

University of Groningen

The a-typical effects of olanzapine on body weight regulation

Evers, Simon

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

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

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

Citation for published version (APA):

Evers, S. (2015). *The a-typical effects of olanzapine on body weight regulation: And the possible counter effects of topiramate*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

Copyright

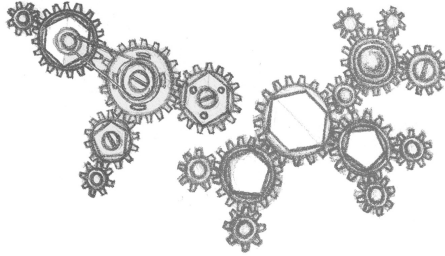
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

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

Take-down policy

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

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



Addendum

Curriculum Vitae

List of Publications

Abstract

Samenvatting

Dankwoord



Curriculum Vitae

Simon Sjors Evers was born on September 12, 1981 in Almelo, The Netherlands. In 1999 he graduated from secondary school (VWO, Pius X College, Almelo) and became a biology student at the University of Groningen. During his study he performed two scientific internships. His first internship was performed at the department of Neuroendocrinology at the University of Groningen under the supervision of Prof. dr. G. van Dijk where he studied the relation between MCH signaling and M3 antagonism on energy homeostasis. His second internship was at the Washington State University (Pullman, WA) under supervision of Prof. dr. R.C. Ritter and Dr. M. Ruiter where he characterized leptin producing cells in the rat stomach and studied the trafficking of signaling proteins through the vagus nerve.

After obtaining his masters degree in biology in 2007 he started his PhD project at the department of Neuroendocrinology at the university of Groningen under the supervision of Prof. dr. A.J.W. Scheurink and Prof. dr. G. van Dijk. The results of his research are presented in this thesis.

During 2012-2013 he was hired as an education assistant at the Centre for Behaviour and Neurosciences.

In 2015 he will start as a postdoctoral research fellow at the University of Michigan in the laboratory of Prof. dr. R.J. Seeley where he will study the effect of bariatric surgery on gastrointestinal leptin signaling.



List of Publications

Evers SS, Calcagnoli F, Van Dijk G, Scheurink AJW. Behavioral and metabolic effects of peripherally administered Olanzapine and Topiramate in male and female rats. *Appetite* 52 (2009) S1-S49

Evers SS, Calcagnoli F, van Dijk G, Scheurink AJW. Olanzapine causes hypothermia, inactivity, a deranged feeding pattern and weight gain in female Wistar rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2010; 97: 163-169.

Van der Zwaal EM, Lujendijk MCM, **Evers SS**, la Fleur SE, Adan RAH. Olanzapine affects locomotor activity and meal size in male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2010;97: 130-137.

Evers SS, Van Dijk G, Van Vliet A, Scheurink AJW. The metabolic effect of Olanzapine and Topiramate in rats and humans. *Appetite* 57S (2011) S1–S49.

Van Dijk G, **Evers SS**, Guidotti S, Thornton SN, Scheurink AJW and Nyakas C. The lateral hypothalamus: A site for integration of nutrient and fluid balance. *Behavioural Brain Research* In Press 2011 Aug 10;221(2):481-7

Evers SS, Scheurink AJW. Antipsychotica geïnduceerd overgewicht en insulineresistentie. *Nederlands tijdschrift voor Diabetologie* 2012. Jaargang 10, nr 1.



Abstract

The a-typical effects of Olanzapine on body weight regulation.

Olanzapine (OLZ) is an a-typical antipsychotic used in the treatment of schizophrenia. The main side effect of OLZ is that it leads to severe weight gain and increased risk of developing diabetes. In this thesis we demonstrate that there is marked individual difference in the occurrence and severity of weight gain by OLZ. This difference seems to be related to individual differences within the sensitivity of the dopaminergic system. In our studies in humans and rats, we found several lines of (indirect) evidence for this. First, female rats were more sensitive to OLZ-induced weight gain than male rats, presumably due to OLZ's antagonistic effect on the dopamine 2 receptor increasing circulating prolactin levels. Additionally, rats with a proactive coping style and high dopamine sensitivity were more prone to OLZ-induced weight gain compared to rats with reduced dopamine sensitivity. Furthermore, in a human study we observed that male volunteers with low basal thyroid stimulating hormone (TSH) levels prior to the start of the study were more susceptible to OLZ-induced weight gain. Since the secretion of TSH is –similar to prolactin- attenuated by dopamine, inhibition of the dopamine 2 receptor by OLZ may explain the increased circulating TSH levels observed at the end of the study. It is known from literature that patients gaining most weight due to OLZ treatment also show better improvement of schizophrenia symptoms. This suggests that low TSH levels prior to OLZ treatment may have a predictive value for the effectiveness of the OLZ treatment of schizophrenia. Furthermore, we also found that adjunctive Topiramate (TPM, an anticonvulsant) treatment was effective in inhibiting OLZ-induced weight gain, specifically in those subjects with a low TSH level. This implies that TPM may serve, in specific individual cases, as an effective therapy to prevent OLZ-induced weight gain.

Samenvatting:

De a-typische effecten van Olanzapine op gewichtsregulatie.

Olanzapine (OLZ) is een a-typisch antipsychoticum dat gebruikt wordt bij de behandeling van schizofrenie. OLZ heeft echter ook bijwerkingen: het leidt tot gewichtstoename en het vergroot de kans op het ontwikkelen van diabetes. Uit het onderzoek in dit proefschrift blijkt dat er grote individuele verschillen zijn in de gevoeligheid voor gewichtstoename door OLZ, zowel in mensen als in proefdieren. Onderzoek naar de onderliggende mechanismen toonde aan dat deze verschillen vooral het gevolg zijn van individuele verschillen in de gevoeligheid van het dopaminerge systeem. Vrouwelijke ratten komen bijvoorbeeld bij OLZ behandeling meer aan in gewicht dan mannelijke ratten, dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verschillen in de dopaminegeïnduceerde afgifte van prolactine. Ook bleek dat ratten met een proactieve persoonlijkheid en een hoge dopamine gevoeligheid een verhoogde aanleg hebben voor gewichtstoename gedurende OLZ-behandeling. Daarnaast vonden we in een humane studie dat mannen met lage thyroïd stimulerend hormoon (TSH) spiegels voorafgaand aan de studie een sterkere gewichtstoename bij OLZ behandeling laten zien. Ook hier lijkt het dopaminerge systeem de oorzaak, want de afgifte van TSH wordt, net als prolactine, geremd door dopamine en blokkade van de dopamine 2 receptor door OLZ kan de verhoogde TSH spiegel gemeten na afloop van de behandeling verklaren. Nu is bekend dat OLZ vooral effectief is in de behandeling van schizofrenie in die patiënten die veel aankomen als gevolg van OLZ toediening. Dit suggereert dat een lage TSH spiegel voorafgaande aan OLZ behandeling als voorspeller gebruikt zou kunnen worden voor de effectiviteit van de behandeling. In het onderhavige onderzoek werd ook gevonden dat de combinatie behandeling van OLZ met het anti-epilepticum Topiramaat (TPM) effectief is in het blokkeren van de gewichtstoename door OLZ, juist in die individuen met een lage TSH spiegel. TPM lijkt, in deze specifieke gevallen, een effectief middel om de ongewenste gewichtstoename door OLZ te voorkomen.



Dankwoord

Had je me vooraf gevraagd of het zo lang zou gaan duren, dan had ik stellig 'nee' gezegd. Achteraf denk je toch vaak dat je het precies zo over zou doen, mocht je de kans krijgen. Ten eerste, omdat niemand graag zijn eigen fouten toegeeft. Ten tweede, omdat je er als excuus zoveel van geleerd hebt. Dit proefschrift bewijst dat ik veel geleerd heb, althans, het is een poging u ervan te overtuigen dat de tijd wel besteed is geweest. Echter, ik had dit nooit in m'n eentje voor elkaar kunnen krijgen en in dit laatste hoofdstuk is er dus gelukkig nog ruimte voor een hartelijk dankjulliewel!

Beste Anton, ik heb je vooral leren kennen toen ik een nieuwe begeleider nodig had voor mijn tweede project in Pullman, nog tijdens mijn master fase. De examencommissie vroeg zich af of het niet een verkapte verlenging was van mijn tweede onderzoek (wat echt niet zo was). Laat ik het kort houden, je schitterde in het praktisch oplossen van een theoretisch probleem, waardoor ik probleemloos weer de oceaan kon oversteken. Toen jij daarna in augustus zei dat ik deze AiO-plek kon krijgen ("als je nu in september begint als onderwijs-ondersteunend personeel, kan je in december beginnen"; weer een praktische oplossing) was ik zeer verheugd op de komende samenwerking. Je hebt me geleerd om vooral recht-door-zee naar m'n data te kijken. Je hebt me laten zien dat de data vaak beter is dan je in eerste instantie als AiO soms denkt. Eén nieuwe bevinding is meer dan genoeg, je kan niet alles in één keer verklaren. Daarnaast zorg je op congressen zeer goed voor je AiO's, hoe je me hebt geïntroduceerd binnen de SSIB gemeenschap is van onschatbare waarde. Tot slot bewonder ik je omgang met de student, die vaak op nummer 1 staat. De afgelopen jaren hebben we samen de minor neurowetenschappen georganiseerd en ik ben trots op die ervaring, waarvan ik overtuigd ben dat het mijn kennis heeft verbreed. De aanleiding voor deze verlengde samenwerking is daarentegen niks anders dan een inktzwarte bladzijde en ik hoop dat ik je heb kunnen bijstaan in dit verdriet. Mochten we er iets van geleerd hebben, laat het dan zijn dat je werk, de wetenschap, slechts bijzaken zijn van het leven. Hoewel dit een les is die ik liever zou hebben overgeslagen. Sterkte.

Beste Gertjan, ik leerde je kennen tijdens mijn eerste masteronderzoek bij Celine Morens. Naar mate het project vorderde werd jij mijn dagelijks begeleider en leerde je me creatief te mogen zijn in het opzetten van experimenten. Je ongelooflijke doorzettingskracht, kennis en enthousiasme was werkelijk inspirerend en heeft me uiteindelijk doen besluiten om te stoppen met de M-variant en voor een tweede masteronderzoek te kiezen. Daarbij kwam dus de keuze om af te studeren in de onderzoeksrichting. Via jou kwam ik in contact met Bob Ritter bij wie ik in totaal 10

maanden onderzoek heb mogen doen. Een periode die ik beschouw als één van de meest waardevolle van m'n leven. Toen ik nog in Pullman zat mailde jij me dat er een AiO-positie vrij kwam waarvoor je mij geschikt achtte. Echter dit project, over Olanzapine en Topiramaat, zou al in juni van start moeten gaan en dan zou ik nog niet afgestudeerd zijn. Gelukkig zijn bureaucratische wegen lang en moeilijk begaanbaar en kon ik in december beginnen. Als tweede promotor van dit project heb je er voor gezorgd dat alles in goede banen is gebleven. Ik kan niet anders zeggen dan dat dit proefschrift er niet (in deze vorm) was geweest als jij je er niet zo mee bemoeid zou hebben. Maar daarmee was je invloed op mijn loopbaan nog niet gedaan. Als klap op de vuurpijl bracht je me in contact met Randy Seeley, die een postdoc-positie in de aanbieding had aan de University of Michigan. Gertjan, zonder jou bijdrage had ik niet gestaan waar ik nu ben.

Dear Steve, thank you for educating these guys above. They did well. Thank you for being in the assessment committee, but most of all for helping me out in my career and being a third mentor in the background.

Dear Bob and Marieke, during my time in Pullman I decided to pursue this scientific career. Without the Pullman-experience this thesis would have never existed. Moreover, the work I did in the Ritter-lab is the basis for the project I'm starting at the University of Michigan.

Hoewel uiteindelijk een groot deel van het werk het wel gehaald heeft in dit proefschrift is er ook een hoop werk op de planken achtergebleven. Deze hoeveelheid aan werk heb ik niet kunnen uitvoeren zonder de hulp van alle studenten die ik heb mogen begeleiden. Ten eerste alle masterstudenten: Bart, Koen, Federica, Erin, Andrea, Vincenzo, Nicoline, Marcel, Marianne, en Jacolien. En evenzo belangrijk alle bachelorstudenten: Nathalie, Menno, Eline, Sander, Jelle, Nina, Nina, en Manon. Dankjulliewel!

Dear Federica, I still remember very vividly your first day in our lab. You hardly spoke any English and I doubted if it would ever work. I couldn't have been more wrong, I even got the opportunity to play professor at the University of Camerino! I'm very proud that you got accepted as a PhD-student here in Groningen and that you actually beaten me in the graduation game! Vi ringrazio tanto posso!

Beste Jan B., het aantal ratten dat we hebben geopereerd is ongekend. Dankjewel voor de vele uren in de operatiekamer en het leren zetten van alle canulaties. En niet te vergeten voor alle analyses die je hebt uitgevoerd!

Beste Paulien, m'n roomie in Haren. Bedankt voor het delen van alle leuke, maar

vooral ook de frustrerende en onmogelijke momenten die je als PhD-student moet doorstaan. Het is zeer belangrijk dat er iemand is waar je dit mee kan delen. Beste Gretha, voorbeeld voor ons allen. Dankjewel voor je werk met de Romans, je geduld, alle congressen en je eeuwige medewerking. Dear Stefano, thanks for the saliva samples, remember? I think the most horrible smell I encountered during the last years, worse than collecting faeces. Beste Jan en Fiona, dank jullie voor de tijd op Zernike. Ik weet hoe lastig het is geweest sinds de verhuizing en alle tegenslagen die de groep heeft (gehad). Ik wens jullie alle succes met de laatste loodjes; het gaat allemaal goed komen. Nur, I wish you all the best with your career.

Dear Kim, thanks so much for visiting our lab. Thanks for reviewing my writings, the beers, the talks, and the laughs. Thanks for giving us a place to stay in West Lafayette. Hope to see you again soon!

Beste Henk, opper-kanjer aka man-met-de-baard! Het is zo belangrijk dat er mensen rondlopen die de wereld met een glimlach benaderen. Beste Pleunie, dankjewel voor je recht-door-zee aanpak en alle dropjes op je bureau!

Linda en alle mensen van de dierverzorging, dankjullie wel voor al het werk dat jullie doen voor iedereen.

Bedankt Tipharma: Esther, Elodie, Krisztina, Peter, Andre, Rainer, en alle anderen.

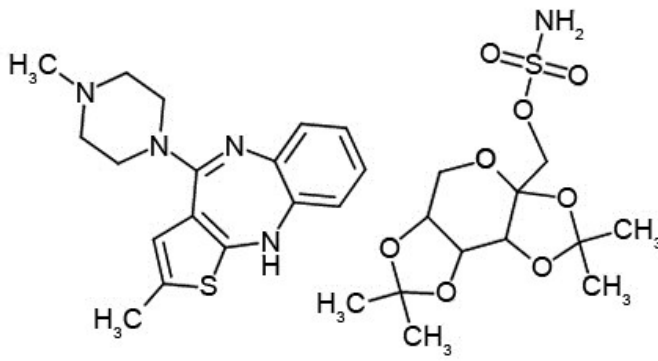
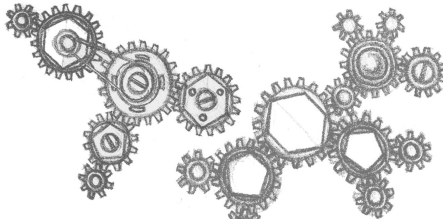
En niet vergeten, Jan S., Ad, Janine, Sietse, Peter, Bauke, Jaap, Christa, Wanda, Jan K., Henriette, Marcello, Girste, Isabella, Giulia, Betka, en iedereen die ik hier wel vergeten ben (het spijt me). Dank jullie wel!

Tot slot, Pa en Ma. Dank voor alle steun, voor het onverwoestbare vangnet. Ik weet dat jullie getwijfeld hebben of het nog wel af zou komen. Bedankt voor het altijd mogen doen waarin ik zelf geloofde. Beste Korneel en Jaap, broers en paranimfen, en als er een derde plek was geweest dan had Marieke er bij gestaan, het is een voorrecht om dit met jullie allemaal te mogen delen.

Lieve Lieke, je inbreng in dit proefschrift is van een ongekende en niet te onderschatten waarde. Je steun, de koffie in de morgen, het meelesen, de lange nachten, m'n chagrijnige momenten, de moedeloosheid. Je was er altijd en je gaf me lucht waar dat nodig was. Samen zijn we naar Ann Arbor gegaan en ik kan niet wachten daar weer met je te zijn! Hoe spannend het is en hoe lang ik er nog op moet wachten? Ik hoop dat ik kan teruggeven wat je voor mij hebt gedaan. Liefs.

...en naar alle vrienden die hier niks mee te maken hebben gehad:

Cheers!



Olanzapine

Topiramate

