

University of Groningen

## Serotonin, cortisol, and stress-related psychopathology

Tanke, Marit Aline Christine

**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:*

2009

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

*Citation for published version (APA):*

Tanke, M. A. C. (2009). *Serotonin, cortisol, and stress-related psychopathology: from bench to bed*. 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).

**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.*

## **Nederlandse samenvatting**

Nederlandse samenvatting

## INLEIDING

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de gevoeligheid voor stress en stressgerelateerde psychiatrische stoornissen, zoals depressie. Stress is een belangrijke factor in het ontstaan van psychiatrische aandoeningen. Zo gaat aan een depressieve episode vaak een eenmalige heftige stressvolle gebeurtenis (*life-event*), of een langdurige periode van minder heftige stress vooraf. Maar niet iedereen die een stressvolle gebeurtenis meemaakt, wordt depressief. De kans dat iemand psychiatrische problemen ontwikkelt, is ook afhankelijk van de perceptie van de stressor en zijn of haar kwetsbaarheid voor psychiatrische aandoeningen. Deze kwetsbaarheid is een combinatie van genetische, biologische en psychosociale factoren. In dit proefschrift zijn twee biologische systemen die worden genoemd als mogelijke oorzaak voor stressgerelateerde psychiatrische aandoeningen, nader onderzocht. Dit zijn de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) en het serotonerge systeem. Deze systemen en hun relatie met stress en depressie worden in de volgende paragrafen beschreven. Daarna volgt een samenvatting van de bevindingen uit dit proefschrift en afsluitend een beknopte conclusie.

## ACHTERGROND

### De HHB-as

De HHB-as is een belangrijke component van het stresssysteem. Het doel van de HHB-as is om de stressrespons die op gang is gebracht door sympathische activiteit, in stand te houden. De HHB-as bestaat uit een cascade van gebeurtenissen die uiteindelijk resulteert in afgifte in de bloedbaan van glucocorticoïden, ook wel stresshormonen genoemd (hoofdstuk 1, figuur 1). De eerste stap in deze cascade is dat de hypothalamus de hypofyse stimuleert tot verhoogde afgifte van het adrenocorticotrop hormoon (ACTH) in de bloedbaan. Dit ACTH zet op zijn beurt de bijnieren aan tot de productie van glucocorticoïden. De belangrijkste glucocorticoïden zijn cortisol (in mensen) en corticosterone (in knaagdieren). De activiteit van de HHB-as wordt nauwkeurig gereguleerd door terugkoppelingsmechanismen (*negative feedback*) van glucocorticoiden op het niveau van de hypothalamus en hypofyse.

In normale, fysiologische, situaties volgt de HHB-as een vierentwintiguursritme met een piek in activiteit in de vroege ochtend. De HHB-as wordt ook geactiveerd op het moment dat de hersenschors en amygdala een gebeurtenis als stressvol bestempelen. De glucocorticoïden die zo vrijkomen houden de stressrespons in stand door energie te mobiliseren en ontstekingsprocessen te remmen. Daarnaast worden kortdurend de leerprocessen en het geheugen gestimuleerd. De intensiteit van de HHB-as neemt weer af als de stressor verdwijnt, waardoor de mate van HHB-asactiviteit een afspiegeling is van de ervaren stress.

Bij langdurige stress kan de terugkoppeling van glucocorticoiden op de hogere niveaus van de HHB-as falen, waardoor het lichaam langdurig blootgesteld wordt aan hoge concentraties glucocorticoiden. Dit wordt gezien bij ongeveer de helft van de patiënten met een depressieve stoornis. Hoge concentraties glucocorticoiden kunnen schadelijk kan zijn voor het lichaam en het centrale zenuwstelsel. De HHB-as terugkoppeling en cortisolspiegels normaliseren weer als de patiënt is herstelt van de depressieve episode. Het is echter nog niet duidelijk of de HHB-as afwijkingen bij depressieve patiënten het gevolg zijn van de stress die deze patiënten ervaren of dat ze de oorzaak zijn van de depressieve episode. In de hoofdstukken 5 en 9 hebben we een poging gedaan om hier meer duidelijkheid in te verschaffen.

## **Het serotonerge systeem**

### *De monoamine hypothese*

Serotonine is een neurotransmitter, eenvoudig gezegd een molecuul dat de signaaloverdracht tussen (zenuw)cellen reguleert. Een neurotransmitter wordt door de pre-synaptische cel in de synaps (de ruimte tussen zenuwcellen) losgelaten. Daar bindt het zich aan receptoren op de ontvangende cel. Het signaal wordt beëindigd door afbraak van serotonine of door heropname van serotonine in de pre-synaptische cel. Dit laatste gaat via de serotoninetransporter.

Serotonine is betrokken bij de regulatie van onder andere slaap, eetlust en seksuele activiteit. Halverwege de vorige eeuw werd per toeval ontdekt dat serotonerge activiteit invloed heeft op de gemoedstoestand van mensen. Het bleek namelijk dat medicijnen die aangrijpen op het monoamine metabolisme, waartoe ook serotonine behoort, de stemming van de behandelde patiënten beïnvloeden. Later bleek ook dat depressieve patiënten die door suïcide om het leven waren gekomen, weinig serotonine in hun hersenen hadden.

Dit is allemaal indirect bewijs. Directer bewijs dat serotonine van invloed kan zijn op gedrag en stemming, kan geleverd worden door de serotoninespiegels in de hersenen experimenteel te verlagen. Serotonine kan de bloed-hersenbarrière niet passeren. Dit houdt in dat de productie van serotonine in het centrale zenuwstelsel volledig afhankelijk is van de aanwezigheid van tryptofaan, de bouwsteen van serotonine (hoofdstuk 1, figuur 2). Tryptofaan is een essentieel aminozuur, een stof die het lichaam zelf niet kan maken en daarom uit de voeding opgenomen moet worden. Als de tryptofaanspiegels in het bloed erg laag zijn, ontstaat er een tekort aan serotonine in de hersenen. Op deze manier kunnen de effecten serotonine op stemming en gedrag onderzocht worden. Tijdens experimenten waarin de tryptofaan spiegels gedurende enkele uren sterk verlaagd waren, rapporteerden mensen met een genetische kwetsbaarheid voor depressieve stoornissen en patiënten die hersteld waren van een depressieve episode, een toename van depressieve klachten. Overigens werden mensen zonder psychische kwetsbaarheid voor depressie vaker geïrriteerd en agressief tijdens een tryptofaan depletietest.

In de hoofdstukken 2, 3, 6, 7 en 8 beschrijven wij de effecten van chronische tekorten aan tryptofaan op gedrag en HHBas-activiteit bij proefdieren en mensen.

### *Monoaminerge antidepressiva*

Deze bevindingen hebben geleid tot de hypothese dat depressie samen zou hangen met een tekort aan serotonine en behandeld zou kunnen worden door de serotonine spiegels in de hersenen te verhogen. Recentelijk is deze theorie in opspraak gekomen door de beperkte werking van de huidige monoaminerge antidepressiva. Toch vormt de serotoninehypothese nog steeds het uitgangspunt voor de medicamenteuze behandeling van depressieve stoornissen. De werking van de meest gebruikte antidepressiva, de tricyclische antidepressiva (TCA) en de selectieve serotonine heropname remmers (SSRI), is gebaseerd op het blokkeren van de heropname van de door de zenuwcellen uitgestoten serotonine en/of noradrenaline. Hierdoor wordt de concentratie van deze stoffen in de synaps tijdelijk verhoogd. Dit zou de signaaloverdracht tussen de zenuwcellen verbeteren. Helaas zijn de effecten van deze medicijnen meestal pas na twee tot zes weken zichtbaar en hebben ze behoorlijk wat bijwerkingen. SSRI's hebben iets minder bijwerkingen dan TCA's, doordat ze specifiek op serotonine aangrijpen. Ook is het stoppen met deze medicamenten niet zonder risico's. Acuuu stoppen met een SSRI kan symptomen geven die ook voorkomen tijdens een depressieve episode, zoals geïrriteerdheid, angst, hoofdpijn en onrust. Deze symptomen ontstaan meestal twee tot vijf dagen na het stoppen met de SSRI en duren ongeveer een week. Er wordt daarom aangeraden een behandeling met een SSRI langzaam af te bouwen. In hoofdstuk 4 beschrijven we de effecten van acuuu stoppen met een SSRI (citalopram) op serotonine metabolisme en gedrag.

## **SAMENVATTING ONDERZOEKSHOOFDSTUKKEN**

### **Deel 1: pre-klinische studies**

Het eerste deel van dit proefschrift bestaat uit dierexperimentele studies. In deze studies zijn de effecten van experimentele verstoringen in het serotonerge systeem of de HHB-as op de fysiologie en gedrag van de dieren onderzocht. Het gedrag van de dieren is gemeten met een zogenaamd *startle* systeem. Hiermee kan de reactiviteit van het dier, zijn gewenning aan stress en de gevoeligheid voor stress gemeten worden. Het werkt als volgt: Een rat zit in een kooitje en krijgt heel kort een luid geluid te horen (120dB). Hierop volgt een schrikreactie die te meten is aan het aanspannen van de spieren van het dier, de *startle* respons. Normaal gesproken wennen dieren aan de geluiden, waardoor de *startle* respons na herhaalde blootstelling aan de stimulus afneemt. De *startle* respons kan versterkt worden door bijvoorbeeld stress, angst en bepaalde medicijnen (hoofdstuk 1, figuur 4).

In **hoofdstuk 2** is deze onderzoeksopzet gebruikt om de gevolgen van langdurig zeer lage serotoninespiegels in de hersenen op de gevoeligheid voor stress bij ratten te onderzoeken.

## Nederlandse samenvatting

De ratten werden in twee groepen verdeeld, waarbij de ene helft normaal voer kreeg en de andere helft voer met weinig tryptofaan (10% van het normale dieet). Het bleek dat deze ratten gevoeliger waren voor stress dan de dieren die het normale voer kregen. In eerste instantie verschilden de reacties van de controle en tryptofaanarme dieren niet van elkaar. Maar na het invoeren van een stressvolle gebeurtenis, namelijk tien minuten immobilisatie een paar uur voor het *startle* experiment, was er een duidelijk verschil te zien in de reacties van de groepen dieren. De dieren die het tryptofaanarme dieet kregen, reageerden veel sterker op de geluiden en hadden hogere HHB-activiteit dan de controledieren. Dit laat zien dat lage serotonine gehaltes in de hersenen leidt tot verhoogde gevoeligheid voor stress. Maar ondanks de verhoogde reactiviteit bij de laag-tryptofaan dieren, konden ze wel wennen aan de geluiden.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of deze versterkte *startle* response bij de dieren met een tryptofaanarm dieet wordt bepaald door een specifieke serotoninereceptor. Serotoninereceptoren zijn gelokaliseerd in de wand van een cel. Ze binden aan extracellulair serotonine en geven zo het signaal door. Op dit moment zijn er veertien verschillende serotoninereceptoren bekend, opgedeeld in zeven families (5-HT<sub>1</sub> tot 5-HT<sub>7</sub>). Door ratten die tryptofaanarm voer krijgen te behandelen met een agonist, een stof die de receptor stimuleert, is het mogelijk om te testen of de verandering in gedrag veroorzaakt wordt door die specifieke receptor. Dit hebben we gedaan met de serotoninereceptoren 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> en 5-HT<sub>3</sub>. Dit resulteerde in een versterkte *startle* response bij toediening van de 5-HT<sub>1A</sub>-agonist en een afgenomen reactie bij ratten die de 5-HT<sub>2C</sub>-agonist hadden gekregen. Deze effecten zijn wel te verklaren. De 5-HT<sub>1A</sub>-receptor is namelijk een autoreceptor die de afgifte van serotonine reguleert. Activatie van de 5-HT<sub>1A</sub>-receptor vermindert dus de uitstoot van serotonine in de synaps. Hierdoor kan een 5-HT<sub>1A</sub>-receptor agonist het effect van het laag tryptofaan dieet versterken. Over de werking van de 5-HT<sub>2C</sub>-receptor is minder bekend. De verlaging van de schrikreactie door de 5-HT<sub>2C</sub>-agonist kan klinisch interessant zijn. Dit duidt er namelijk op dat een 5-HT<sub>2C</sub>-agonist de gevoeligheid van externe stimuli kan verminderen en zou mogelijk een aangrijpingspunt kunnen zijn bij de behandeling van depressie en angststoornissen.

De serotonerge activiteit in de hersenen kan beïnvloed worden door verminderde inname van tryptofaan, door gebruik van een SSRI of door met een SSRI te stoppen. Dit wordt beschreven in **hoofdstuk 4**. Het langdurig toedienen van een SSRI aan ratten put de serotoninevoorraden in de hersenen uit. Twee dagen nadat de SSRI gestopt is, is het serotoninemetabolisme weliswaar verhoogd, maar zijn de voorraden nog steeds op een laag peil. Dit lijkt paradoxaal, aangezien hierboven staat dat SSRI's juist zorgen voor een toename van de hoeveelheid serotonine in de synaps. Een mogelijke verklaring zou zijn dat SSRI gebruik wel leidt tot verhoogde extracellulaire concentraties van serotonine, maar dat het effect hiervan wordt beperkt door een verminderde opslag en daardoor verminderd hergebruik van serotonine. De verandering in serotoninemetabolisme is ook te zien in hogere *startle* responsen bij ratten waarbij de SSRI toediening in één keer gestopt is. Deze

effecten zijn al twee dagen na het stoppen van de SSRI te zien. Dit is interessant voor de medische praktijk, omdat dit betekent dat de serotonerge activiteit al verstoord kan zijn als mensen hun medicijnen één of meer dagen vergeten. Dit is zeker niet ondenkbeeldig, omdat de "non-compliance" van antidepressiva zeer hoog is. Als de patiënt tijdens SSRI behandeling symptomen ontwikkelt die samenhangen met een verandering van serotonerge activiteit, terwijl de behandelaar denkt dat de patiënt adequaat behandeld wordt, is er een risico dat de symptomen verkeerd worden geïnterpreteerd en de behandeling onnodig aangepast wordt. Bij patiënten die een hoog risico hebben op non-compliance, kan het daarom interessant zijn om SSRI's met een langere halfwaardetijd te gebruiken, of zelfs om depotpreparaten te ontwikkelen.

Het laatste dierexperimentele hoofdstuk, **hoofdstuk 5**, gaat over stressgevoeligheid en gewenning aan stress bij dieren met hoge corticosteron spiegels en falende HHB-asterugkoppeling. In de voorgaande hoofdstukken is gebleken dat lage tryptofaanspiegels samengaan met een verhoogde HHB-asactiviteit. In dit hoofdstuk wilden we een mogelijk causaal verband tussen HHB-asactiviteit zelf en de hoge *startle* respons uitsluiten. Hierbij is gebruik gemaakt van corticosteron pellets. Zo'n pellet wordt onder de huid geïmplanteerd en geeft constant corticosteron af, waardoor de HHB-as gepasseerd wordt. Deze dieren zijn op dezelfde manier getest als de ratten in hoofdstuk 2. Zoals verwacht werden de sterke *startle* responsen in hoofdstuk 2 niet veroorzaakt door de toegenomen HHB-asactiviteit. Sterker nog, de reacties van de met corticosteron behandelde dieren waren minder heftig dan die van de controleratten en de gewenning aan stress was niet verstoord. Nog opvallender was dat de variabiliteit van het gedrag tussen de ratten met een corticosteron pellet veel minder groot was dan in de controlegroep. De oorspronkelijke vraag of de verstoorde HHB-as bij depressieve stoornissen oorzaak of gevolg is van de doorgemaakte stress, lijkt beantwoord te worden door bovengenoemde resultaten: een verstoorde HHB-asactiviteit beïnvloedt de gewenning aan stress niet. Het kan wel de reactiviteit verminderen en daardoor de impact van een stressvolle gebeurtenis verminderen.

In het kort lijkt de conclusie dat verstoringen van serotonine in de hersenen leidt tot verhoogde reactiviteit en versterkte stress-respons. Een niet-optimaal functionerende HHB-as met hoge glucocorticoidspiegels leidt niet tot verhoogde reactiviteit, maar wel tot verminderde variabiliteit van gedrag.

## **Deel 2: klinische studies**

Het tweede deel van dit proefschrift gaat over de effecten van chronische tekorten van tryptofaan en langdurig verstoorde HHB-asfunctie op gevoeligheid voor stress en psychiatrische aandoeningen bij mensen. In tegenstelling tot bij de dierexperimentele studies hebben we bij de klinische studies gezocht naar condities waarin deze systemen verstoord zijn. Zoals eerder gezegd is een afwijkende HHB-asfunctie aanwezig in ongeveer 50% van de depressieve patiënten. Langdurige verlaging van tryptofaanspiegels komt onder andere voor bij patiënten met een carcinoïd tumor of patiënten die behandeld worden met



## Nederlandse samenvatting

interferon-alpha. Het mechanisme hierachter wordt hierna besproken. Carcinoïd tumoren zijn zeldzame en zeer langzaam groeiende tumoren die meestal gelokaliseerd zijn in de darmen. Ze produceren een verscheidenheid aan stoffen, waarvan serotonine de belangrijkste is. Dit serotonine kan niet in de hersenen komen, maar door de enorme productie van serotonine wordt wel 60% van de tryptofaan voorraden in het lichaam verbruikt. Hierdoor kan in de hersenen een tekort aan serotonine ontstaan.

In **hoofdstuk 6** laten we zien dat carcinoïd patiënten met lage tryptofaanspiegels meer cortisol uitscheiden in de urine per etmaal dan patiënten met normaal tot hoge tryptofaanspiegels. De cortisolspiegels hangen niet samen met de mate van tumoractiviteit. Deze uitslagen bevestigen de resultaten van hoofdstuk 3. Een carcinoïd tumor kan gezien worden als een fysieke stressor en mogelijk is de ziekte zelf ook een psychologische stressor, onder andere door de onzekerheid en de vele ziekenhuisbezoeken en behandelingen. Ook bij mensen lijkt het dus zo te zijn dat lage tryptofaanspiegels de gevoeligheid voor stress vergoten.

In **hoofdstuk 7** is onderzocht of psychische problemen tijdens behandeling met interferon-alpha samenhangen met verminderde beschikbaarheid van tryptofaan voor de hersenen. Interferon-alpha is een cytokine, een stof die een enzym aanzet dat tryptofaan afbreekt. Het wordt gebruikt in de behandeling van onder andere virale hepatitis en bepaalde soorten kanker. Bijwerkingen van behandeling met interferon zijn onder andere lichamelijke symptomen, zoals vermoeidheid en spierpijn, depressieve symptomen en symptomen als impulsiviteit en prikkelbaarheid. Het grote voordeel van onderzoek bij deze patiënten boven patiënten met een carcinoïd tumor is dat het beginmoment van de behandeling bekend is, zodat prospectief onderzoek gedaan kan worden. Het bleek dat van de drie symptoomclusters die we vonden (lichamelijke klachten; affectieve symptomen bestaande uit angst en depressie; problemen in de sociale interactie zoals vaak in ruzies verzeild raken) alleen de problemen in de sociale interactie voorspeld konden worden door de verandering in beschikbaarheid van tryptofaan voor de hersenen. De scores op de andere factoren tijdens de behandeling werden voornamelijk bepaald door de score voor aanvang van de interferonbehandeling. In tegenstelling tot de eerdere resultaten van de acute tryptofaan depletietesten is bij deze patiënten een daling van de tryptofaanspiegels hoogstwaarschijnlijk niet oorzakelijk verbonden met depressieve symptomen. Dit zou kunnen komen doordat de daling in tryptofaanspiegels tijdens interferon-alpha behandeling veel geleidelijker ontstaat en minder ernstig is dan tijdens een acute tryptofaan depletietest. Een andere mogelijkheid is dat deze patiënten, in tegenstelling tot de patiënten die depressieve klachten rapporteerden tijdens de acute tryptofaan depletietest, geen psychiatrische voorgeschiedenis hadden.

In **hoofdstuk 8** hebben we vervolgens onderzocht of een genetische kwetsbaarheid in het serotonine metabolisme kan bijdragen aan het ontwikkelen van psychiatrische symptomen bij lage tryptofaanspiegels. In dit geval hebben we ons gericht op genetische varianten van de serotoninetransporter. Het serotoninetransportergeen heeft twee functionele

verschijningsvormen: een meer of minder actieve variant, respectievelijk het l of het s allel genoemd. Bij de minder actieve variant wordt de serotonine die vrij is gekomen in de synapsspleet, minder snel in de cel teruggepompt. Dit s allel wordt vaak in verband gebracht met een verhoogde gevoeligheid voor stress en een grotere kans op het ontwikkelen van depressieve aandoeningen. Ook in dit onderzoek bleken carcinoïdpatiënten met twee s allelen gevoeliger te zijn voor lage tryptofaanspiegels dan patiënten die tenminste één l allel hebben. Een verklaring hiervoor kan zijn, dat bij een s allel de serotonine minder goed hergebruikt kan worden. Daardoor zouden deze patiënten mogelijk meer afhankelijk zijn van de toevoer van tryptofaan.

Ook bij mensen hangt een verminderd functioneren van serotonine in de hersenen dus samen met toegenomen stressgevoeligheid en verandering in gedrag. Er is echter geen eenduidige relatie tussen een tekort aan serotonine en een psychiatrische stoornis. Dit zou kunnen betekenen dat serotonine voornamelijk belangrijk is voor de ernst van de aandoening en niet voor de richting. Aan de andere kant worden condities met een laag tryptofaan gehalte voornamelijk gekenmerkt door symptomen van agressie, depressie en angst. Het zou dus ook kunnen dat er een specifiek serotonine syndroom bestaat dat niet herkend wordt in de huidige DSM classificatie.

Het laatste onderzoekshoofdstuk behandelt de HHB-asactiviteit in relatie tot depressieve aandoeningen (**hoofdstuk 9**). Het doel van deze studie was om erachter te komen of veranderingen in HHB-as functie voorafgaan aan of volgen op het herstel uit een depressieve episode. Dit is gedaan door ernstig depressieve, therapieresistente patiënten (maximaal) 16 weken lang te vervolgen. Elke week werd een depressie-interview gehouden (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) en bloed afgenomen. In het bloed werden de cortisolspiegels bepaald. Ook werden de witte bloedcellen onderzocht op de werking van de glucocorticoidreceptorfunctie, een maat voor de functie van de HHB-asterugkoppeling. Helaas was de populatie te klein en kwamen te weinig patiënten in remissie om conclusies te kunnen trekken over het chronologische verband tussen herstel uit een depressieve episode en HHB-asfunctie. Ondanks het kleine aantal patiënten was er wel een sterke samenhang tussen de depressiescore en de glucocorticoidreceptorfunctie. Hoewel we niet kunnen aantonen wat er eerst komt – het herstel van HHB-as functie of het herstel uit de depressie – toont dit onderzoek aan dat verandering van HHB-asfunctie ook bij mensen samengaat met veranderingen in stemming en gedrag. Als we dit koppelen aan onze bevindingen in hoofdstuk 5 dat hoog corticosterone resulteert in verminderde inter-individuele variabiliteit bij ratten, is het verleidelijk om te veronderstellen dat de verminderde HHB-asfunctie bij ernstig depressieve patiënten een fluctuatie in stemming bemoeilijkt, waardoor ze minder makkelijk uit hun depressie komen.

## CONCLUSIE

Dit proefschrift bevestigt dat de gevoeligheid voor stress beïnvloed kan worden door de werking van het serotoninesysteem en de HHB-as. Dit is aangetoond in onderzoek met proefdieren en bij patiënten met langdurige verstoringen van serotoninemetabolisme en HHB-asfunctie. Veranderingen in het serotoninesysteem kunnen ook leiden tot veranderingen in gedrag. Er is een aanzet gegeven tot het beschrijven van een serotonineafhankelijk syndroom binnen de psychiatrie. Door ons te richten op patiënten zonder psychiatrische voorgeschiedenis was het mogelijk om puur naar de symptomen van laag tryptofaan te kijken. In deze groep patiënten leidt laag tryptofaan niet direct tot meer depressieve klachten, in de zin van sombere stemming of een gebrek aan interesse. We zien wel dat de gevoeligheid voor stress toeneemt en dat patiënten meer problemen in de sociale interactie (ruzies, niet begrepen voelen, impulsiviteit) rapporteren. Dit komt overeen met eerdere studies waarin geconcludeerd werd, dat patiënten met langdurige tryptofaanverlaging zonder psychiatrische voorgeschiedenis voornamelijk last hebben van impulsiviteit en prikkelbaarheid. Helaas worden in de klinische praktijk deze symptomen niet altijd als zodanig herkend, doordat ze vaak als subitems in bijvoorbeeld depressievragenlijsten of DSM categorieën meegenomen worden. Wij pleiten er daarom voor dat dit serotonineprofiel een aparte plaats krijgt binnen de DSM-IV en in psychiatrische vragenlijsten. Dit wordt beschreven in **hoofdstuk 10**.