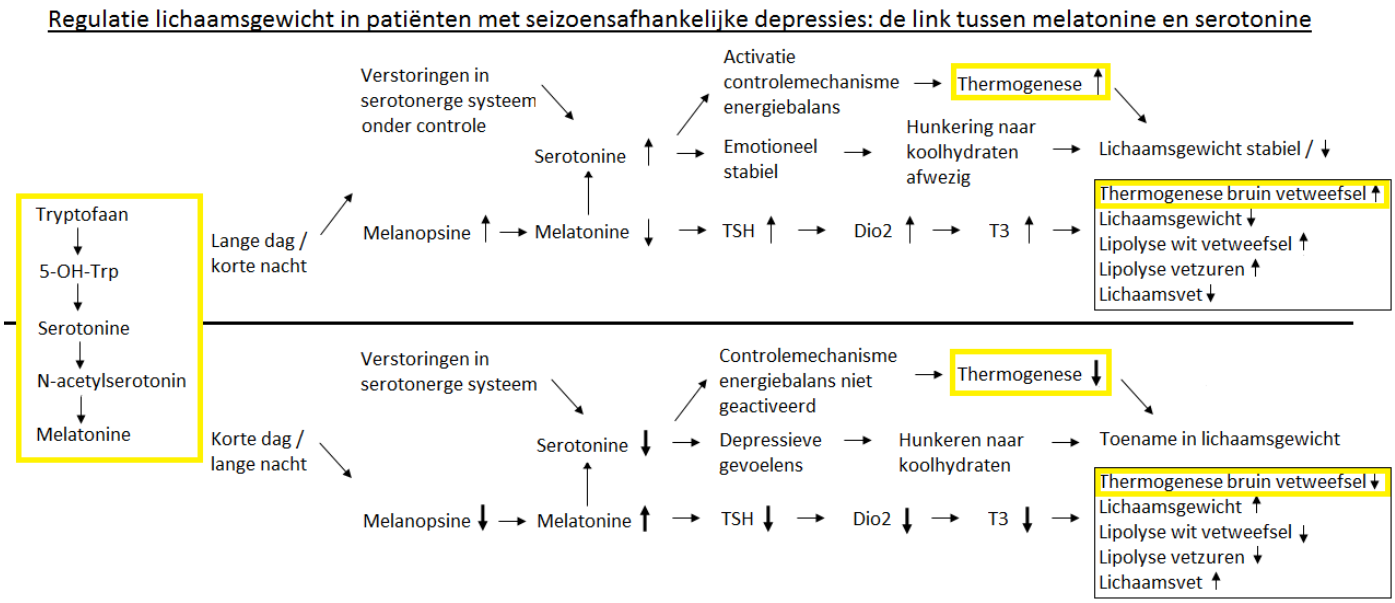
Melatonine en serotonine hebben allebei een mogelijke functie in de manifestatie van seizoensafhankelijke depressies. De langere nachten in de winter spelen hierin een grote rol en zorgen voor het seizoensritme in deze vorm van depressie.

Melatonine en serotonine worden beide gesynthetiseerd vanuit het essentiële aminozuur Tryptofaan. Als de nacht langer is en de fotoperiode korter, zal er meer melatonine gesynthetiseerd worden. Dit is een natuurlijk verschijnsel en zal in gezonde individuen niet meteen tot klachten leiden. Sommige mensen hebben echter een verlaagde gevoeligheid van de lichtgevoelige cellen op de retina, waardoor het fotopigment melanopsine verminderd afgegeven wordt. Dit heeft gevolgen voor de melatonine concentraties, aangezien melanopsine normaal gesproken de synthese van melatonine controleert en deze remt. Patiënten met SAD hebben dus een extra verhoogde melatonine synthese in de lange winternachten. Dit heeft tot gevolg dat het Thyroïd-Stimulerend-Hormoon wordt geremd, daaropvolgend het Deiodinase2 geremd wordt en er minder T4 omgezet wordt in T3. Hierdoor kunnen verschillende processen die een rol spelen in het reguleren van energiebalans en lichaamsgewicht, zoals thermogenese door stimulatie van het bruine vetweefsel en de lipolyse van vetweefsel en vetzuren, niet geactiveerd worden. Patiënten merken daardoor vaak een toename in lichaamsvet en –gewicht.

Doordat er geen goede rem op de synthese van melatonine zit, schiet deze omhoog en daalt de hoeveelheid serotonine sterk. Serotonine is belangrijk voor de regulering van het gedrag en de stemming in mensen. Een gedaalde hoeveelheid serotonine in de hersenen zorgt er dan ook voor dat mensen hun emoties minder goed kunnen reguleren en zich depressief voelen. Om deze depressieve gevoelens kwijt te raken, gaan deze patiënten veel eten. Ze willen onbewust koolhydraten binnenkrijgen, omdat deze zorgen dat er meer tryptofaan de hersenen in getransporteerd wordt en er dus omzetting tot serotonine plaats kan vinden. De serotonine zal binden aan de receptoren in de betreffende gebieden en dit zal leiden tot meer activatie in gebieden die het humeur regelen. Het probleem is dat deze mensen niet eten totdat ze verzadigd zijn, maar net zo lang dooreten tot ze deze veranderingen in humeur merken. Ze eten dus veel te veel en zien dit op deze manier terug in een toename in hoeveelheid lichaamsvet en –gewicht.

Een andere functie van serotonine is dat het een rechtstreeks effect kan hebben op de thermogenese. Een hoge concentratie serotonine kan een controlemechanisme activeren dat verantwoordelijk is voor de regulering van de energiebalans. In patiënten met SAD is de hoeveelheid serotonine verlaagd en wordt dit mechanisme niet/nauwelijks geactiveerd, waardoor er minder thermogenese plaatsvindt. Hierdoor wordt het bruine vetweefsel minder gestimuleerd en zullen patiënten sneller een toename in lichaamsgewicht ondervinden.

Melatonine en serotonine hebben op verschillende manieren met elkaar te maken in patiënten met seizoensafhankelijke depressies. Het begint al bij de precursor tryptofaan, waaruit serotonine en melatonine beiden worden gesynthetiseerd. Een hogere concentratie melatonine zorgt bij een gelijke omzetting vanuit tryptofaan tegelijkertijd voor minder beschikbare serotonine. Daarnaast hebben zowel melatonine als serotonine effecten op de thermogenese in deze patiënten. Een hoge concentratie melatonine zorgt uiteindelijk voor een daling in thermogenese. Voor serotonine geldt dat een lage concentratie zorgt voor een daling in thermogenese.



Figuur 7. Regulatie van het lichaamsgewicht in patiënten met seizoensafhankelijke depressies: de link tussen melatonine en serotonine

In figuur 7 zijn deze effecten schematisch weergegeven voor patiënten met seizoensafhankelijke depressies. De geel omlijnde tekst bevat de mogelijke factoren die voor zowel melatonine als serotonine gelden in het reguleren van de energiebalans en het lichaamsgewicht in deze patiënten.

Referenties

Barrett, P., & Bolborea, M. (2012). Molecular pathways involved in seasonal body weight and reproductive responses governed by melatonin. *J Pineal Research* (52), 376-388.

Blakely, R., & al, e. (1999). Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rat brain. *Nature* (354), 66-70.

Borgers, A., & al, e. (2014). Decreased serotonin transporter immunoreactivity in the human hypothalamic infundibular nucleus of overweight subjects. *Front Neurosci* , 1-7.

Brainaird, G., & al, e. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *Journal of Neuroscience* (21), 6405-6412.

Brown, S., & van Praag, H. (1991). *The role of serotonin in psychiatric disorders.* Albert Einstein College of Medicine of Yeshvia University: Brunner/Mazel, INC.

Carlsson, A., & al, e. (1980). Seasonal and circadian monoamine variations in human brain examined post mortem. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* (280), 75-83.

Carlsson, A., & al, e. (1980). Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. *Acta Psychiatr Scand* (280), 75-85.

Dawn, R., & al, e. (2009). L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *International Journal of Tryptophan Research* (2), 45-60.

Dumuls, A., & al, e. (1988). A nonclassical 5-hydroxytraptamine receptor postively coupled with adenylate cyclase in the central nervous system. *Molec Pharmac* (34), 880-887.

Fernstrom, J., & Wurtman, R. (1972). Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science* (173), 1023-1025.

Giessen, E., & Booij, J. (2010). The SPECT tracer [123I] ADAM binds selectively to serotonin transporters: a double-blind, placebo-controlled study in healthy young men. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (37), 1507-1511.

Gupta, A., & al, e. (2013). Role of serotonin in seasonal affective disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (17), 49-55.

Henry, H., & Norman, A. (2003). Melatonin receptor signalling. *Encyclopedia of Hormones and Related Cell Regulators* , 638-644.

Hoffman, R., & al, e. (1982). Influence of photoperiod and temperature on weight gain, food consumption, fat pads and thyroxine in male golden hamsters. *Growth , 2* (46), 150-162.

Johansson, C., & al, e. (2001). Seasonal affective disorder and serotonin-related polymorphisms. *Neurobiol Dis* (8), 351-357.

Kárádóttir, R., & Axelsson, J. (2001). Melatonin secretion in SAD patients and healthy subjects matched with respect to age and sex. *International Journal of Circumpolar Health* (60), 548-551.

Kleszczynski, K., & al, e. (2011). Differential effects of melatonin as a broad range UV-damage preventive dermato-endocrine regulator. *Dermatoendocrinology , 1* (3), 27-31.

Lambert, G., & al, e. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* (360), 1840-1842.

Langer, S., & al, e. (1981). High-affinity binding of 3H-imipramine in brain and platelets and its relevance to the biochemistry of affective disorders. *Life Sci* (29), 211-220.

Levitan, R. (2007). The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder. *Dialogues Clin Neurosci , 9* (3), 315-324.

Malpaux, B., & al, e. (1998). Evidence that melatonin acts in the premammillary hyopthalamic area to control reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizinghormone secretion bu in situ microimplant delivery. *Endocrinology* (139), 1508-1516.

Moore, R. (1996). Neuronal control of the pineal gland. *Behav Brain Res* (73), 125-130.

Moore, R., & al, e. (1978). Neural control of pineal function in mammals and birds. *J Neural Trans, Supp* (13), 47-58.

Morgan, P., & al, e. (1999). How does the melatonin receptor decode photoperiodic signal in pars tuberalis? *Adv Exp Med Biol.* (460), 165-174.

Morris, J., & al, e. (1999). Covariation of Activity in Habenula and Dorsal Raphé Nuclei Following Tryptophan Depletion. *NeuroImage* (10), 163-172.

Morrison, F. (2004). Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis. *News Physiol Sci* (67), 67-74.

Mrugala, M., & al, e. (2000). Rhytmic multiunit neural activity in slices of hamster suprachiasmatic nucleus reflect prior photoperiod. *Am J Physiol* (278), 987-994.

Osborne, N., & Hamon, M. (1988). Neuronal Seroton. *Wiley* .

Ravussin, E., & al, e. (1988). Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* (318), 467-472.

Roecklein, K., & al, e. (2013). Melanopsin, photosensitive ganglion cells, and seasonal affective disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews , 37* (3), 229-239.

Rosenthal, N., & al, e. (1987). Disturbances of appetite and weight regulation in seasonal affective disorder. *Annals of the new york academy of sciences* (499), 216-230.

Rosenthal, N., & al, e. (1986). Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. *J. Neural Transm* (21), 257-267.

Schwartz, P., & al, e. (1995). Serotonin and thermoregulation. Physiologic and pharmacologic aspects of control revealed by intravenous m-CPP in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology , 13* (2), 105-115.

Spitzer, R., & al, e. (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* (35), 773-782.

Tamarkin, L., & al, e. (1985). Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction? *Science* (227), 714-720.

Vaughan, G., & al, e. (1982). Thyroid hormones in male hamsters with activated pineals or melatonin treatment. *Prog Clin Biol Res* (92), 187-196.

Vriend, J., & al, e. (1982). Effects of Melatonin on Thyroid Physiology of Female Hamsters. *Neuroendocrinology* (35), 79-85.

Vriend, J., & Reiter, R. (1977). Free Thyroxin Index in Normal, Melatonin-Treated and Blind Hamsters. *Hormone and Metabolic Research , 9* (3), 231-234.

Wade, G., & Bartness, T. (1984). Seasonal obesity in Syrian hamsters: effects of age, diet, photoperiod and melatonin. *Am. J. Physiol* (16), 328-334.

Wehr, T., & al, e. (2001). A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* (58), 1108-1114.

Wurtman, J. (1993). Depression and weight gain: the serotonin connection. *Journal of Affective Disorders* (29), 183-192.

Wurtman, J., & Wurtman, R. (1991). Brain serotonin, dietary carbohydrates, obesity and depression. *Serotonin, sleep and mental disorder* , 147-161.