

**Veranderingen in circadiane ritmen en slaap bij schizofrenie  
en de invloed van olanzapine: ritmeverschuiving in de Wistarrat**

**Eline van Dijk**

**Simon Evers, Anton Scheurink  
Department of Neuroendocrinology, University of Groningen**

**10-07-2009**

	<b>Pag.</b>
<b>Abstract</b>	
<b>1. Inleiding</b>	1
<b>2. Verstoringen in slaap en circadiane ritmen in schizofrenie</b>	6-9
2.1 <i>Parameters van slaap bij nooit behandelde schizofrenie patiënten</i>	6
2.2 <i>Parameters van slaap bij behandelde schizofrenie patiënten</i>	6
2.3 <i>Parameters van slaap bij gezonde personen behandeld met APDs</i>	7
2.4 <i>Slaap spoelen bij schizofrenie</i>	7
2.5 <i>Delta waves bij schizofrenie</i>	8
<b>3. Schizofrenie en receptor verstoringen</b>	10-12
3.1 <i>Dopamine</i>	10
3.2 <i>Glutamaat</i>	10
3.3 <i>GABA</i>	11
3.4 <i>Serotonine</i>	11
3.5 <i>Mechanismen van verstoringen in slaap bij schizofrenie</i>	11
<b>4. Circadiane ritmen en voedselopname</b>	13-14
4.1 <i>Circadiane ritmen schizofrenie</i>	13
4.2 <i>SCN en glucose metabolisme</i>	13
4.3 <i>Verstoringen in ritmes en ziekten</i>	14
<b>5. Olanzapine, slaap en circadiane ritmen</b>	15-17
5.1 <i>Bindingsprofiel OLZ</i>	15
5.2 <i>Parameters van slaap en OLZ</i>	15
5.3 <i>Slaap spoelen en OLZ</i>	16
5.4 <i>Specifieke slaapstoornissen en APDs</i>	16
5.5 <i>Circadiane ritmen en OLZ</i>	17
<b>6. Onderzoeksdoel</b>	18
<b>7. Materiaal &amp; Methoden</b>	19
<b>8. Resultaten</b>	20-24
<b>9. Conclusie en discussie</b>	25-28
9.1 <i>Diermodel</i>	25
9.2 <i>Temperatuur en night eating syndrome</i>	26
9.3 <i>SCN, OLZ en gewichtstoename</i>	27
9.4 <i>GH en OLZ</i>	27
<b>Referenties</b>	28-29
<b>Bijlage</b>	I-VIII

## Abstract

Schizofrenie gaat gepaard met verstoringen in slaap en circadiane ritmen. Verstoorde neuronale mechanismen die hier waarschijnlijk een rol spelen zijn onder andere een hypoactief mesocorticaal dopaminerg systeem, een hyperactief mesolimbisch dopaminerg systeem, een verminderde GABA expressie in de prefrontale cortex en een waarschijnlijk verminderde hoeveelheid NMDA receptoren. De neurotransmitters serotonine, noradrenaline, dopamine en histamine spelen een rol bij het reguleren van slapen en waken .

Het onderzoek van de laatste jaren laat zien dat behandeling met het atypische antipsychoticum olanzapine bij schizofrenie patiënten voor een toename in gewicht zorgt, insuline resistentie induceert en daardoor uiteindelijk ook diabetes type II induceert. Het lijkt dat er een verband bestaat tussen insuline resistentie, diabetes type II en een verstoorde biologische klok, wat interessant is omdat schizofrenie ook geassocieerd is met verstoringen in slaap, circadiane ritmes en rust-activiteit cycli. Daarnaast heeft olanzapine (OLZ) ook invloed op deze (verstoorde) ritmen en heeft OLZ effecten op verschillende systemen die een rol spelen bij de pathofysiologie van schizofrenie zoals het dopamine en serotonine systeem. In dit experiment worden de effecten van OLZ gedurende een behandeling van 35 dagen op Wistar vrouwtjesratten vergeleken met de effecten van deze medicijnen die gevonden zijn op Wistar mannetjesratten waarbij ook naar de temperatuur en activiteit van de vrouwtjesratten gekeken wordt.

Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat olanzapine zorgt voor ritmeverschuivingen in de vrouwelijke Wistarrat voor zowel voedselinname, activiteit en temperatuur: deze variabelen zijn verhoogd in de lichtfase en verlaagd in de donkerfase wat op compensatie in de lichtfase duidt waarnaast er wat betreft de voedselinname ook sprake is van een anticipatie effect.

Uit de literatuur komen sterke aanwijzingen naar voren dat de SCN betrokken is bij de regulatie van de insuline en glucose huishouding en dat een verstoord SCN mogelijk betrokken is bij de pathofysiologie gezien bij behandeling met OLZ. Het verband tussen een disfunctionerende SCN, verstoorde ritmen en een toename in gewicht is nog niet duidelijk en zal verder onderzocht moeten worden. Daarnaast is het van belang dat er ook meer onderzoek zal plaatsvinden wat betreft de sekseverschillen in de effecten van OLZ behandeling gevonden tussen mannetjes en vrouwtjesratten

## 1. Inleiding

Schizofrenie is een aandoening van de hersenen waarbij denken, gedrag en gevoelsleven van de patiënt zeer verstoord zijn. Deze ziekte openbaart zich vaak voor het eerst tussen het vijftiende en dertigste levensjaar waarbij de eerste psychose kan voorkomen zonder dat daar directe aanleiding voor is. De psychotische perioden worden gekenmerkt door vreemd praten, vreemd gedrag en verward denken. Daarnaast wordt er gesproken van negatieve en positieve symptomen, waarbij met negatieve symptomen over het algemeen een vervlakking of afwezigheid van normale functies worden bedoeld en waarbij met positieve symptomen juist een verstoring of een over aanwezigheid van normale functies worden bedoeld. Naast deze psychotische perioden lijdt de patiënt aan een verminderd psychisch en sociaal functioneren. Volgens de DSM-IV zijn de essentiële kenmerken van schizofrenie “een mix van karakteristieke positieve en negatieve symptomen die aanwezig zijn geweest in één maand vooraf gegaan door een periode van minimaal zes maanden waarin een aantal symptomen van de ziekte al aanwezig waren”.

Hoewel vaak gedacht wordt dat schizofrenie een zeldzame aandoening is, is dit echter niet zo: een op de honderd personen zal dit ziektebeeld ontwikkelen. In Nederland lijden ongeveer 100.000 mensen aan schizofrenie.<sup>1</sup>

Moelijkheden met het in slaap vallen of met het in slaap blijven worden veelvuldig ondervonden door patiënten die lijden aan schizofrenie: naar schatting kan een verstoorde slaap gevonden worden in 30 tot 80 procent van de patiënten, dit is afhankelijk van de mate van ernst van de psychotische symptomen.<sup>2</sup> Slapeloosheid wordt pas als een symptoom van schizofrenie beschouwd wanneer de verstoring in het slapen ten minste een maand aanwezig is en geassocieerd wordt met vermoeidheid overdag of een verminderd functioneren gedurende de dag. Wanneer het slapen door de patiënt als problematisch wordt ervaren, is dit ook significant gecorreleerd met een verminderde kwaliteit van leven.<sup>3</sup> Hoewel slapeloosheid zelden de hoofdklacht is, gaat slapeloosheid wel vaak gepaard met een verergering van het ziektebeeld en kan het zelfs de voorloper zijn van andere symptomen die op een terugval van de ziekte duiden. Een zeer ernstige verstoring van de slaap kan de schizofrenie voor de patiënt zo gecompliceerd maken dat deze suïcidaal kan worden, dit komt echter minder frequent voor.<sup>4</sup> Aangezien slapeloosheid een dusdanig grote rol speelt in schizofrenie, is onderzoek naar de onderliggende mechanismen hiervan van belang.

Sinds de ontwikkeling van technieken zoals EEG en polysomnografie zijn er veel studies gedaan naar de verstoringen in slaap bij schizofrenie patiënten. Hoewel er veel onderzoeken zijn, bestaat er nog steeds een grote controverse over hoe de resultaten die gevonden zijn bij deze onderzoeken geïnterpreteerd moeten worden. De variatie aan gevonden resultaten kan gerelateerd worden aan:

1. de verschillende subtypen van schizofrenie
2. de grote variatie in leeftijd van patiënten die betrokken waren bij onderzoeken
3. de fase van de ziekte (acuut of chronisch) waarin de patiënten zich tijdens het onderzoek bevonden
4. het niet van tevoren screenen op aanwezigheid van slaapstoornissen zoals obstructieve slaap apnea en periodic limb movement disorder; deze aandoeningen komen veelvuldig voor in ouderen.
5. het meenemen van patiënten die antipsychotische medicijnen gebruikt hadden.<sup>4</sup>

De focus van deze thesis zal voornamelijk op het vijfde punt liggen met als achterliggende vraag hoe de rol van antipsychotische drugs (APDs) in de slaapstoornissen gevonden in

schizofrenie gedefinieerd kan worden. Hierbij zal voornamelijk gekeken worden naar de atypische antipsychotische drug olanzapine (OLZ).

Gedurende de laatste jaren zijn er veel nieuwe atypische antipsychotische drugs ontwikkeld die voordelen hebben ten opzichte van de eerder gebruikte 'typische' antipsychotische drugs: de nieuwe medicijnen hebben zowel minder bijwerkingen als een beter therapeutisch effect. Motorische extrapiramidale bijwerkingen zijn bijvoorbeeld sterk verminderd in de nieuwe drugs. Doordat het aantal bijwerkingen verminderd is en de effectiviteit verhoogd is, worden APDs als medicijnen van eerste keuze beschouwd wanneer het gaat om de behandeling van schizofrenie.<sup>5</sup>

Hoewel atypische antipsychotische drugs voordelen hebben ten opzichte van eerder gebruikte medicijnen gaan ook de atypische medicijnen niet zonder bijwerkingen gepaard. Het toenemen in gewicht is een van de grootste bijwerkingen van de nieuwe APDs. Dat het gewicht toeneemt, is in het specifiek van belang voor schizofrenie patiënten omdat deze vaak al last hebben van overgewicht en verhoogde niveaus van visceraal vet.<sup>5</sup> Daarnaast kunnen deze medicijnen ook andere metabole verstoringen veroorzaken waaronder hyperinsulinemia en diabetes. Het is nog niet duidelijk of deze verstoringen verband houden met de toename in gewicht. Omdat niet duidelijk is wat de mechanismen zijn die bij deze bijwerkingen horen is er dringend behoefte aan accurate diermodellen om deze mechanismen te kunnen onderzoeken.<sup>6</sup>

Het onderzoeken van deze mechanismen is echter zeer gecompliceerd omdat APDs farmacologisch gezien zeer veel interacties kunnen aangaan met diverse receptoren. Daarnaast zijn er veel mogelijkheden waardoor het gewicht kan toenemen: APDs kunnen bijvoorbeeld voor sedatie zorgen, ze kunnen de eetlust stimuleren, de hormonale systemen beïnvloeden, etcetera. Elk van deze effecten kan ervoor zorgen dat de energie uitgave minder wordt dan de energie opname en dat het gewicht dus toeneemt. Het is dus niet verbazingwekkend dat er nog geen consensus is bereikt over welke mechanismen betrokken zijn bij de door APDs geïnduceerde toename in gewicht.<sup>7</sup>

Olanzapine (OLZ) is een voorbeeld van een APD die gebruikt wordt bij het behandelen van schizofrenie. Het is van OLZ bekend dat dit voor een significante toename in gewicht bij mensen zorgt. Een vergrote eetlust, een stijging in de voedselinname, een grotere middelomtrek en vetopslag zijn andere gevolgen van het gebruiken van dit medicijn. Daarnaast leidt het tot een verhoogd leptine gehalte, een verhoogd insuline niveau en tot insuline resistentie. Er is dus een verhoogd risico op het krijgen van diabetes.<sup>6</sup> Er zijn meerdere onderzoeken geweest waarin geprobeerd is de effecten van OLZ op de mens in diermodellen na te bootsen. Het probleem hierbij echter is dat de effecten van OLZ sekse gebonden zijn, waarbij de toename in gewicht alleen bij vrouwelijke ratten wordt gevonden en er bij de mannetjesratten een tegenovergesteld effect wordt gevonden: bij hen neemt het lichaamsgewicht juist af.<sup>6,8</sup>

Naast de effecten van olanzapine op gewicht en insuline resistentie, laat onderzoek in de laatste jaren zien dat olanzapine ook invloed heeft op parameters van slaap en circadiane ritmen. Dit is zeer interessant omdat verstoringen in de biologische klok gerelateerd zijn aan metabole verstoringen zoals insuline resistentie en aandoeningen zoals diabetes type II en obesitas. Aangezien er in schizofrenie ook verstoringen te vinden zijn in zowel slaap als circadiane ritmen, heerst de vraag wat voor een impact olanzapine heeft op de gevonden verstoringen in schizofrenie. Daarnaast is er ook de vraag of en hoe de veranderingen in ritmen veroorzaakt worden door OLZ en hoe deze bijdragen aan de toename in gewicht waar patiënten behandeld met OLZ aan leiden.

## 2. Verstoringen in slaap en circadiane ritmen in schizofrenie

Doordat de prevalentie van slaapproblemen in schizofrenie zo hoog is, zijn er veel studies gedaan naar de mogelijke relatie tussen deze stoornissen en de pathofysiologie van schizofrenie. Door middel van polysomnografie kan onderzoek gedaan naar het verloop van slaap waarbij gekeken wordt naar EEG waarden, oogbewegingen, spieractiviteit, ECG en parameters voor het functioneren van de ademhaling tijdens de slaap. Slaap geregistreerd met behulp van polysomnografie kan met internationaal geaccepteerde richtlijnen systematisch geanalyseerd worden. Hierbij wordt niet alleen onderscheid gemaakt tussen REM (rapid eye movement) en NREM (non-rapid eye movement) slaap gemaakt, maar is de NREM periode ook verder onderverdeeld in vier verschillende fasen van slaap: fasen 1,2,3 en 4. Gewoonlijk begint slaap met een transitie van wakker zijn naar fase 1 slaap welke onder andere gekarakteriseerd wordt door een langzamer wordend EEG. Vervolgens begint fase 2 dat gekenmerkt wordt door spoelen en k-complexen. Fasen 3 en 4 worden gekenmerkt door SWS (slow wave) sleep: het EEG vertoont hierbij een lage frequentie met hoge amplitude. Deze 4 fasen vinden in ongeveer 80 tot 100 minuten plaats waarna de eerste REM slaap voorkomt. De opeenvolgende combinatie van NREM en REM slaap is een slaapcyclus. Om de effecten van medicatie en schizofrenie op slaapproblemen beter los van elkaar te kunnen zien, zal gekeken worden naar onderzoeken die uitgevoerd zijn bij nooit behandelde patiënten, behandelde patiënten en gezonde proefpersonen.

### 2.1 Parameters van slaap bij nooit behandelde schizofrenie patiënten

Uit een review van verschillende studies gedaan bij schizofrenie patiënten die nooit behandeld waren met antipsychotica komt naar voren dat patiënten in vergelijking met gezonde controles een verhoogde fase 2 slaap latentie hebben met een gereduceerde fase 2 slaap hebben terwijl fase 4 significant minder of niet voorkomt. Daarnaast worden deze patiënten vaker wakker na het beginnen van de slaap en is de tijd die dan wakker doorgebracht wordt ook langer. Hieruit volgt een gereduceerde totale slaaptijd en een verminderde slaap efficiëntie (totale tijd die slapend in bed wordt doorgebracht). Tevens wordt bij deze groep patiënten een verminderde total delta wave count gevonden.

Helaas was ook bij deze studies geen onderscheid gemaakt tussen patiënten in de acute of chronische fase, maar na verdere verwerking van de gegevens lijkt het zo te zijn dat slaap variabelen bij beide fasen van de ziekte op dezelfde wijze veranderen.

### 2.2 Parameters van slaap bij behandelde schizofrenie patiënten

Wanneer deze groep patiënten vergeleken wordt met gezonde controle proefpersonen, komt eenzelfde beeld naar voren als bij de niet-behandelde groep. Ook hier is een verhoogde fase 2 slaap latentie waarbij de fase 2 slaap gereduceerd is, tevens is de fase 4 slaap gereduceerd. Daarnaast worden deze patiënten vaker wakker na het beginnen van de slaap en is de tijd die dan wakker doorgebracht wordt ook langer.

Hieruit volgt een gereduceerde totale slaaptijd en een verminderde slaap efficiëntie. Ook in deze groep wordt een verminderde total delta wave count gevonden.<sup>4</sup>

	fase 2 latentie	duur fase 2	duur fase 4	# wakker	tijd wakker	totale slaaptijd	slaap efficiëntie	tot. Δ wave
niet-behandeld	+	-	-	+	+	-	-	-
behandeld	+	-	-	+	+	-	-	-

Figuur 1: samenvatting slaap variabelen

Uit deze data lijkt dus naar voren te komen dat het in slaap vallen en in slaap blijven bij schizofrenie patiënten verstoord was onafhankelijk van de lengte van de medicijn vrije periode voor het begin van de polysomnografie studie: de verstoringen in slaap waren hetzelfde bij zowel nooit behandelde als bij wel behandelde patiënten.

Verschillende auteurs hebben een significante relatie beschreven tussen slaap variabelen gemeten met polysomnografie en de ernst van de ziekte in schizofrenie patiënten. Hiervoor wordt gewoonlijk gebruik gemaakt van de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) of van de totale score van de Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). In een aantal studies is gevonden dat het percentage REM slaap positief correleert met totale BPRS scores en dat REM dichtheid (frequentie van REMs tijdens REM slaap) negatief correleert met totale BPRS en PANSS scores. Tevens correleert REM latentie negatief met BPRS scores.

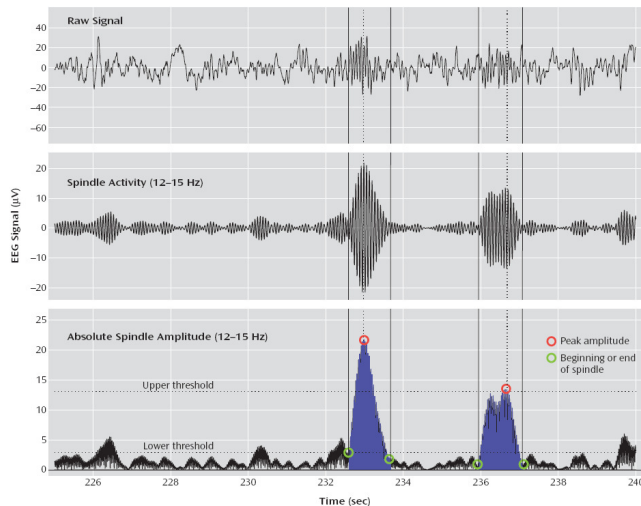
In patiënten waarin positieve symptomen tot uiting komen, worden grotere REM dichtheden gevonden: hallucinerende patiënten hebben significant hogere REM dichtheden dan niet-hallucinerende patiënten. De NREM slaap variabele SWS lijkt vooral gecorreleerd te zijn met negatieve symptomen, waarbij SWS gereduceerd is. Ook de duur van fase 4 slaap en het aantal delta wave counts lijken geassocieerd te zijn met de ernst van de negatieve symptomen: beiden lijken omgekeerd evenredig gecorreleerd te zijn met de mate waarin negatieve symptomen tot uiting komen.<sup>9</sup> Daarnaast zijn ook REM slaap parameters gecorreleerd met de ernst van de negatieve symptomen: REM latentie en REM dichtheid correleren omgekeerd evenredig met de aanwezigheid van negatieve symptomen. Een belangrijke bevinding die uit verschillende studies naar voren komt, is dat REM slaap variabelen gecorreleerd lijken te zijn met het voorkomen van suïcide in schizofrenie patiënten: een verhoogde tijd doorgebracht in REM slaap en een verhoogde REM activiteit komen vaker voor in patiënten die suïcidaal gedrag vertonen ten opzichte van patiënten die dit niet vertonen.<sup>10</sup>

### *2.3 Parameters van slaap bij gezonde personen behandeld met APDs*

Uit een review van verschillende onderzoeken gedaan door Cohrs et al.<sup>10</sup> komt naar voren dat de effecten van tweede generatie atypische APDs op slaap grotendeels hetzelfde zijn bij patiënten en bij gezonde personen. Bij beide groepen induceren de APDs slaap met een verlenging van de totale slaaptijd en een verhoging van de slaap efficiëntie. Hoewel er onder de verschillende APDs variatie bestaat tussen de effecten op fase 1 en 2 slaap, komt bij olanzapine en ziprasidone een duidelijke verhoging in SWS naar voren. Over de effecten van APDs en dan met name van olanzapine op REM slaap bestaat minder duidelijkheid, zo zijn er zowel studies die een toename in het percentage REM slaap melden als studies die een afname in dit percentage melden bij patiënten en gezonde controles. In sommige studies is een grotere REM latentie gevonden bij patiënten en gezonde proefpersonen die olanzapine toegediend kregen.

### *2.4 Slaap spoelen bij schizofrenie*

Naast EEG onderzoeken waarbij gekeken wordt naar het algemene verloop van slaap in de verschillende fasen zoals hierboven beschreven, zijn er ook EEG studies gedaan naar specifiekere componenten van slaap zoals het voorkomen van slaap spoelen (ook wel sigma bands of sigma waves genoemd met een frequentie van tussen de 12 en 15 herz) gedurende fase 2 slaap. Samen met k-complexes zijn slaap spoelen karakteristiek voor NREM fase 2 slaap waarbij de spoelen het begin van de fase 2 aankondigen. Waarschijnlijk zijn de perioden waarin spoelen voorkomen momenten waarop het brein processen remt om de slaper in een rustige staat te houden. Hierbij wordt gedacht dat spoel activiteit ervoor zorgt dat externe sensorische stimuli die via de thalamus naar de cortex gaan gedeeltelijk



**Figuur 2: slaap spoelen**

thalamischcorticale pathways. Hierdoor ontstaan spike-bursts in de thalamischcorticale glutamerge neuronen die op hun beurt voor exciterende postsynaptische signalen in corticale cellen zorgen. Alleen intacte corticothalamische netwerken kunnen voor een verspreide synchronisatie van NREM slaap zorgen. Hoewel de spoel oscillaties veroorzaakt worden door de thalamische reticulair nucleus, worden de spoelen gesynchroniseerd door de glutamerge corticothalamische neuronen.<sup>11</sup>

Reticulo-thalamische circuits worden verondersteld een belangrijke rol te spelen bij het filteren van perifere sensorische input in zowel een slapende staat als in een wakkere staat zodat de hersenen zich kunnen richten op de meest belangrijke stimuli. Aangezien schizofrenie patiënten vaak problemen hebben met attentie, bestaat het idee dat deze patiënten verstoorde reticulo-thalamische circuits hebben. Dit idee lijkt bevestigd te worden door studies waarin naar het patroon van slaap spoelen in schizofrenie patiënten gekeken wordt: een onderzoek door Ferrarelli et al. laat zien dat het aantal slaap spoelen in schizofrenie patiënten significant gereduceerd is ten opzichte van gezonde controles.<sup>12</sup>

Daarnaast zijn de neuronmodulerende (norepinephrine, serotonine, acetylcholine en GABA) systemen die thalamocorticale circuits en de generatie van slaap ritmes beïnvloeden vaak ook verstoord in schizofrenie. Dit is ook interessant omdat de atypische antipsychotica onder andere op deze systemen ingrijpen.

### 2.5 Delta waves bij schizofrenie

Delta waves hebben een frequentie van 1 tot 4 Hz met een hoge amplitude en zijn gewoonlijk geassocieerd met fase 4 slow-wave sleep. Er wordt verondersteld dat deze golven ontstaan in de thalamus in samenwerking met de reticulair formatie. Uit meerdere studies gedaan naar het aantal delta waves bij schizofrenie patiënten blijkt niet alleen dat het aantal delta waves gereduceerd is ten opzichte van gezonde proefpersonen, maar ook dat er sprake is van een verminderde lateralisatie bij patiënten met betrekking tot de delta waves: gezonde controles laten een significant hoger aantal delta waves in de rechter frontale corticale gebieden zien dan schizofrenie patiënten. Tevens was het aantal delta waves omgekeerd evenredig gecorreleerd met totale BPRS scores voor negatieve symptomen, er was geen correlatie met positieve symptomen.<sup>13</sup>

Verschillende onderzoeken naar cerebrale bloedtoevoer en glucose metabolisme hebben een gereduceerde functionele activiteit van de frontale lobben in schizofrenie patiënten laten zien waarbij er een links gelateraliseerde asymmetrie bestond in het glucose metabolisme in de mediale frontale cortex in rusttoestand. De hypothese bestaat dat veranderingen in de

geblokkeerd worden. Neurofysiologisch onderzoek in de afgelopen jaren heeft de onderliggende mechanismen van de generatie van slaap spoelen duidelijker gemaakt: thalamische en corticothalamische mechanismen spelen hierbij een belangrijke rol waarbij spoel generatie tot stand komt door een combinatie van intrinsieke eigenschappen en verbindingen van thalamische neuronen. De GABAerge thalamische reticulair neuronen zijn hier voornamelijk bij betrokken: doordat deze neuronen repetitief spike-bursts vertonen, worden er ritmische remmende postsynaptische signalen afgegeven in de



amplitude van delta waves gedurende de slaap nauw gecorreleerd zijn met het glucose metabolisme in de cerebrale cortex tijdens wakkere perioden: hoe groter het glucose metabolisme, hoe hoger de amplitude van de delta waves. De gevonden afname van delta waves in schizofrenie patiënten zou mogelijk geassocieerd zijn met een hypometabolisme in de frontale corticale gebieden tijdens wakkere perioden en het ontbreken van recht gelateraliseerde delta waves count zou op een hypometabolisme in de rechter frontale corticale gebieden kunnen duiden.<sup>13</sup>

### 3. Schizofrenie en receptor verstoringen

In de afgelopen tientallen jaren is er veel onderzoek gedaan naar de onderliggende neurologische mechanismen van schizofrenie. Dit onderzoek is veelal uitgevoerd met behulp van in vivo neuro-receptor PET en single photon emission computed tomography (SPECT) terwijl deze onderzoeken vooraf gegaan zijn door in vitro studies waarbij onder andere gekeken werd naar receptordichtheid en affiniteit in post-mortem hersenen. Bij dit ziektebeeld lijken veel verstoorde neurotransmitter systemen betrokken te zijn, hier zal voornamelijk in worden gegaan op dopamine, glutamaat, GABA en serotonine.

#### 3.1 Dopamine

Een van de oudste hypothesen met betrekking tot de pathofysiologie van schizofrenie is de dopamine (DA) hypothese: hierbij wordt gepostuleerd dat er sprake is van een te veel aan DA in de hersenen, maar direct bewijs hiervoor is schaars. Hoewel er verhoogde D<sub>2</sub>-receptor bindingswaarden gevonden zijn in post-mortem en PET studies en een acute psychose geassocieerd lijkt te zijn met een verhoogde DA afgifte in het striatum, wordt deze hypothese gelimiteerd door het probleem dat deze stelling voornamelijk van toepassing is op de positieve symptomen. Een meer recente en aangepaste vorm van de DA hypothese postuleert dat er sprake is van een hypoactief mesocorticaal dopaminerg systeem (negatieve en cognitieve symptomen) en een hyperactief mesolimbisch dopaminerg systeem (positieve symptomen). Een andere hypothese is dat de tonische dopaminerge activiteit gereduceerd is terwijl de fasische respons op bijvoorbeeld een stress stimulus juist verhoogd is. Echter, de literatuur rondom deze hypothesen blijft controversieel.<sup>14</sup>

Omdat medicijnen tegen schizofrenie in meerdere hersengebieden disfunctioneren in neurotransmissie moeten tegengaan, is het moeilijk hier een medicijn voor te ontwerpen. Om positieve psychotische symptomen te verminderen is er bijvoorbeeld een reductie van de hyperactiviteit in de mesolimbische dopamine pathway vereist, maar een zuivere D<sub>2</sub> antagonist zal op alle D<sub>2</sub> receptoren in de hersenen werken en zo tot ongewilde hypoactiviteit van andere dopaminerge systemen leiden. Op deze manier zorgt D<sub>2</sub> antagonisme in de mesocorticale dopamine pathways voor negatieve, cognitieve en affectieve symptomen. 5-HT<sub>2a</sub> antagonisme kan een oplossing voor dit probleem bieden: serotonerge neuronen die dopaminerge neuronen innervieren, moduleren dopamine afgifte via 5-HT<sub>2a</sub> receptors op dopamine neuronen. Antagonisme van deze receptoren kan de dopamine afgifte in sommige hersengebieden zoals de prefrontale cortex en het striatum stimuleren. Om die reden hebben antipsychotica met zowel D<sub>2</sub> als 5-HT<sub>2a</sub> antagonistische eigenschappen de capaciteit om niet alleen de dopamine activiteit te reduceren via blokkade van D<sub>2</sub> receptoren, maar ook om de dopamine afgifte te verhogen door blokkade van 5-HT<sub>2a</sub> receptoren. Het laatstgenoemde effect verlicht dus de totale blokkade geassocieerd met zuiver D<sub>2</sub> receptor antagonisme.<sup>15</sup>

#### 3.2 Glutamaat

Ook over de neurotransmitter glutamaat bestaat geen eenduidige hypothese, maar de bevindingen wijzen erop dat schizofrenie waarschijnlijk gerelateerd is aan een verstoring in de exciterende neurotransmissie via de N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor waarop glutamaat aangrijpt. Deze theorie wordt ondersteund door studies waaruit naar voren komt dat psychotische symptomen getriggerd worden door NMDA antagonisten zoals ketamine en phencyclidine (PCP). Uit andere post-mortem onderzoeken blijkt dat schizofrenie patiënten een gereduceerde expressie van NMDA-receptoren in verschillende hersengebieden hebben, voornamelijk in de prefrontale cortex en in de hippocampus. Naast het probleem dat deze studies niet consequent gerepliceerd zijn, is er nog de vraag hoe verstoringen in het

wijdverbreide glutamaat systeem de relatief lokale verstoringen in schizofrenie moeten verklaren.

### 3.3 GABA

Gamma amino butyric acid (GABA) heeft in het algemeen een remmende werking op het zenuwstelsel en in schizofrenie patiënten is er een consistente verminderde GABA expressie in de prefrontale cortex gevonden. Daarnaast kunnen GABA-receptoren upgereguleerd zijn wat mogelijk wijst op een compensatie voor gereduceerde concentraties van GABA.

### 3.4 Serotonine

Serotonine 5-HT<sub>2c</sub> receptoren zijn in staat tonisch dopamine afgifte in de mesolimbische en nigrostriatale pathways te reguleren. Deze receptoren worden ook in grote dichtheden gevonden op cellichamen in het ventral tegmentum waar ze de dopamine afgifte tonisch remmen van neuronen die projecteren naar de frontale cortex. Doordat 5-HT<sub>2c</sub> receptoren dopamine afgifte zowel stimuleren als remmen, is het een uitdaging om deze receptor te betrekken in een medicijn tegen schizofrenie. Agonisme van de 5-HT<sub>2c</sub> receptor in de mesolimbische dopamine pathway kan dopaminerge transmissie reduceren en hierdoor de positieve symptomen in schizofrenie verbeteren, maar een suppressie van dopamine in de mesocorticale signaalroute via een agonistische werking op deze receptor zorgt juist voor cognitieve symptomen. Daarnaast kan 5-HT<sub>2c</sub> agonisme in de nigrostriatale signaalroute ook voor extrapyrimidale bijwerkingen zorgen zoals tardive kinesia. Aan de andere kant, 5-HT<sub>2c</sub> antagonisme op inhiberende GABA interneuronen in de hersenstam reduceren waarschijnlijk depressie en verbeteren cognitie door disinhibtie van dopamine en noradrenaline afgifte in de prefrontale cortex.

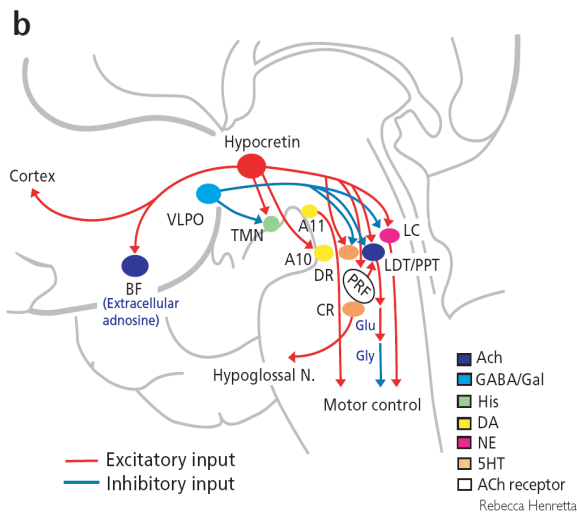
Een andere complicerende factor is dat 5-HT<sub>2c</sub> receptoren betrokken zijn bij toename in gewicht. Het gaat hierbij om 5-HT<sub>2c</sub> en H1 histamine receptoren die gelegen zijn in de hypothalamus. Wanneer deze receptoren geblokkeerd worden, en dan vooral wanneer ze tegelijkertijd geblokkeerd worden, kan dit voor een vergrote eetlust in hypothalamische voedingscentra zorgen en een vergrote eetlust kan een toename in gewicht bij patiënten veroorzaken. APDs die het meest geassocieerd zijn met een toename in gewicht zijn degenen die de meest effectieve antagonistische effecten uitoefenen op zowel H1 als 5-HT<sub>2c</sub> receptoren.

De problemen zoals hierboven beschreven laten zien waarom er nog geen consensus bestaat over de ideale antipsychotica met betrekking tot 5-HT<sub>2c</sub> receptoren.<sup>15</sup>

### 3.5 Mechanismen van verstoringen in slaap bij schizofrenie

Het voornaamste doel van antipsychotica is het behandelen van de psychotische symptomen welke geassocieerd zijn met stress. Deze stress is op zijn beurt weer geassocieerd met een psychefysiologische hyperprikkeling wat onderdeel uitmaakt van de pathofysiologie die onderliggend is aan de verstoringen in slaap. Wanneer stress bij patiënten met behulp van antipsychotica gereduceerd wordt, heeft dit direct invloed op de kwaliteit van slaap. Hierdoor is het moeilijk om de farmacologische eigenschappen van APDs rechtstreeks te relateren aan de effecten die deze hebben op slaap in schizofrenie patiënten. Het is echter wel mogelijk om de effecten van APDs op slaap te bekijken in gezonde proefpersonen onafhankelijk van de effecten op psychotische symptomen.<sup>10</sup>

Serotonine, noradrenaline, dopamine, acetylcholine en histamine zijn onder andere neurotransmitters waarvan gevonden is dat zij een rol spelen bij de regulatie van slapen en wakker zijn. Deze neurotransmitters worden beïnvloedt door de meeste antipsychotica waarbij dopamine door alle antipsychotica beïnvloedt wordt.<sup>16</sup>



**Figuur 3: neurotransmitters betrokken bij de regulatie van slaap**

Naast het probleem dat APDs aan veel verschillende receptoren binden, is ook het moment van toediening van belang voor de effecten die op slaap gevonden worden. Zo werd in een studie waarbij olanzapine 's ochtends, 15 uur voor het slapen gaan, werd toegediend een verhoging van REM slaap gezien terwijl in studies waarin OLZ 's avonds werd toegediend juist een reductie in REM slaap werd gezien. Dit zou te maken kunnen hebben met verschillen in de acute en lange termijn effecten van olanzapine: de reductie in REM slaap wanneer OLZ 's avonds wordt toegediend wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de antagonistische effecten van OLZ op muscarine cholinerge receptoren. Dit effect kan echter verdwijnen over de tijd, dus de verhoogde REM slaap gevonden wanneer OLZ 's ochtends wordt toegediend, kan een compensatie mechanisme zijn voor de verstoring van REM slaap gedurende de dag.<sup>17</sup>

Samengevat kan over schizofrenie gezegd worden dat er sprake is van verstoringen in slaap waarbij er sprake is van een langere fase 2 slaap latentie en duur terwijl de duur van fase 4 slaap is afgenomen. Daarnaast zijn zowel de slaap spoelen als de delta waves afgenomen, welke geassocieerd zijn met respectievelijk verstoorde reticulo-thalamische circuits en een hypometabolisme in de frontale corticale gebieden. Tevens zijn schizofrenie patiënten meer en vaker wakker waardoor de totale slaap tijd en de slaap efficiëntie afgenomen zijn. Verstoorde neuronale mechanismen die waarschijnlijk een rol spelen bij de pathofysiologie van schizofrenie zijn onder andere een hypoactief mesocorticaal dopaminerg systeem, een hyperactief mesolimbisch dopaminerg systeem, een verminderde GABA expressie in de prefrontale cortex en een waarschijnlijk verminderde hoeveelheid NMDA receptoren. De neurotransmitters serotonine, noradrenaline, dopamine en histamine spelen een rol bij het reguleren van slapen en waken .

Hoewel dopamine een rol lijkt te spelen in het wakker zijn, zorgt de toediening van selectieve dopamine antagonisten voor weinig tot geen effect op slaap in gezonde proefpersonen. De verdovende en slaap inducerende effecten van APDs worden eerder toegeschreven aan hun antihistaminerge, antiadrenerge en anticholinerge eigenschappen. APDs (zowel eerste als tweede generatie) die zorgen voor een toename in TST en slaap efficiëntie hebben allemaal affiniteit voor serotonerge 5-HT<sub>2c</sub> en histaminerge receptoren naast hun antidopaminerge effect. Deze receptoren promoten het wakker zijn en blokkade van deze receptoren is waarschijnlijk betrokken bij de slaap inducerende eigenschappen van deze APDs die gezien worden in schizofrenie patiënten en in controles.

## 4. Circadiane ritmen en voedselopname

### 4.1 Circadiane ritmen schizofrenie

Naast de verstoringen in slaap die gevonden worden bij mensen die lijden aan schizofrenie, lijken er ook verstoringen in de circadiane ritmen van deze patiënten op te treden. Metingen van motor activiteit door middel van actiegrafie laten verstoorde rust-activiteit cycli zien waarbij uitstel van fasen, langere perioden van activiteit en circadiane ritmes naar voren komen. Een andere studie meldt desynchronisatie van core body temperature (CBT), bloeddruk en polsslag ritmes. Ook de melatonine secretie laat een verstoord circadiaan patroon zien evenals de stoffen prolactine en tryptofaan: bij al deze drie substanties is er sprake van een ritme waarbij de fasen verlaat zijn.

Er is nog maar weinig bewijs waaruit blijkt dat genen die betrokken zijn bij de regulatie van circadiane ritmen gelinkt kunnen worden aan schizofrenie.<sup>18</sup> Wel is er evidentie dat de T3111C polymorfe vorm van het CLOCK gen vaker voorkomt bij schizofrene patiënten dan bij gezonde controles en aangezien deze polymorfe vorm geassocieerd is met een afwijkende dopaminerge transmissie naar de suprachiasmatische nucleus (SCN) zou dit een onderliggend mechanisme van de pathofysiologie gezien in schizofrenie kunnen zijn. Ook is dopaminerge transmissie via D<sub>2</sub>-receptoren geassocieerd met een verhoogde CLOCK:BMAL1 activiteit, er lijkt dus een interessante link te zijn tussen de dopamine hypothese van schizofrenie en de circadiane afwijkingen in deze patiënten.<sup>19</sup>

### 4.2 SCN en glucose metabolisme

In de natuur hebben obesitas en insuline resistentie zich ontwikkeld als een strategie om seizoenen met een lage voedselbeschikbaarheid te overleven. De biologische klok lijkt hier zeer bij betrokken, wat interessant is omdat schizofrenie patiënten verstoorde ritmes vertonen, eerder neigen naar overgewicht en omdat zij door gebruik van APDs diabetes type II kunnen ontwikkelen: patiënten lijden vaak al aan overgewicht en verhoogde niveaus van visceraal vet en zijn dus extra gevoelig voor de overgewicht inducerende effecten van APDs die kunnen leiden tot insulineresistentie en diabetes type II.

Dopaminerge en serotonerge neuronen in de SCN zijn waarschijnlijk erg belangrijk in deze seizoensafhankelijke metabole aanpassingen. Vooral fase veranderingen in de ritmes van stoffen gereguleerd door deze neuronen lijken van belang bij het moduleren van perifere en centrale mechanismen die het metabolisme reguleren. Met name een verlate acrofase (maximum) van serum prolactine concentraties gaat toename in gewicht en insulineresistentie vooraf in seizoensafhankelijk obese dieren. Hierbij gaat om de verandering in fase ten opzichte van de serum corticosteroid acrofase welke gedurende het hele jaar constant blijft. Ook het glucose metabolisme lijkt sterk gereguleerd te worden door de SCN: een dagelijks ritme van glucose concentraties is al aangetoond in de mens, genaamd het 'dawn phenomenon'. Van de endogene voedselinname onafhankelijke plasma glucose ritmes in knaagdieren is ook aangetoond dat deze gereguleerd worden door de SCN, wat de indicatie geeft dat ook het plasma glucose ritme een gevolg is van anticipatie en niet van eet- of activiteitsritmen van het dier. Pieken in plasma glucose concentraties vinden plaats aan het begin van de actieve periode in zowel mensen als in knaagdieren, glucose en insuline tolerantie zijn dan ook het grootst. Normaal verlaagt de SCN de glucose tolerante aan het begin van de inactieve periode.<sup>20</sup>

De hypothese bestaat dat SCN projecties naar het autonome zenuwstelsel hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor de variatie in het glucose metabolisme. Hierbij wordt gesuggereerd dat de SCN het autonome zenuwstelsel gebruikt om het lichaam voor te bereiden op de dagelijkse veranderingen in energie uitgave. Vooral de sympathicus welke de lever innerveert is belangrijk voor de glucose productie. De activiteit van de sympathicus varieert gedurende

de licht/donker cyclus omdat de GABA en glutamaat projecties van de SCN naar de paraventriculaire nucleus (PVN) oscilleren. De PVN zorgt voor sympathische projecties naar de organen, waaronder de lever.<sup>21</sup> Interessant hierbij is dat er ook studies zijn in niet-behandelde schizofrenie patiënten die laten zien dat er sprake van een hepatische insuline resistentie ten opzichte van gezonde proefpersonen. Hierbij werd uitgesloten dat dit aan een verhoging in viscerale vetmassa, verschillen in vrije vetzuren concentraties in plasma of plasma adiponectine kon liggen. Een van de mogelijke verklaringen die gegeven werden voor de hepatische insuline resistentie is een verstoorde neuronale input naar de lever.<sup>22</sup>

#### *4.3 Verstoringen in ritmes en ziekten*

Belangrijke Zeitgebers voor de biologische klok zijn onder andere licht, voedselinname en fysieke activiteit. Een verschuiving in deze parameters kan grote effecten hebben op fysiologische variabelen en is zelfs geassocieerd met ziekten: zo komen diabetes en cardiovasculaire aandoeningen vaker voor in mensen die ploegdiensten draaien. Ook het hebben van nachtelijke leefstijl waarbij het grootste deel van de voedselinname 's avonds plaatsvindt, induceert tekenen van vroege diabetes, verhoogde glycemie tijdens vasten en insulinemia na een periode van drie weken.

Veranderde biologische ritmen worden gevonden in personen met obesitas en type II diabetes<sup>23</sup> waarbij het interessant is dat eerstegraads gezonde familieleden van patiënten met type II diabetes ook een verminderde amplitude in de dagelijkse ritmiek vertonen.<sup>24</sup> Daarnaast kan een verhoogde frequentie van voedselinname direct schadelijk zijn door een hogere frequentie in de insuline respons: ratten die chronisch intracraniaal insuline toegediend krijgen, vertonen verstoorde eetritmes en een veranderd gebruik van glucose door de SCN.<sup>25</sup> Andere studies met ratten die intracerebroventriculair insuline toegediend krijgen eten minder in de donkerperiode en meer in de lichtperiode. Het mag dus duidelijk zijn dat verstoorde biologische ritmes in verband staan met ziekten, hoewel nog niet duidelijk wat oorzaak en gevolg is. Dit lijkt ook het geval te zijn bij schizofrenie: zorgt een verstoorde biologische klok voor pathofysiologische stoornissen zoals toename in gewicht of gebeurt dit andersom?

## 5. Olanzapine, slaap en circadiane ritmen

### 5.1 Bindingsprofiel OLZ

In de antipsychotica wordt een onderscheid gemaakt tussen typische (eerste generatie) en atypische (tweede generatie) antipsychotica. Typische APDs worden gekenmerkt door hun antagonistische effect op en hoge affiniteit voor dopamine receptoren en dan met name voor D<sub>2</sub> receptoren. Er wordt vanuit gegaan dat dopamine antagonisme het mechanisme is waardoor de positieve symptomen van schizofrenie verminderd worden maar waardoor ook extrapyramidale symptomen (EPS) ontstaan. Tweede generatie APDS daarentegen zijn antagonisten voor zowel serotonine als dopamine receptoren met gewoonlijk een verhoogde 5-HT<sub>2a</sub>/D<sub>2</sub> affiniteit ratio. Deze ratio onderscheidt de atypische APDs beter van de typische

Receptor activity	Side effect(s)
Serotonin 5-HT <sub>2c</sub> antagonism	Weight gain, diabetes <sup>55,57,58</sup>
Serotonin 5-HT <sub>1A</sub>	Weight gain <sup>55</sup>
Histamine H <sub>1</sub> antagonism	Weight gain, diabetes, sedation <sup>51-55,59</sup>
Dopamine D <sub>2</sub> antagonism	EPS, weight gain, endocrine effects <sup>59-61</sup>
Muscarinic M <sub>1</sub> antagonism	Anticholinergic (dry mouth, blurred vision, constipation) <sup>12-14</sup>
Muscarinic M <sub>3</sub> antagonism	Diabetes <sup>62</sup>

Abbreviation: EPS, extrapyramidal symptoms.

#### Figuur 4: bijwerkingen atypische APDs<sup>26</sup>

receptoren, muscarine receptoren (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> en M<sub>5</sub>) en adrenerge receptoren (α<sub>1</sub> en α<sub>2</sub>).<sup>26</sup> Zoals eerder gezegd, zorgt dit brede bindingsprofiel ervoor dat het moeilijk is om de effecten van tweede generatie APDs te ontrafelen. Hoewel EPS vermindert bij gebruik van atypische antipsychotica, zorgt het brede bindingsprofiel weer voor andere bijwerkingen, waarvan de meest ernstige gewichtstoename is. (zie figuur 4)

Hoewel gewichtstoename een veelvoorkomende bijwerking van het gebruik van APDs is, zijn de mechanismen over hoe deze gewichtstoename ontstaat nog niet volledig ontrafeld. Er is echter wel bewijs voor de betrokkenheid van een aantal neurotransmitter receptoren zoals serotonine 5-HT<sub>2c</sub> en histamine H<sub>1</sub> receptoren. Dit correleert ook met onderzoeken waaruit naar voren komt dat olanzapine en clozapine voor de grootste gewichtstoename zorgen: deze tweede generatie APDs hebben een antagonistische werking op de hiervoor genoemde receptoren. Olanzapine is een thienobenzodiazepine derivaat die zoals hierboven genoemd onder de atypische antipsychotica valt. Net zoals veel andere atypische APDs heeft olanzapine een antagonistische werking en grotere affiniteit op serotonine 5-HT<sub>2a</sub> dan op de dopamine D<sub>2</sub> receptoren. Daarbij heeft OLZ ook een hoge affiniteit voor de 5-HT<sub>2c</sub> receptor en een aanzienlijke affiniteit voor muscarine cholinerge receptoren, α<sub>1</sub>-adrenoceptoren en H<sub>1</sub> histamine receptoren.<sup>27</sup>

### 5.2 Parameters van slaap en OLZ

Wanneer olanzapine aan gezonde proefpersonen gegeven wordt, kan gekeken worden naar de effecten van deze stof op slaap zonder dat de resultaten beïnvloedt worden door effecten van schizofrenie.

Uit onderzoeken bij gezonde proefpersonen komt naar voren dat de totale slaaptijd omhoog gaat evenals de slaap efficiëntie. Ook is er sprake van gereduceerde tijd die wakker wordt doorgebracht. Wanneer het de slaap architectuur betreft, wordt er een consistente verhoging in

APDs dan andere farmacologische kenmerken en tevens helpt deze ratio de verschillende klinische effecten van eerste en tweede generatie APDs te verklaren. Zo ontstaan er bij de atypische APDs bijvoorbeeld minder extrapyramidale symptomen. Naast hun affiniteit voor serotonine 5-HT<sub>2a</sub> en dopamine D<sub>2</sub> receptoren, hebben atypische antipsychotica gewoonlijk ook nog affiniteit voor andere receptoren waaronder serotonine (5-HT<sub>1a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>6</sub> en 5-HT<sub>7</sub>) en dopamine receptoren (D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>), evenals voor histamine H<sub>1</sub>

SWS gevonden, maar zoals eerder beschreven zijn de resultaten omtrent REM slaap minder eenduidig; dit heeft waarschijnlijk te maken met het gebruik van verschillende doseringen en het tijdstip waarop OLZ wordt gegeven. Daarnaast werd de reductie in REM slaap gevonden bij een aantal studies waarbij OLZ 's avonds toegediend werd voornamelijk gevonden in vrouwelijke deelnemers van het experiment. Tevens wordt er ook een toename in NREM slaap perioden gevonden<sup>17, 28</sup>

De toename in SWS door olanzapine heeft zeer waarschijnlijk te maken met de betrokkenheid van 5-HT<sub>2c</sub> receptoren. Zo blijkt uit een studie dat een verhoging van 50 procent in SWS (ook geproduceerd door toediening van 5 mg OLZ) na toediening van ritanserin en ketanserin gepaard gaat met een in vivo centrale bezetting van 5-HT<sub>2c</sub> receptoren van tenminste 70 procent.<sup>29</sup> Omdat OLZ een zeer breed neurotransmitter receptor profiel heeft, is het van belang om andere mogelijke verklaringen van de verhoging in SWS te bekijken. Zo heeft OLZ ook een hoge affiniteit voor histamine H<sub>1</sub> receptoren, maar het is onwaarschijnlijk dat deze betrokken zijn bij de verhoging van SWS: zo blijkt dat de histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist mepyramine geen effect op SWS heeft. Daarnaast heeft OLZ ook een hoge affiniteit voor  $\alpha_1$ -receptoren, maar hiervoor geldt hetzelfde als voor de histamine H<sub>1</sub> receptoren:  $\alpha$ -adrenoceptor antagonisten hadden ook geen effect op SWS.

### *5.3 Slaap spoelen en OLZ*

Ook de resultaten met betrekking tot slaap spoelen en de invloed van olanzapine hierop zijn niet eenduidig. Naast het gegeven dat er nog maar weinig onderzoek is gedaan in dit gebied, kampen de studies hier ook met problemen zoals verschillende doseringen van OLZ en het tijdstip waarop dit medicijn toegediend wordt waardoor de verschillende resultaten moeilijk te interpreteren zijn. In een studie werd een verlaging van slaap spoel activiteit gevonden in voornamelijk de tweede en vierde NREM periodes<sup>28</sup>, maar in andere studies werd juist een verhoging van spoel activiteit gevonden welke voornamelijk bij vrouwelijke gezonde proefpersonen gezien werd. Er lijkt dus een sekse effect te zijn bij de effecten van olanzapine op slaap: zowel een reductie in REM slaap als een verhoging van spoel activiteit werden voornamelijk gevonden bij vrouwen.<sup>17</sup> In een studie met de 5-HT<sub>2a</sub> receptor antagonist SR 46349B uitgevoerd bij gevoerd bij gezonde mannen werd een afname in het aantal slaap spoelen gevonden.<sup>30</sup>

### *5.4 Specifieke slaapproornissen en APDs*

Naast de verstoringen in slaap zoals hierboven beschreven wanneer (gezonde) proefpersonen behandeld worden met antipsychotica, zijn er ook specifieke stoornissen in slaap die gerelateerd zijn aan het gebruik van APDs. Zo zijn Restless legs syndrome (RLS) en periodic limb movements in sleep (PLMS) niet alleen gemeld voor eerste generatie antipsychotica, maar ook voor tweede generatie antipsychotica waaronder olanzapine. Echter, wanneer overgegaan wordt op een ander tweede generatie medicijn kunnen de symptomen van deze aandoeningen verminderen en kunnen zelfs voorheen bestaande symptomen behandeld worden. Ook kan als gevolg van toename in gewicht veroorzaakt door APDs obstructieve slaap apnea tot stand komen. Hoe vaak dit voorkomt onder schizofrenie patiënten is echter niet bekend, deels omdat de symptomen overdag vaak verkeerd worden aangezien voor negatieve symptomen en deels omdat patiënten mogelijk geen partner hebben die snurken en de pauzes in ademhaling kunnen melden.

Andere slaapproornissen die mogelijk geïnduceerd kunnen worden door APDs zijn night eating syndrome, somnambulisme en verstoringen in ritmen.<sup>10</sup>



### *5.5 Circadiane ritmen en OLZ*

De toediening van OLZ heeft niet alleen een invloed op slaap en de parameters die daarbij horen; uit onderzoek lijkt ook naar voren te komen dat OLZ invloed heeft op de nachtelijke hormoonprofielen van cortisol, growth hormone (GH) en prolactine. Dit volgt uit een studie waarbij deze hormonen zijn gemeten bij mannelijke schizofrenie patiënten onder zowel een medicijnvrije periode als onder periode waarin olanzapine werd toegediend. De hormoonprofielen in de baseline verschilden niet significant van waarden gevonden in gezonde proefpersonen. Ten opzichte van baseline metingen werd gevonden dat cortisol plasma levels gedurende OLZ behandeling verminderd waren, hoewel het secretiepatroon wel normaal verliep. Prolactine concentraties waren significant hoger gedurende de nacht vergeleken met baseline waarden. Daarnaast was de karakteristieke GH piek aan het begin van de slaap die wel aanwezig was tijdens de baseline periode bijna verdwenen tijdens de behandeling met OLZ. Omdat GH secretie wordt verondersteld voor een groot deel door dopamine gereguleerd te worden, is het D<sub>2</sub> receptor antagonisme van olanzapine waarschijnlijk van belang bij de onderdrukking van de GH piek.<sup>31</sup> Dezelfde effecten worden ook gevonden bij gezonde proefpersonen die OLZ toegediend kregen.<sup>32</sup>

#### *Samenvatting*

Tweede generatie (atypische) antipsychotica zijn antagonisten voor zowel dopamine als serotonine receptoren. Hierdoor is er sprake van minder EPS als bijwerking, maar het brede bindingsprofiel van atypische APDs kan wel voor andere bijwerkingen zorgen, waarvan de meest ernstige een toename in gewicht is.

Onderzoeken waarbij olanzapine aan gezonde proefpersonen gegeven wordt en waarbij gekeken werd naar slaap parameters laten zien dat de totale slaaptijd en slaap efficiëntie omhoog gaan waarbij ook een toename in SWS en NREM slaap gezien wordt. De toename in SWS is zeer waarschijnlijk gerelateerd aan de bezetting van 5-HT<sub>2c</sub> receptoren door OLZ. Een reductie in REM slaap en een verhoging in slaap spoel activiteit worden alleen gevonden in vrouwen, er lijkt dus sprake te zijn van een sekse effect.

Daarnaast heeft OLZ ook invloed op circadiane ritmen: zo verdwijnt de GH piek aan het begin van de slaap gedurende behandeling en zijn prolactine concentraties gedurende de nacht verhoogd.

## 6. Onderzoeksdoel

Door onderzoek in de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat behandeling met het antipsychoticum olanzapine bij patiënten die lijden aan schizofrenie voor een significante toename in gewicht zorgt, insuline resistentie induceert en daardoor uiteindelijk ook diabetes type II induceert. Daarnaast zijn er aan het ziektebeeld schizofrenie verstoringen in slaap, circadiane ritmes en rust-activiteit cycli verbonden waarop olanzapine ook invloed heeft. Het lijkt dat er een verband bestaat tussen insuline resistentie, diabetes type II en een verstoorde biologische klok.

In eerder onderzoek door onze groep is gekeken naar de effecten van olanzapine en topiramate op lichaamscompositie, glucose homeostasis, insuline respons en spontane loopwiel activiteit in mannelijke Wistar ratten. Topiramate (TPM) is een anti-epilepticum en heeft bij mensen een tegenovergesteld effect op lichaamsgewicht en de insulinegevoeligheid ten opzichte van olanzapine: bij behandeling met topiramate treedt er een afname in lichaamsgewicht op en een verbetering van de insuline gevoeligheid.

In dit onderzoek en in ons vervolgonderzoek werd gekeken of TPM als tegenhanger van OLZ gebruikt kon worden om zo negatieve bijwerkingen op te kunnen heffen, maar op de effecten van TPM zal in deze thesis verder niet in worden gegaan.

Bij mannetjesratten zorgt een behandeling met olanzapine ervoor dat het lichaamsgewicht afneemt en dat voedselinname afneemt. Daarnaast nemen zowel het viscerale vetpercentage als het karkasgewicht (spiermassa) af. Ook is er een vermindering in de spontane activiteit in dieren die OLZ toegediend kregen gevonden. (zie figuur 1 en 2 in de bijlage)

Omdat behandeling met olanzapine in de mens geassocieerd is met verstoorde slaap en circadiane ritmes, heerst er de vraag of er ook verstoorde ritmen teruggevonden kunnen worden in een diermodel behandeld met OLZ. Zo is er de vraag of er naast de gevonden vermindering in spontane activiteit ook sprake is van een verstoord ritme in de spontane activiteit. Dit geldt ook voor andere parameters zoals temperatuur en voedselinname: verlopen deze ritmen na behandeling met olanzapine volgens een normaal patroon of zouden deze verstoord kunnen zijn? Te meer omdat olanzapine als bijwerking ook een sedatie induceert welke een verstoring in ritmen zou kunnen veroorzaken.

Naast de vraag of olanzapine voor verstoorde (circadiane) ritmen kan zorgen in een diermodel, is er ook de vraag verstoorde ritmen een verband zouden kunnen houden met een toename in gewicht. Omdat er in de rat een duidelijk sekseverschil wordt gevonden wat de toename in gewicht betreft (de vrouwtjes komen aan, de mannetjes niet), is het van belang om te kijken naar beide geslachten.

Aangezien (vrouwelijke) ratten op een standaard dieet met een lage hoeveelheid vet al significant toenemen in gewicht na behandeling met OLZ, is het essentieel om te onderzoeken of dit effect mogelijk groter is wanneer de ratten op een dieet met meer vet gezet worden. In dit experiment worden de effecten van TPM en OLZ op vrouwtjesratten vergeleken met de effecten van deze medicijnen die gevonden zijn op mannetjesratten. De vrouwtjesratten krijgen wederom olanzapine en topiramate toegediend en worden met de mannetjesratten uit het eerdere experiment vergeleken, waarnaast er ook naar de temperatuur en activiteit van de vrouwtjesratten gekeken wordt. Omdat de 5-HT<sub>1a</sub> receptor betrokken is bij de regulatie van temperatuur, waarbij agonisme van deze receptor voor een daling in de temperatuur zorgt, en OLZ een lichte agonistische werking op de receptor heeft, zal er in dit experiment ook gekeken worden naar de betrokkenheid van deze receptor op thermoregulatie.

## 7. Materiaal & Methoden

Zeventien vrouwelijke Wistarratten werden verdeeld over drie groepen die een gelijk gemiddeld gewicht hadden. De ratten waren gehuisd in individuele kooien met een licht/donker cyclus van 12 uur (licht aan om 23:00). Van dag -44 tot -23 konden de dieren wennen aan hun omgeving waarbij er standaard chow en water ad lib. aanwezig was. Op dag -23 werden de dieren geopereerd waarbij er maagcanules en een temperatuurzender in de buikholte geplaatst werden. De 22 dagen na de operatie (dag -22-0) konden de ratten herstellen. Ook hier waren standaard chow en water ad lib. aanwezig. Op dag 0 kon begonnen worden met het toedienen van de drugs, dit werd over 35 dagen gedaan. De drugs werden tweemaal daags toegediend: aan het begin van de donkerfase (10:00) en halverwege de donkerfase (17:00). Op dag 0 werd er ook overgegaan van chow naar een medium fat dieet. Op dagen 33,34,35 werden de ratten opgeofferd: hiervoor werden ze onder narcose gebracht met behulp van isofluraan waarna er decapitatie plaatsvond.

### *Temperature challenge:*

Om te kijken naar de betrokkenheid van de 5-HT<sub>1a</sub> receptor bij de thermosregulatie, werd er op dag 15 tegelijk met de toediening van OLZ de 5-HT<sub>1a</sub> receptor antagonist WAY 100635 toegediend.

- Wistarratten, 17 vrouwtjes
- Ratten zijn voorzien van een maagcanule om de drugs toe te dienen
- Ratten voorzien van telemetrie zenders om activiteit en temperatuur continu te meten
- Mediumfat
- Drie groepen:
  - 5 ratten saline
  - 6 ratten olanzapine 10 mg/kg dag
  - 6 ratten topiramate 50 mg/kg dag
- -44>-23: basaalmeting (21 dagen)
- -23: Operatie
- -22>0 (22 dagen) basaalmeting na operatie
- 0-35 (35 dagen) toedienen van de drugs
- Op dag 0 wordt er van chow dieet naar medium fat dieet gegaan
- Dag 15: toediening van de 5-HT<sub>1a</sub> receptor antagonist WAY 100635 0,1 mg/kg
- Dag 33, 34, 35: opoffering van de ratten

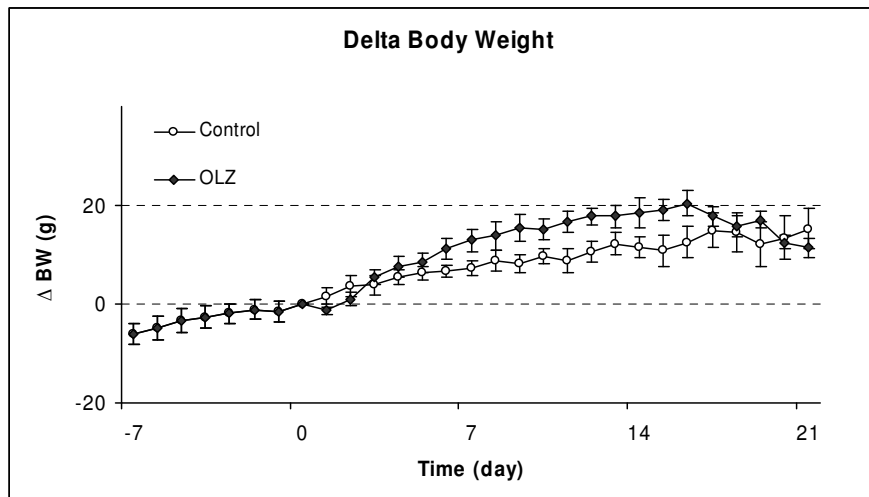
De data zijn gepresenteerd als gemiddelden met standard errors waarbij een p-waarde van minder dan 0,05 als significant wordt beschouwd.

De grafieken zijn met behulp van het computerprogramma excel gemaakt.

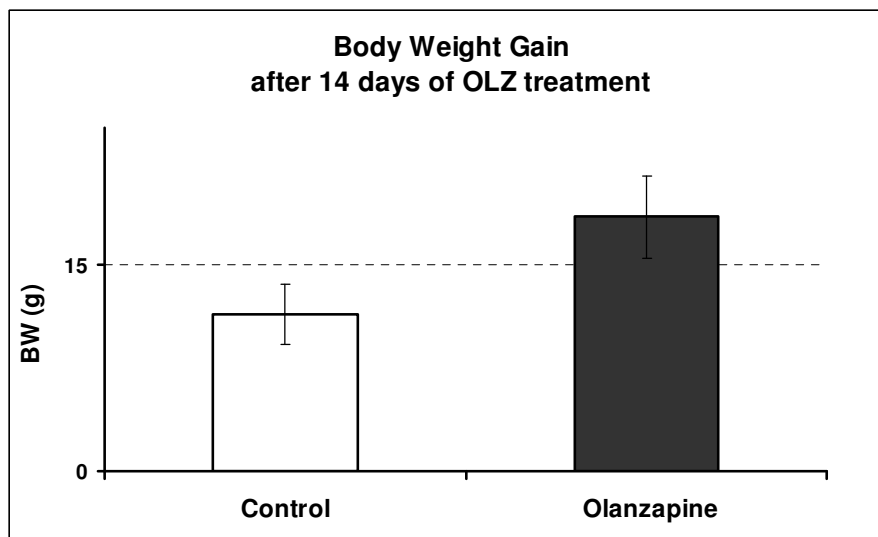
## 8. Resultaten

### Lichaamsgewicht

Het lichaamsgewicht van de olanzapine groep vertoont een licht stijgende lijn ten opzichte van de controlegroep, dit is echter niet significant. (zie figuur 1 en 2) Hoewel de OLZ groep dus niet verschilt met de controlegroep, is dat al wel een groot verschil met de studie in mannetjesratten: zij konden hun gewicht niet behouden en hun gewicht lag lager dan de controlegroep. Het gewicht bij de mannetjesratten bleef hetzelfde wat er op wees dat de groei waarschijnlijk gestopt was.



Figuur 1: delta lichaamsgewicht OLZ en controle

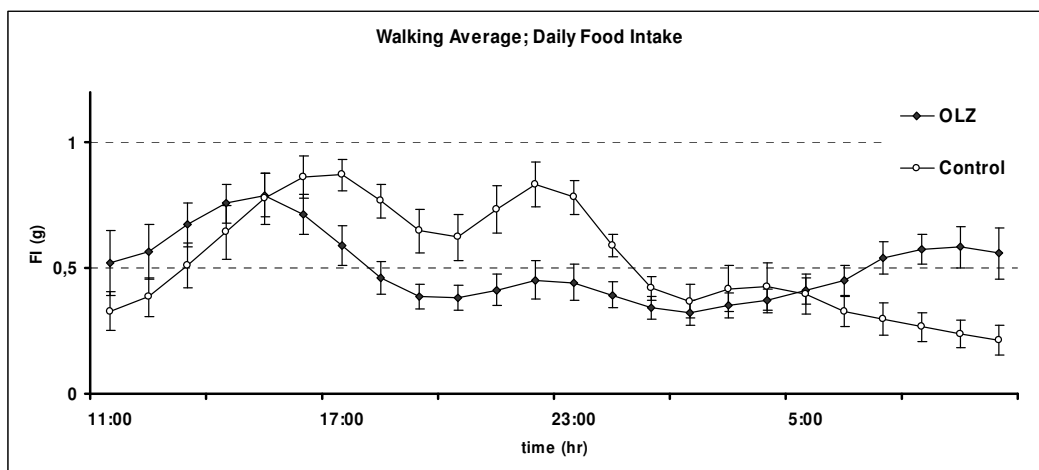


Figuur 2: toename in lichaamsgewicht OLZ en controle

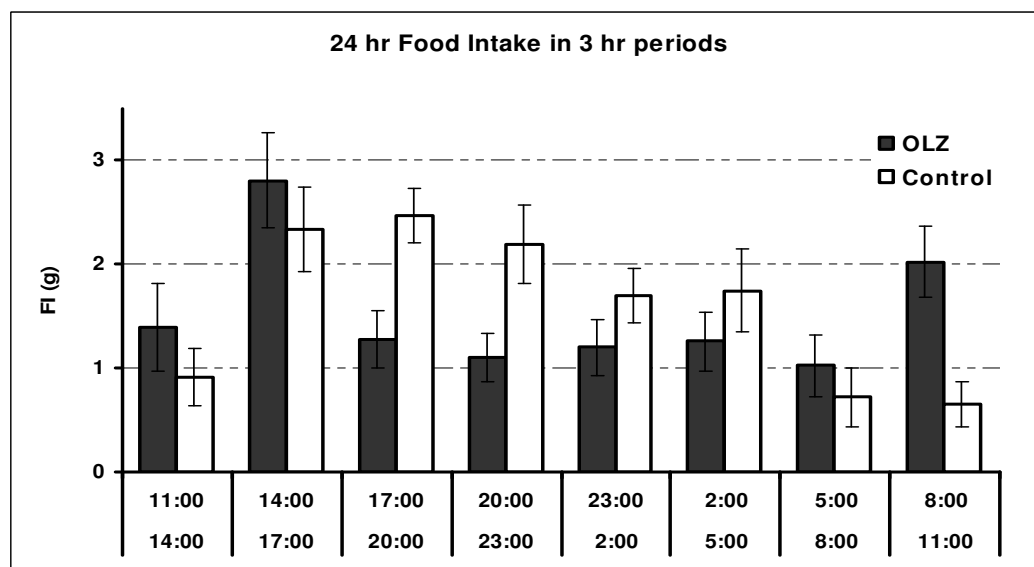
### Voedselinname

Op dag 0 waarbij er van chow dieet naar een medium fat dieet wordt overgegaan, eten de controle ratten meer dan de OLZ en TPM ratten. Daarna is hun voedselinname echter gelijk en het is dan ook de verhoogde voedselinname van de controleratten op dag 0 die ervoor zorgt dat de controles boven de OLZ en TPM liggen in de cumulatief grafiek. (zie figuur 3 in bijlage) De OLZ groep eet evenveel als de controlegroep, dit in tegenstelling tot mannetjesratten waarbij OLZ toegediend wordt: deze eten juist minder dan de controleratten.

Figuur 3 laat zien dat er sprake is van een voedselinname anticipatie voorafgaand aan de injectie: rond 10:00 en 16:00 piekt de voedselinname in de OLZ groep. Omdat OLZ een verdovend effect heeft en in de donkerfase toegediend wordt, is de verwachting de ratten in donkerfase minder eten dan normaal. Omdat hier echter gevonden wordt dat de OLZ-groep evenveel eet als de controlegroep lijkt het dat de vrouwtjesratten de verminderde voedselinname in de donkerfase compenseren met een verhoogde voedselinname in de lichtfase. Dit is getest in een 24 uur opname van de voedselinname (zie figuur 4) op dag 14 en hieruit komt het anticipatie effect ook naar voren: in de perioden 14:00-17:00 en 08:00-11:00 wordt er meer gegeten waarbij de periode 08:00-11:00 in de lichtperiode valt. Er lijkt dus sprake te zijn van zowel een anticipatie als van een compensatie effect.



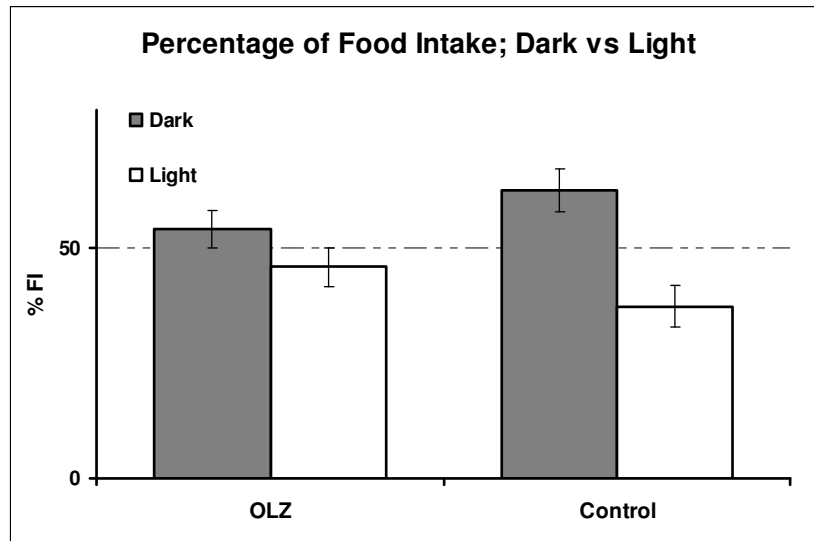
Figuur 3: dagelijkse voedselinname



Figuur 4: 24 uur opname van de voedselinname

Ook wanneer er gekeken wordt naar de percentages van voedselinname gedurende de donker en lichtperiode (figuur 5) is het duidelijk dat de met olanzapine behandelde dieren compenseren in de lichtfase: deze groep eet ongeveer evenveel in de donker en lichtperiode

terwijl de controlegroep significant meer eet in de donkerperiode ten opzichte van de lichtperiode.



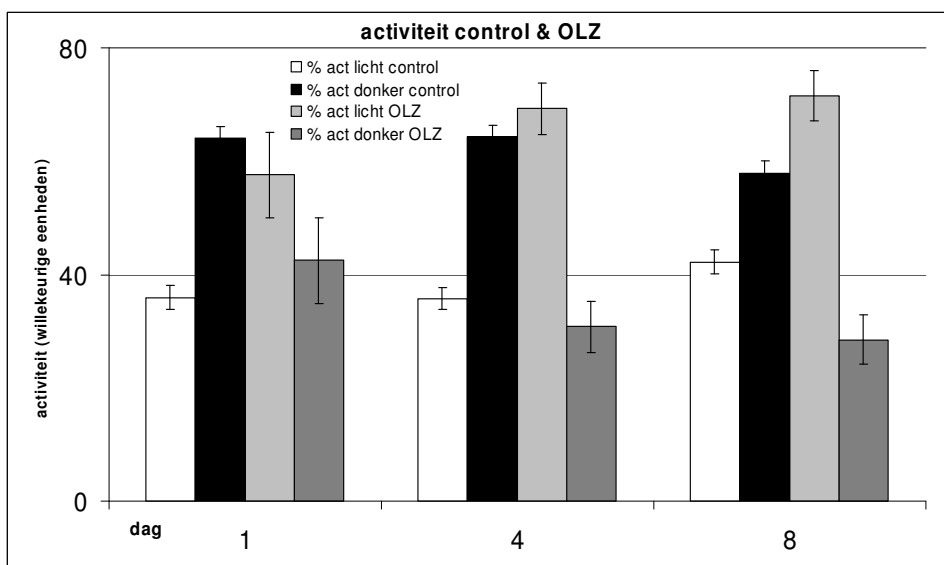
Figuur 5: percentages voedselinname in de donker en lichtperiode

#### Waterinname

De waterinname is verschillend tussen de twee studies: mannetjesratten behandeld met OLZ drinken minder dan controles terwijl vrouwtjesratten behandeld met OLZ meer drinken dan controles. (zie figuur 5 en 6 in bijlage)

#### Activiteit

De OLZ groep laat een verminderde activiteit zien ten opzichte van de controles (figuur 4 in de bijlage) en ook hier komt hetzelfde patroon naar voren als bij de voedselinname: de OLZ groep is in de donkerperiode minder actief dan de controle groep en in de lichtperiode actiever dan de controles. (figuur 6) Dit effect lijkt ook versterkt te worden in de loop van de behandeling: op dag 8 zijn de met OLZ behandelde ratten actiever in de lichtperiode en minder actief in de donkerperiode dan op dag 4 en dag 1.



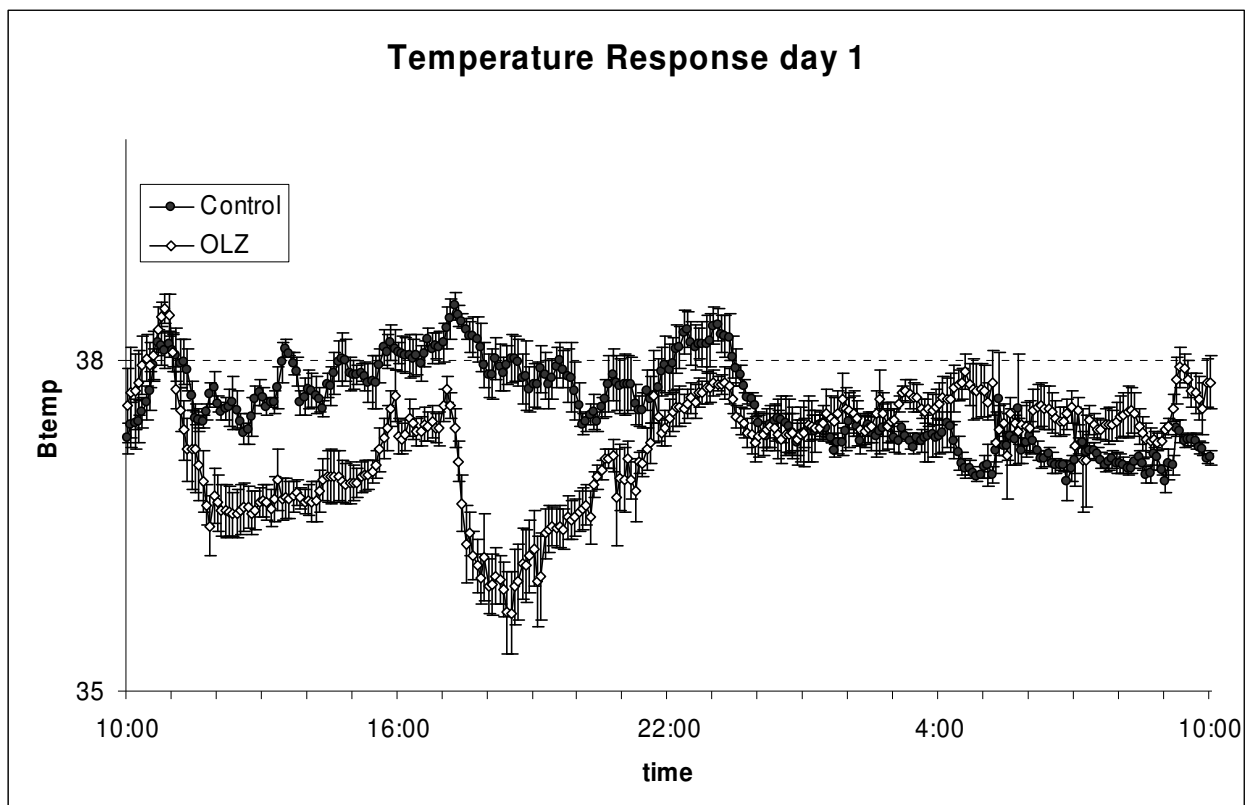
Figuur 6: activiteit in de donker en lichtperiode

### Temperatuur

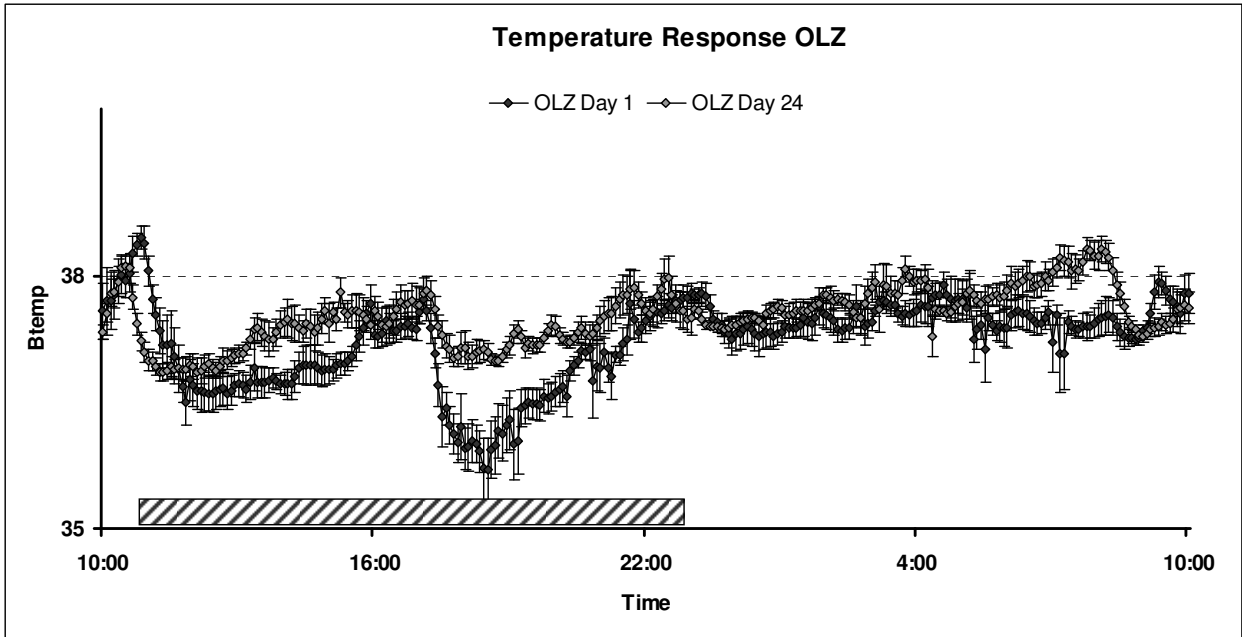
Na beide injecties OLZ is er een consistente daling in de temperatuur te zien (figuur 7 en 8). Deze daling in temperatuur is na 24 dagen behandeling verminderd zodat er geen sprake is van een extreme hypothermie (figuur 8). Daarnaast gaat deze daling ook samen met het natuurlijk ritme wat ook in de controles wordt gezien, alleen zet de daling bij de OLZ groep eerder in (zie ook figuur 7 in bijlage). In de OLZ groep is er sprake van een hogere temperatuur gedurende de lichtperiode ten opzichte van de controles (zie ook figuren 8 en 9 in bijlage).

### 5-HT<sub>1a</sub> receptor antagonist WAY 100635

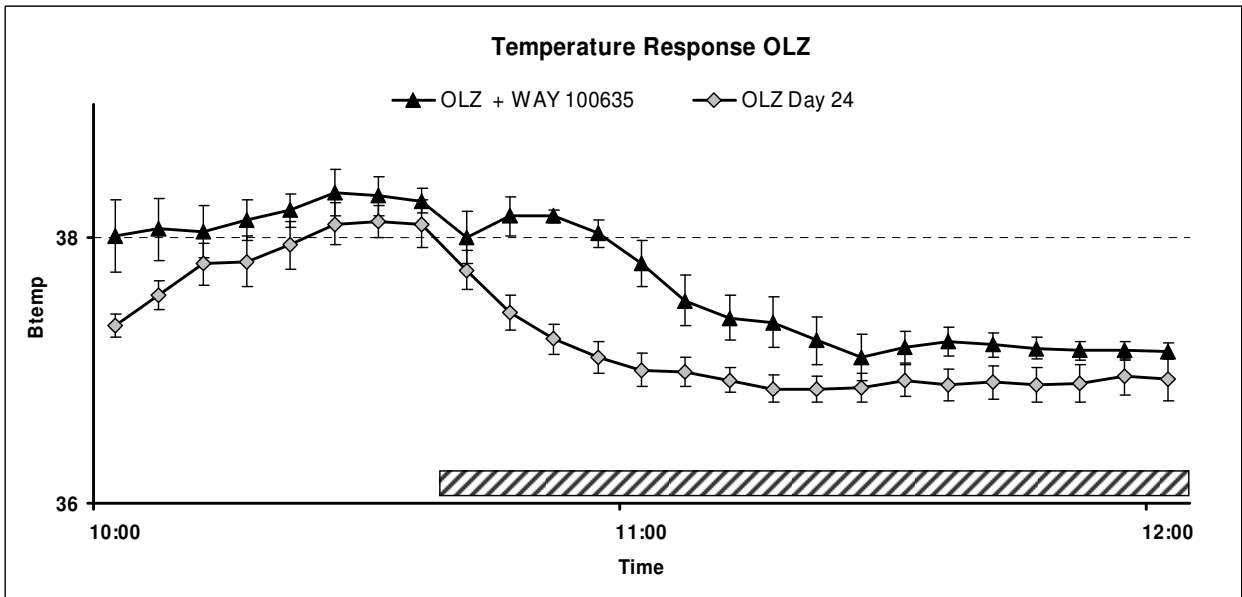
Toediening van OLZ de 5-HT<sub>1a</sub> receptor antagonist WAY 100635 zorgde slechts voor een korte vermindering van de hypothermie veroorzaakt door OLZ: ongeveer een uur na de injectie was de temperatuur van OLZ dieren plus antagonist weer gelijk aan die van de dieren die alleen OLZ hadden gekregen. (figuur 9)



Figuur 7: temperatuur respons op dag 1



Figuur 8: temperatuur respons OLZ dag 1 en 24



Figuur 9: temperatuur respons OLZ op 5-HT<sub>1a</sub> receptor antagonist WAY 100635



## 9. Conclusie en discussie

De hoge affiniteit van olanzapine voor de 5-HT<sub>2c</sub> receptoren heeft mogelijk klinische implicaties: studies in zowel mensen als in dieren zoals de 5-HT<sub>2c</sub> receptor knock-out muis suggereren dat een verlaagde 5-HT<sub>2c</sub> receptor activiteit de verzadiging kan aantasten en op deze manier voor gewichtstoename kan zorgen. Op deze manier kan 5-HT<sub>2c</sub> receptor blokkade door olanzapine voor een gedeelte verantwoordelijk zijn voor de gewichtstoename die vaak gezien wordt gedurende de behandeling met OLZ.

In de klinische praktijk wordt bij behandeling met olanzapine een gewichtstoename in zowel mannen als vrouwen gezien. Echter, wanneer in een diermodel zoals de rat OLZ wordt toegediend, zijn de resultaten anders: in dit model wordt de gewichtstoename alleen in de vrouwtjesrat teruggevonden en niet in de mannetjesrat. Uiteraard doet dit vragen rijzen zoals of de rat wel een goed model is en hoe deze verschillen in mens en dier verklaard moeten worden.

Uit de bovenstaande resultaten kan geconcludeerd worden dat olanzapine een patroonverschuiving veroorzaakt in vrouwelijke wistar-ratten: zowel voedselinname, activiteit als temperatuur zijn in de donkerfase gereduceerd en worden in de lichtfase gecompenseerd. Tevens vindt er een anticipatie plaats wanneer het de voedselinname betreft: de ratten eten meer vlak voor dat zij de injectie krijgen. Daarnaast is er ook een sekseverschil in de resultaten gevonden: waar mannelijke ratten in lichaamsgewicht afnemen en een verminderde voedselinname vertonen, laten vrouwelijke ratten een onveranderd lichaamsgewicht zien en een verhoogde voedselinname ten opzichte van controles. Dat de vrouwelijke ratten niet toenemen in gewicht is in strijd de literatuur waarin vrouwelijke ratten in het algemeen wel aankomen na behandeling met olanzapine. Echter, bij deze onderzoeken gaat het meestal om een vrij korte behandeling met olanzapine terwijl bij dit onderzoek op een langere termijn naar de effecten van OLZ gekeken is.

Hoewel er in gewichtstoename als gevolg van behandeling met olanzapine in de mens geen sekseverschil wordt gevonden, is dit wel het geval met enkele slaap parameters. Zowel een reductie in REM slaap als een verhoging van spoel activiteit werden voornamelijk gevonden bij vrouwen en aangezien spoel activiteit onder andere door serotonine gemoduleerd wordt, leidt dit tot de vraag of er wellicht een sekseverschil is bestaat betreffende specifieke serotonine receptoren in de mens en of dit te maken kan hebben met de verschillen in gewichtstoename. Daarnaast is het ook van belang om te bedenken dat de gewichtstoenames gevonden in mensen voornamelijk gevonden zijn bij mensen die leiden aan schizofrenie. Misschien brengt het ziektebeeld schizofrenie dusdanige verstoringen in bijvoorbeeld het serotonine systeem met zich mee dat eventuele sekseverschillen hierdoor niet meer tot uiting komen.

### 9.1 Diermodel

Omdat olanzapine alleen aan mensen wordt toegediend die aan ziektes lijden zoals schizofrenie en men de implicaties van olanzapine op schizofrenie willen onderzoeken, is het de vraag of een diermodel waarbij gezonde ratten worden gebruikt wel van toepassing is. Echter, uit veel studies waarin de effecten van APDs op zowel patiënten met schizofrenie als op gezonde proefpersonen zijn onderzocht, werden er geen verschillen gevonden in de effecten. Het gaat hierbij onder andere om de effecten van OLZ op verschillende parameters van slaap en op een aantal hormonen.<sup>10,32</sup> Wanneer men ervan uit gaat dat de rat een geaccepteerd diermodel is voor de basale neuronale mechanismen in de mens en dat tevens blijkt dat er voor zekere variabelen geen verschil bestaat tussen schizofrenie patiënten en controles, lijkt het gerechtvaardigd om in ieder geval voor die parameters de gezonde rat als diermodel te gebruiken voor schizofrenie. Het probleem dat er een sekseverschil in de rat

bestaat wat betreft de effecten van OLZ op onder andere gewichtstoename is hiermee niet opgelost, maar onderzoek laat zien dat ook in mannelijke ratten een toename in gewicht veroorzaakt kan worden door OLZ in een dieet toe te dienen wat op dat van de mens lijkt. Hierbij is het van belang dat het dieet alleen niet voor in toename in gewicht zorgt. Het idee achter het vermengen van OLZ met het voedsel in plaats het via een canule toe te dienen, komt van het concept dat OLZ in ratten een veel kortere halfwaardetijd heeft dan in de mens. Het idee is dat door OLZ met voedsel te vermengen, de stof langer in het lichaam blijft.<sup>33</sup> Maar zelfs wanneer op deze manier er ook toename in gewicht in de mannelijke rat veroorzaakt kan worden, is het sekseverschil niet opgeheven: vrouwtjesratten hebben immers geen speciaal dieet om aan te komen van OLZ. Het moge duidelijk zijn dat de mechanismen onderliggend aan de sekseverschillen wat gewichtstoename betreft nog lang niet ontrafeld zijn.

Een ander discussiepunt is het tijdstip waarop OLZ aan de ratten toegediend moet worden: in dit onderzoek is OLZ in de actieve periode van de rat toegediend, maar bij de mens wordt OLZ vlak voor de slaap gegeven om de sedatieve effecten zoveel mogelijk in de slaap te laten plaatsvinden en het dagelijks functioneren zo min mogelijk te beïnvloeden. Het zou interessant zijn om naar een ratmodel te kijken die OLZ ook in de inactieve periode toegediend krijgt om zo te kunnen zien of de veranderingen in patronen die nu gevonden zijn ook teruggevonden kunnen worden wanneer OLZ in de inactieve periode toegediend zou worden. Zoals eerder genoemd werd er bijvoorbeeld een verhoging van REM slaap gevonden wanneer OLZ 's ochtends aan patiënten werd toegediend, dit in tegenstelling tot een verlaging in REM slaap wanneer OLZ 's avonds werd toegediend. Hierbij moet echter wel gezegd worden dat andere, meer consistente effecten, zoals een verlenging van de totale slaaptijd en een verhoogde slaapefficiëntie óók gevonden worden wanneer OLZ 's ochtends werd toegediend.<sup>17</sup> Deze effecten lijken onafhankelijk te zijn van de sedatieve effecten geïnduceerd door OLZ en zouden dus daadwerkelijk ritmeverschuivingen kunnen laten zien. In dat geval zou een diermodel waarbij OLZ in de actieve fase wordt toegediend ook gerechtvaardigd zijn, maar hier moet nog meer onderzoek naar gedaan worden.

### *9.2 Temperatuur en night eating syndrome*

Omdat het gebruik van olanzapine geassocieerd is met het voorkomen van night eating syndrome, kan de vraag gesteld worden of dit kan komen door een daling in de temperatuur als gevolg van OLZ: wordt een patiënt wakker omdat deze patiënt het koud heeft en gaat hij dan eten om weer warm te worden met als gevolg een toename in gewicht? Dit lijkt onwaarschijnlijk, ten eerste omdat de hypothermie gezien in ratten niet extreem is en ten tweede omdat de ratten de uren na de injecties juist minder eten en pas compenseren wanneer de verdovende effecten van OLZ uitgewerkt zijn. Daarnaast is de totale voedselinname bij vrouwelijke ratten zelfs na compensatie in de lichtfase gelijk aan die van controles, terwijl de totale voedselinname bij mannetjesratten behandeld met OLZ zelfs minder is. Tevens is er ook nog het praktische punt dat wanneer patiënten het 's nachts koud zouden hebben door gebruik van OLZ, zij simpelweg een extra deken zouden kunnen pakken of de thermostaat hoger zouden kunnen zetten. Aangezien ratten niet een dergelijke controle over hun omgeving hebben, zou het ook interessant zijn om te kijken hoe ratten na behandeling met OLZ zich zouden gedragen wanneer zij in warmere omgeving geplaatst zouden zijn. Vasodilatatie zou een mogelijke rol kunnen spelen in het ontstaan van hypothermie, maar over de effecten van OLZ op bloeddruk, vasodilatatie en vasoconstrictie zijn er nog geen eenduidige conclusies.

### 9.3 SCN, OLZ en gewichtstoename

Eerder onderzoek laat zien dat het voorkomen van type II diabetes sterk toeneemt met het ouder worden en dat dit geassocieerd is met een verstoord functioneren van de biologische klok: glucose tolerantie vertoont circadiane en circannual ritmen die gereguleerd worden door de suprachiasmatische nucleus (SCN). Niet alleen diabetes II, maar ook andere metabole ziekten zoals obesitas, hypertensie en diabetes mellitus lijken geassocieerd te zijn met een verstoring van de biologische klok.<sup>34</sup>

In de natuur hebben obesitas en insuline resistentie zich ontwikkeld als eens strategie om seizoenen met een lage voedselbeschikbaarheid te overleven. Dopaminerge en serotonerge neuronen in de SCN zijn waarschijnlijk erg belangrijk in deze metabole aanpassingen. Vooral fase veranderingen in de ritmes van stoffen gereguleerd door deze neuronen lijken van belang bij het moduleren van perifere en centrale mechanismen die het metabolisme reguleren. Met name een verlate acrofase (maximum) van serum prolactine concentraties gaat toename in gewicht en insulineresistentie vooraf in seizoensafhankelijk obese dieren. Hierbij gaat om de verandering in fase ten opzichte van de serum corticosteroid acrofase welke gedurende het hele jaar constant blijft.

Een studie laat zien dat er in gezonde mannelijke proefpersonen die 8 dagen behandeld waren met olanzapine een fase verandering in het serum prolactine gehalte plaatsvindt die te vergelijken is met de circadiane adaptaties gevonden in dieren die seizoensafhankelijk obese zijn: er was sprake van een verlate serum prolactine acrofase ten opzichte van een onveranderde cortisol acrofase. Deze veranderingen vonden plaats zonder dat er effecten waren op lichaamsgewicht en vetmassa. Het is nog niet bekend of fase veranderingen van circadiane hormonen in de mens betrokken zijn bij de pathofysiologie van obesitas en insuline resistentie. Echter, aangezien deze fase veranderingen gereguleerd worden door de biologische klok en aangezien de functie van de biologische klok achteruit gaat bij onder andere obesitas, is het goed mogelijk dat deze fase veranderingen ook betrokken zijn bij de pathofysiologie veroorzaakt door behandeling met olanzapine.<sup>32</sup>

### 9.4 GH en OLZ

Zoals in 5.5 beschreven, verdwijnt de GH piek aan het begin van de slaap bij zowel gezonde mannelijke proefpersonen als bij mannelijke proefpersonen met schizofrenie. De GH piek aan het begin van de slaap zorgt ervoor dat glucose in het bloed blijft en niet opgenomen wordt om zo de glucose concentraties te kunnen reguleren wanneer er gevast wordt, wat het geval is bij slaap. De vraag is welke impact het verdwijnen van de GH piek heeft op de groei en de verbranding: wordt het glucose dan wel opgenomen en opgeslagen als vet en vindt er minder verbranding plaats wat zou kunnen zorgen voor de daling in temperatuur?

Interessant om te zien is dat mannelijke ratten na toediening van OLZ stoppen met groeien en dat er een verdwijning van de GH piek na behandeling met OLZ is geobserveerd in mannelijke proefpersonen. De vrouwtjesratten stoppen echter niet met groeien. De secretie van GH in de mens verloopt verschillend in mannen en vrouwen: bij mannen is de GH piek aan het begin van de slaap gewoonlijk de grootste piek in de 24 uur cyclus en beslaat deze piek ongeveer 60 à 70 procent van de dagelijkse productie van dit hormoon. In vrouwen daarentegen komen GH pieken gedurende de dag vaker voor dan in mannen en GH piek aan het begin van de slaap bij vrouwen kan zelfs minder dan 50 procent beslaan van de dagelijkse productie.<sup>35</sup> Het zou dus zo kunnen zijn dat OLZ een groot effect heeft op de GH piek die aan het begin van de slaap optreedt en dat dit effect duidelijker zichtbaar is bij mannen dan bij vrouwen, in de zin dat mannen eerder stoppen met groeien dan vrouwen. Om te kijken of dit ook daadwerkelijk meespeelt in de gevonden verschillen in gewichtstoename bij mannelijke en vrouwelijke ratten, zou er nogmaals onderzoek gedaan moeten worden naar de effecten van OLZ op het gewicht van mannetjes en vrouwtjesratten waarbij er tegelijk ook gekeken

wordt naar het secretiepatroon van GH. Hierbij zou dan ook gekeken kunnen worden naar verschillende momenten van toediening van OLZ, bijvoorbeeld zowel 's ochtends als 's avonds om de directe en minder directe effecten van OLZ te kunnen onderscheiden.

De GH piek aan het begin van de slaap is ook geassocieerd met de dichtheid van Slow Wave Sleep: ongeveer 70 procent van de GH pieken vindt plaats tijdens fase 3 en 4 slaap en er is een kwantitatieve correlatie tussen de hoeveelheid afgescheiden GH en de duur van de slow wave periode. Echter, deze correlatie is niet bindend, want nachtelijke GH secretie kan ook voorkomen onafhankelijk van het voorkomen van SWS en ongeveer eenderde van de SWS perioden zijn niet geassocieerd met GH secretie.<sup>35</sup> Dit zou misschien ook verklaren waarom OLZ de GH concentratie in mannelijke proefpersonen kan verlagen terwijl de SWS juist wel omhoog gaat.

Het onderzoek van de laatste jaren laat zien dat behandeling met olanzapine bij schizofrenie patiënten voor een toename in gewicht zorgt, insuline resistentie induceert en daardoor uiteindelijk ook diabetes type II induceert. Het lijkt dat er een verband bestaat tussen insuline resistentie, diabetes type II en een verstoorde biologische klok, wat interessant is omdat schizofrenie ook geassocieerd is met verstoringen in slaap, circadiane ritmes en rust-activiteit cycli. Daarnaast heeft OLZ ook invloed op deze (verstoorde) ritmen.

Uit onze resultaten kan geconcludeerd worden dat olanzapine zorgt voor ritmeverschuivingen in de vrouwelijke wistar rat voor zowel voedselinname, activiteit en temperatuur. Voor al deze drie variabelen vindt er een compensatie plaats in de lichtfase waarbij er wat betreft de voedselinname ook sprake is van een anticipatie effect.

Uit de literatuur komen sterke aanwijzingen naar voren dat de SCN betrokken is bij de regulatie van de insuline en glucose huishouding en dat een verstoord SCN mogelijk betrokken is bij de pathofysiologie gezien bij behandeling met OLZ. Het verband tussen een disfunctionerende SCN, verstoord ritmen en een toename in gewicht is nog niet duidelijk. Om te bepalen of deze veranderingen in ritmen ook verantwoordelijk zijn voor een toename in gewicht, zou er in de toekomst meer onderzoek moeten worden gedaan aan bijvoorbeeld het effect van een warmere omgeving op de effecten van behandeling met OLZ en de regulatie van GH in vrouwelijke en mannelijke ratten behandeld met OLZ.

Daarnaast is er de vraag of de rat een goed model is: de discussie of de rat een goed diermodel is voor schizofrenie hangt af van de te onderzoeken variabelen: veel parameters zijn in schizofrenie patiënten en gezonde proefpersonen gelijk. Er is meer onderzoek nodig naar de sekseverschillen in de effecten van OLZ behandeling gevonden tussen mannetjes en vrouwtjesratten en daarnaast zou er ook gekeken moeten worden naar de effecten van OLZ wanneer dit in de inactieve fase wordt toegediend.

## Referenties

---

- <sup>1</sup> Nederlandse vereniging voor de psychiatrie
- <sup>2</sup> Royuela A, Macias JA, Gil-Verona JA, et al. 2002. Sleep in schizophrenia: a preliminary study using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Neurobiol Sleep Wakefulness Cycle* 2002 volume 2, pages 37-9.
- <sup>3</sup> John R Hofstetter et al. 2005. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC Psychiatry* volume x, pages x-x.
- <sup>4</sup> Monti M. 2004. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep medicine reviews* volume 8, pages 133-148.
- <sup>5</sup> Goudie, A.J. 2005. Antipsychotic-induced weight gain. *Diabetes, Obesity and Metabolism* volume 7, pages 478-487.
- <sup>6</sup> Cooper, G.D. 2007. Effects of olanzapine in male rats: enhanced adiposity in the absence of hyperphagia, weight gain or metabolic abnormalities. *Journal of Psychopharmacology* volume 21, pages 405-413.
- <sup>7</sup> X. 2004. Consensus statement, consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* volume 27, pages 596-601.
- <sup>8</sup> Vance Albaugh. 2006. Hormonal and Metabolic Effects of Olanzapine and Clozapine Related to Body Weight in Rodents. *Obesity* volume 14, pages 36-51.
- <sup>9</sup> Matcheri S. Keshavan. 1995. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J. psychiat. Res.* volume 29 no. 4, pages 303- 314.
- <sup>10</sup> Cohrs S. 2008. Sleep Disturbances in Patients with Schizophrenia Impact and Effect of Antipsychotics. *CNS Drugs* volume 22 (11), pages 939-962.
- <sup>11</sup> Luigi De Gennaro. 2003. Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews* volume 7 No. 5, pages 423-440.
- <sup>12</sup> Ferrarelli et al. 2007. Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry* volume 164, pages 483-492.
- <sup>13</sup> Sekimoto et al. 2007. Reduced frontal asymmetry of delta waves during all-night sleep in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* volume 33 no. 6, pages 1307-1311.
- <sup>14</sup> Keshavan S. 2008. Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008 Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia research* volume 106, pages 89-107.
- <sup>15</sup> Dennis H. Kim. 2009. Building a Better Antipsychotic: Receptor Targets for the Treatment of Multiple Symptom Dimensions of Schizophrenia. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* volume 6, pages 78-85.
- <sup>16</sup> Mignot E. 2002. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci.* volume, pages 1071-1075.
- <sup>17</sup> Gimenez S. 2007. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers. *Psychopharmacology* volume 190, pages 507-516.
- <sup>18</sup> Waddington Lamont E. 2007. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* volume no. 3, pages 333-338.
- <sup>19</sup> Takao T. 2007. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol.* volume 17(4), pages 273-6.
- <sup>20</sup> La Fleur. 2001. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes* volume 50, pages 1237-1243.
- <sup>21</sup> Ruitter. 2006. Hormones and the autonomic nervous system are involved in suprachiasmatic nucleus modulation of glucose homeostasis. *Curr Diabetes Rev.* volume 2, pages 213-26.
- <sup>22</sup> Van Nimwegen. 2008. Hepatic Insulin Resistance in Antipsychotic Naive Schizophrenic Patients: Stable Isotope Studies of Glucose Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* volume 93, pages 572-577.
- <sup>23</sup> Lee A. 1992. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes* volume 41, pages 742-749.
- <sup>24</sup> Boden G. 1999. Disruption of circadian insulin secretion is associated with reduced glucose uptake in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* volume 48 pages 2182-2189.
- <sup>25</sup> Nagai K. 1982. Effect of intracranial insulin infusion on the circadian feeding rhythm of rats. *Biomedical research* volume 3, pages 175-180.
- <sup>26</sup> Nasrallah HA. 2008. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* volume 13, pages 27-35.
- <sup>27</sup> Rues. 1997. Olanzapine: a novel atypical neuroleptic agent. *Lancet* volume 349, pages 1264-1265.
- <sup>28</sup> Sharpley L. 2000. Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT<sub>2c</sub> receptors in vivo. *Biol. Psychiatry* volume 47, pages 468-470.
- <sup>29</sup> Sharpley L. 1994. Slow wave sleep in humans: role of 5-HT<sub>2a</sub> and 5-HT<sub>2c</sub> receptors. *Neuropharmacology* volume 33, pages 467-471.

- 
- <sup>30</sup> Landolt H. 1999. Serotonin-2 receptors and human sleep: effect of a selective antagonist on EEG power spectra. *Neuropsychopharmacology* volume 21 no. 3, pages 456-466.
- <sup>31</sup> Mann K. 2006. Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Psychoneuroendocrinology* volume 31, pages 256-264.
- <sup>32</sup> Vidarsdottir S. 2009. Olanzapine shifts the temporal relationship between the daily acrophase of serum prolactin and cortisol concentrations rhythm in healthy man. *Psychoneuroendocrinology* volume 34, pages 705-712.
- <sup>33</sup> Minet-Ringuet. 2006. A model for antipsychotic-induced obesity in the male rat. *Psychopharmacology* volume 187, pages 447-454.
- <sup>34</sup> Ruitter M. Hormones and the autonomic nervous system are involved in suprachiasmatic nucleus modulation of glucose homeostasis. *Curr. Diabets Rev.* volume 2, pages 213-226.
- <sup>35</sup> Van Cauter. 2004. Reciprocal interactions between the GH axis and sleep. *Growth Hormone & IGF Research* volume 14, pages 10-17.

