

Oxidatieve stress bij psychotische stoornissen: een nieuw target voor interventie?

J.M. Hagen, A.L. Sutterland, B.N. Wezenberg, H.L. Tan, L. de Haan

- Achtergrond** Bij een disbalans tussen reactieve zuurstofmoleculen en antioxidanten spreekt men van oxidatieve stress. Er zijn aanwijzingen dat een verstoorde regulatie van oxidatieve stress in het brein een rol speelt in de pathofysiologie van psychotische stoornissen. Daarmee vormt oxidatieve stress een interessant nieuw target voor behandeling van psychose. Advanced glycation end products (AGE's) in de huid kunnen eenvoudig en veilig worden gemeten en zijn indicatief voor de cumulatieve blootstelling aan oxidatieve stress.
- Doel** Vaststellen van crosssectionele en longitudinale verschillen in AGE's in de huid tussen patiënten met een vroege psychose en gezonde controlepersonen. Daarnaast nagaan of er een verband is tussen AGE's in de huid en hersenvolume bij psychose.
- Methode** AGE's in de huid werden gemeten met autofluorescentie en vergeleken tussen patiënten met vroege psychose en een controlegroep zonder psychose. Bij patiënten werd de associatie tussen AGE's en volumes van de amygdala, hippocampus en totale corticale grijze stof onderzocht.
- Resultaten** AGE's in de huid waren 15% (of 0,66 standaarddeviaties) hoger ($p < 0,001$) bij patiënten ($n = 86$) ten opzichte van de controlegroep ($n = 135$). We vonden aanwijzingen ($p = 0,07$) voor een hogere AGE-stapeling in de tijd bij patiënten ($n = 66$) vergeleken met de controlegroep ($n = 160$). Er werd een negatief verband gevonden tussen AGE-niveau in de huid en hippocampusvolume (gestandaardiseerde $\beta = 0,27$; $p = 0,03$) bij patiënten ($n = 46$).
- Conclusie** Bevindingen van een verhoogd niveau van AGE's in de huid wijzen op excessieve oxidatieve stress bij patiënten met vroege psychose.

Patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen zoals psychose hebben een sterk verkorte levensverwachting ten opzichte van de algemene populatie (Tiihonen e.a. 2009). Een toegenomen kans op ischemisch hartlijden ten gevolge van excessieve oxidatieve stress zou deze vroegtijdige sterfte deels kunnen verklaren (Okusaga 2014). Oxidatieve stress en inflammatie worden gezien als een mogelijk onderliggend pathofysiologisch mechanisme bij het ontstaan van psychotische stoornissen (Fraguas e.a. 2019). Meer kennis over een dergelijk mechanisme kan leiden tot een welkome uitbreiding van het arsenaal aan therapeutische interventies bij psychotische stoornissen.

Oxidatieve stress

Tijdens de oxidatieve fosforylering, de laatste stap van de celademhaling oftewel het aerobe metabolisme, wordt zuurstof verbruikt. Hierbij ontstaan (ook in fysiologische omstandigheden) reactieve zuurstofverbindingen, ook wel vrije radicalen genoemd. Vrije radicalen

hebben belangrijke (signaal)functies, bijvoorbeeld in het reguleren van cellulaire groei, genactivatie, celdood en modulatie van verschillende intracellulaire chemische reacties.

Echter, omdat vrije radicalen vanwege hun hoge reactiviteit ook schade kunnen veroorzaken, dient een teveel aan vrije radicalen te worden weggevangen door deze te neutraliseren tot onschadelijke producten. Dit proces, redoxregulatie genoemd, gebeurt met enzymatische en non-enzymatische reacties. Hierbij staan antioxidanten elektronen af die worden opgenomen door de vrije radicalen. Gewoonlijk bestaat er een balans tussen vrije radicalen en antioxidanten.

Wanneer vanuit een endogene bron (bijv. inflammatie of psychologische stress) of een exogene bron (bijv. sigarettenrook) een overmaat aan vrije radicalen ontstaat en de antioxidatiesystemen tekortschieten, ontstaat er echter een disbalans; men spreekt dan van oxidatieve stress. Oxidatieve stress wordt in verband gebracht met het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen, maligne

AUTEURS

Julie M. Hagen, onderzoeker, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, locatie AMC, en Academische werkplaats Ernstige Psychotische Aandoeningen, Arkin; psychiater, VIP Mentrum, Arkin.

Arjen L. Sutherland, psychiater, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, locatie AMC.

Babet N. Wezenberg, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, locatie AMC.

Hanno L. Tan, cardioloog, afd. Klinische en Experimentele Cardiologie, AMC, en Netherlands Heart Institute, Utrecht.

Lieuwe de Haan, psychiater en hoogleraar Psychotische stoornissen, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, locatie AMC, en Academische werkplaats Ernstige Psychotische Aandoeningen, Arkin.

Correspondentie

Julie M. Hagen (julie.hagen@arkin.nl)

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-8-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(1):38-42

niteiten en psychiatrische aandoeningen (Willerson & Ridker 2004).

In dit artikel beschrijven wij een aantal aanwijzingen voor het bestaan van een verband tussen oxidatieve stress en de pathofysiologie van psychotische stoornissen.

Verstoorde redoxregulatie bij schizofrenie

Aangezien het brein relatief veel energie verbruikt ten opzichte van de andere organen, betekent dit ook dat er in het brein relatief meer redoxreacties plaatsvinden. In het brein wordt oxidatieve stress gereguleerd door een cascade van reacties waarin het antioxidant glutathion een centrale rol heeft. Binnen dit systeem worden vrije radicalen gereduceerd via een aantal stappen, onder andere door reductie met enzymen zoals glutathionperoxidase (GPx). Glutathion in het brein kan met *proton magnetic resonance spectroscopy* (H-MRS) worden gemeten. Ook kunnen we perifere metingen van glutathiongerelateerde enzymen gebruiken als proxy van de centrale glutathionactiviteit.

Een hypothese voor het verband tussen oxidatieve stress in het brein en psychose is dat de redoxregulatie wordt verstoord door een verminderde capaciteit van de glutathionsynthese. Aanwijzingen hiervoor zijn onder andere lage hoeveelheden glutathion en glutamaat (een voorloper van glutathion) in de mediale prefrontale cortex (mPFC) (Das e.a. 2019; Sydnor & Roalf 2020). Waar bij gezonde personen een associatie tussen een laag glutathionniveau en een lage activiteit van GPx op adequate redoxregulatie wijst, wordt bij personen met vroege psychose juist een laag glutathionniveau en een hoge activiteit van GPx gevonden (Xin e.a. 2016). Dit impliceert dat de glutathionsynthese bij psychose verstoord is. Ook blijken polymorfismen van genen betrokken bij de glutathionsynthese geassocieerd met schizofrenie (Xin e.a. 2016).

Hoewel in het algemeen geen associatie wordt gevonden tussen perifere markers van oxidatieve stress en klini-

sche parameters (Flatow e.a. 2013), bestaan aanwijzingen dat bij personen met schizofrenie lage hoeveelheden glutathion in de mPFC geassocieerd zijn met meer negatieve symptomen (Matsuzawa e.a. 2008).

Glutathion wordt geproduceerd uit onder andere glutamaat en glycine, beide liganden voor de NMDA-receptor. De hypothese is dat deze voorlopers verhoogd verbruikt worden wanneer het verbruik van glutathion toeneemt (Sedlak e.a. 2019). Oxidatieve stress kan op deze manier zorgen voor depletie van zowel glutathion als glutamaat. Bij schizofrenie wordt inderdaad een associatie gezien tussen glutathion- en glutamaatconcentraties in de mPFC (Kumar e.a. 2020).

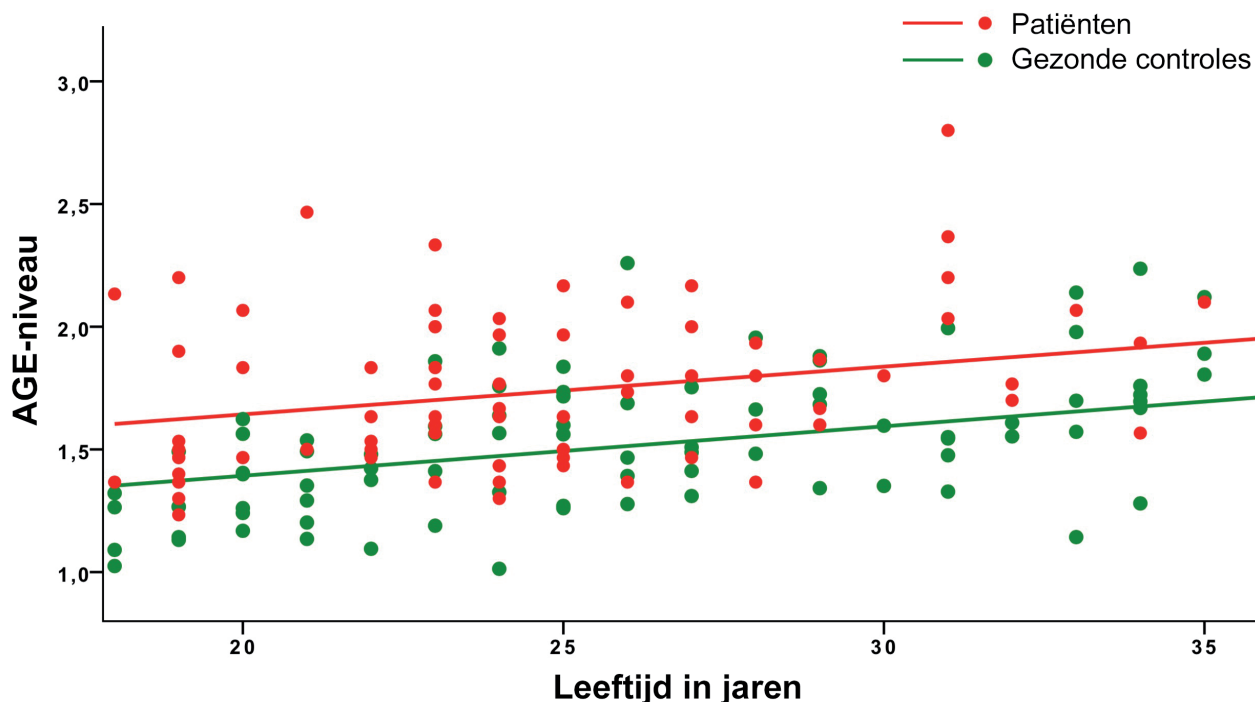
Bij muismodellen werd bevestigd dat depletie van glutathion leidt tot verminderde functie van de NMDA-receptor (Steullet e.a. 2006). Daarbij zorgt oxidatie van onderdelen van de NMDA-receptor zelf ook voor verminderde functie (Perkins e.a. 2020). Gedacht wordt dat verminderde functie van de NMDA-receptor op GABA-interneuronen ten gevolge van oxidatieve stress resulteert in dopaminerge hyperactiviteit in het mesolimbisch systeem en dopaminerge hypoactiviteit in mesocorticale gebieden, met respectievelijk positieve en negatieve symptomen tot gevolg.

Advanced glycation end products en vroege psychose

Wij hebben getracht de mate van oxidatieve stress bij vroege psychose in kaart te brengen door metingen van een perifere biomarker: *advanced glycation end products* (AGE's) in de huid. AGE's zijn producten die worden gevormd door oxidatie en glycatie van proteïnes en lipiden en vormen tevens een onderdeel van een cascade waarmee oxidatieve stress leidt tot neuro-inflammatie (Perkins e.a. 2020).

AGE's kunnen in weefsels zoals de huid accumuleren, alwaar hun concentratie vanwege de lange halfwaardetijd een lineair verband met kalenderleeftijd laat zien.

Figuur 1. Autofluorescentiemetingen van AGE's in de huid waren sterk verhoogd bij patiënten t.o.v. controlegroep



AGE-niveau in de huid geeft daardoor een indicatie van de mate van cumulatieve oxidatieve stress waaraan het lichaam gedurende het leven is blootgesteld. Dit in tegenstelling tot de meeste perifere markers voor oxidatieve stress, die vanwege hun korte halfwaardetijd een momentopname weergeven.

Door middel van autofluorescentie kunnen AGE's in de huid non-invasief en snel (binnen een minuut) worden gemeten. Deze autofluorescentiemeting is gevalideerd en laat een associatie zien met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij zowel de algemene populatie als bij verschillende hoogrisicogroepen (Cavero-Redondo e.a. 2018; van Waateringe e.a. 2019). Als bij een jonge populatie met psychotische stoornissen een hoger AGE-niveau wordt gevonden dan op basis van leeftijd mag worden verwacht, zou dit een aanwijzing zijn dat excessieve oxidatieve stress al vroeg in het ziekteproces speelt, mogelijk als intrinsieke eigenschap van de ziekte. In een patiënt-controlestudie met 86 patiënten die in de voorgaande vijf jaar een eerste psychose doormaakten en een controlegroep van 135 personen zonder psychose vonden wij dat autofluorescentiemetingen van AGE's in de huid sterk verhoogd waren bij patiënten (Hagen e.a. 2017). Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en rookgedrag was het AGE-niveau bij patiënten 15% (of 0,66 standaarddeviaties (SD)) hoger vergeleken met de controlegroep ($p < 0,001$), zoals berekend met een multivariate lineaire-regressieanalyse (figuur 1).

Zoals verwacht werd een positieve associatie van leeftijd met AGE-niveau gezien: een één jaar oudere deelnemer had een 0,06 SD hoger AGE-niveau ($p < 0,001$). Wanneer

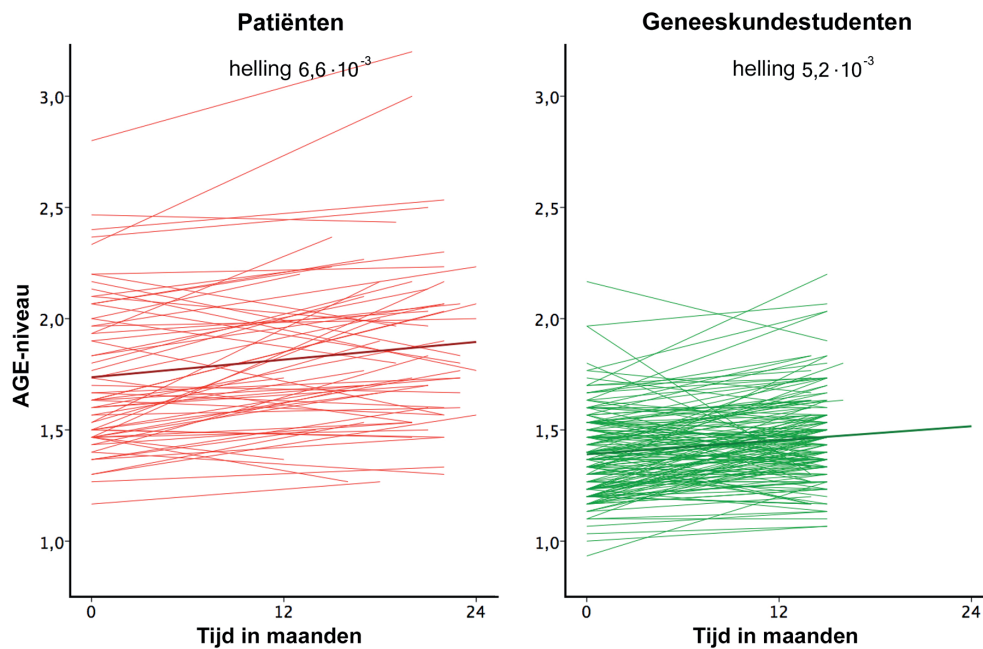
men de bevindingen van een hoger AGE-niveau bij patiënten t.o.v. de controlegroep extrapoleert naar aantal kalenderjaren van AGE-stapeling, dan wijst dit op een verschil van 10 jaar AGE-stapeling tussen patiënten en controlegroep.

AGE-niveaus van 66 patiënten uit de genoemde studie en een nieuwe steekproef van 160 geneeskundestudenten werden vervolgens met een interval van gemiddeld 20,1 maanden (uitersten: 12-24) gemeten (Hagen e.a. 2020). Hoewel de snelheid van AGE-stapeling bij patiënten sterk verhoogd leek ten opzichte van de controlegroep (bij patiënten 68% of 0,33 SD hoger, gecorrigeerd voor geslacht, rookgedrag en etniciteit), was het verschil in deze relatief kleine steekproef niet significant ($p = 0,07$), zoals berekend met een multivariate lineaire-regressie-analyse (figuur 2).

Indien grotere studies in de toekomst wel een significant verschil in snelheid van AGE-stapeling zouden kunnen aantonen, zou dit erop wijzen dat excessieve oxidatieve stress ook tijdens het ziekteproces voortduurt. Nog sterker verhoogde AGE-concentraties bij oudere patiënten met schizofrenie (Kouidrat e.a. 2013) in vergelijking met onze jonge patiëntengroep vormen hiervoor tevens een aanwijzing.

Ten slotte onderzochten we de associatie van AGE-niveau in de huid met volumes van drie breinregio's waarvan bij schizofrenie lagere volumes worden gezien vergeleken met een gezonde controlegroep en die geassocieerd zijn met een hoog zuurstofgebruik: de amygdala, de hippocampus en de totale corticale grijze stof (Wezenberg e.a. 2020). Gemeten bij 46 patiënten (een

Figuur 2. Autofluorescentiemetingen van AGE's in de huid bij patiënten en steekproef van geneeskundestudenten, met een interval van gemiddeld 20,1 maanden (uitersten: 12-24); verschil was niet statistisch significant



subgroep uit de genoemde patiënt-controlestudie) met een vroege psychose vonden we een negatieve associatie tussen AGE-niveau in de huid en hippocampusvolume. Zoals berekend met een multivariate lineaire-regressieanalyse resulteerde een stijging van het AGE-niveau met één SD in een daling van het hippocampusvolume met 0,27 SD ($p = 0,03$). Tussen AGE's en volumes van de amygdala en corticale grijze stof werd geen significante associatie gevonden. Interessant is dat verstoring van de glutathionregulatie in de hippocampus vroeg in het ziekteproces wordt beschreven (Katzel e.a. 2020).

Beperkingen

Beperkingen van de genoemde studies zijn dat autofluorescentiemetingen bij personen met een donkere huidskleur niet mogelijk zijn en dat deze personen (23% van onze patiënten) om die reden geëxcludeerd werden. Ook dient men rekening te houden met het feit dat AGE's niet alleen een product zijn van oxidatieve stress, maar ook van glycatie. Om die reden werden personen met een hyperglykemie of met diabetes mellitus geëxcludeerd ($n = 1$).

Ten slotte zijn de patiënten wat betreft socio-economische status niet goed vergelijkbaar met de gezonde geneeskundepatiënten, waardoor verschillen in AGE-stapelingsnelheid met beter gematchte controlepersonen mogelijk geringer zijn.

Conclusies

We concluderen dat onze bevindingen van een verhoogd AGE-niveau in de huid bij patiënten met vroege

psychose het bestaan van excessieve oxidatieve stress ondersteunen. Tevens vinden wij aanwijzingen voor toegenomen stapeling van AGE's en voor een verband tussen AGE-niveau in de huid en het volume van de hippocampus bij deze patiënten.

Klinische implicaties

De genoemde bevindingen maken dat oxidatieve stress en een verstoorde glutathionregulatie als target voor interventie in de behandeling van psychotische stoornissen verder onderzoek verdient. Bekend is dat leefstijl oxidatieve stress zowel in positieve (lichaamsbeweging) als in negatieve zin (sigarettenrook) kan beïnvloeden. De toenemende aandacht voor het effect van leefstijl-interventies op symptomen sluit dan ook aan bij de redoxregulatiehypothese. Er bestaan aanwijzingen dat het wegnemen van een exogene bron van oxidatieve stress, sigarettenrook, kan zorgen voor een verbetering van cognitieve symptomen bij patiënten met psychotische stoornissen (Vermeulen e.a. 2018). Ook in de algemene populatie wordt na het stoppen met roken een afname van psychische symptomen gezien (Taylor e.a. 2014). Hoewel een meta-analyse van een aantal kleine gerandomiseerde studies bij patiënten met psychotische stoornissen positieve effecten van lichaamsbeweging op symptomen laat zien (Ashdown-Franks e.a. 2020), werd bij een recente Nederlandse multicenterstudie geen effect gevonden (Stiekema e.a. 2018). Belangrijk om te vermelden is dat in de genoemde studies resultaten niet werden gekoppeld aan metingen van oxidatieve stress.

Medicamenteuze interventies

In het afgelopen decennium is het effect op symptomernst van verschillende medicamenten met anti-inflammatoire en anti-oxidatieve eigenschappen onderzocht (Cakici e.a. 2019). Orale toediening van N-acetylcysteïne (NAC), een substraat voor glutathion, bewerkstelligt inhibitie van verschillende pro-inflammatoire cytokines, een toename van glutathion in het brein en een verbeterde werking van de NMDA-receptor (Perkins e.a. 2020). In een recente meta-analyse wordt additie van NAC naast een regulier antipsychoticum geassocieerd met een klinisch relevante afname van (met name negatieve) symptomen bij zowel patiënten die recent een eerste psychose doormaakten als bij chronische patiënten (Yolland e.a. 2020).

Andere veelbelovende medicamenten zijn acetylsalicylzuur, oestrogensuppletie en minocycline. Behandeling met NAC heeft lichte bijwerkingen en is daarom een veelbelovend middel gericht op de verstoorde glutathionregulatie bij schizofrenie. Al met al is een verstoorde redoxregulatie bij schizofrenie een interessant nieuw target voor interventie.

LITERATUUR

- Ashdown-Franks G, Firth J, Carney R, e.a. Exercise as medicine for mental and substance use disorders: a meta-review of the benefits for neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Sports Med* 2020; 50: 151-70.
- Cakici N, Bot M, Lamers F, e.a. 2019. Increased serum levels of leptin and insulin in both schizophrenia and major depressive disorder: A cross-disorder proteomics analysis. *Eur neuropsychopharmacol* 2019; 29: 835-46.
- Cavero-Redondo I, Soriano-Cano A, Alvarez-Bueno C, e.a. Skin autofluorescence-indicated advanced glycation end products as predictors of cardiovascular and all-cause mortality in high-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009833.
- Das TK, Javadzadeh A, Dey A, e.a. Antioxidant defense in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis of MRS studies of anterior cingulate glutathione. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 91: 94-102.
- Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 400-9.
- Fraguas D, Diaz-Caneja CM, e.a. Oxidative stress and inflammation in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2019; 45: 742-51.
- Hagen JM, Sutherland AL, Edriss S, e.a. Accumulation rate of advanced glycation end products in recent onset psychosis: A longitudinal study. *Psychiatry Res* 2020; 291: 113192.
- Hagen JM, Sutherland AL, Koeter MW, e.a. Advanced glycation end products in recent-onset psychosis indicate early onset of cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 1395-401.
- Katzel D, Wolff AR, Bygrave AM, e.a. Hippocampal hyperactivity as a druggable circuit-level origin of aberrant salience in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2020; 11: 486811.
- Koudrat Y, Amad A, Desailoud R, e.a. Increased advanced glycation end-products (AGEs) assessed by skin autofluorescence in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1044-8.
- Kumar J, Liddle EB, Fernandes CC, e.a. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 873-82.
- Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, e.a. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One* 2008; 3: e1944.
- Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis* 2014; 5: 256-62.
- Perkins DO, Jeffries CD, Do KQ. Potential roles of redox dysregulation in the development of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2020; 88: 326-36.
- Sedlak TW, Paul BD, Parker GM, e.a. 2019. The glutathione cycle shapes synaptic glutamate activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 2701-6.
- Steullet P, Neijt HC, Cuenod M, e.a. Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: relevance to schizophrenia. *Neurosci* 2006; 137: 807-19.
- Stiekema APM, Looijmans A, van der Meer L, e.a. Effects of a lifestyle intervention on psychosocial well-being of severe mentally ill residential patients: ELIPS, a cluster randomized controlled pragmatic trial. *Schizophr Res* 2018; 199: 407-13.
- Sydnor VJ, Roalf DR. A meta-analysis of ultra-high field glutamate, glutamine, GABA and glutathione 1HMRS in psychosis: Implications for studies of psychosis risk. *Schizophr Res* 2020; 226: 61-9.
- Taylor G, McNeill A, Girling A, e.a. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g1151.
- Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, e.a. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-7.
- Vermeulen JM, Schirmbeck F, Blankers M, e.a. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. Association between smoking behavior and cognitive functioning in patients with psychosis, siblings, and healthy control subjects: results from a prospective 6-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 1121-8.
- Waateringe RP van, Fokkens BT, Slagter SN, e.a. 2019. Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population. *Diabetologia* 2019; 62: 269-80.
- Wezenberg BN, Hagen JM, Sutherland AL, e.a. Association between advanced glycation end products and brain volumes in recent onset psychosis. *Schizophr Res* 2020; 224: 181-2.
- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109: 112-10.
- Xin L, Mekle R, Fournier M, e.a.. Genetic polymorphism associated prefrontal glutathione and its coupling with brain glutamate and peripheral redox status in early psychosis. *Schizophr Bull* 2016; 42: 1185-96.
- Yolland CO, Hanratty D, Neill E, e.a. Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *Austral N Z J Psychiatry* 2020; 54: 453-66.

SUMMARY

Oxidative stress in psychosis: a new target for intervention?

J.M. Hagen, A.L. Sutterland, B.N. Wezenberg, H.L. Tan, L. de Haan

- Background** Oxidative stress is a state of imbalance between reactive oxidants and anti-oxidants. Oxidative stress and a disrupted redox regulation in the brain might contribute to the pathophysiology of psychotic disorders and could serve as interesting new targets for clinical intervention. Advanced glycation end products (AGEs) in the skin can be measured non-invasively and indicate cumulative oxidative stress.
- Aim** To investigate cross-sectional and longitudinal differences in AGE-levels in patients with recent onset psychosis (patients) and healthy controls (controls). To investigate association of AGE-levels and brain volume in psychosis.
- Method** An autofluorescence measurement of AGEs in the skin was performed in patients and controls. AGEs were compared in patients and controls. Furthermore, the association between AGEs and volumes of the amygdala, hippocampus and total cortical gray matter was investigated in patients.
- Results** AGEs in the skin were elevated by 15% (or 0.66 standard deviations) in patients ($n = 86$) compared to controls ($n = 135$) ($p < 0.001$). An indication of a higher AGE-accumulation rate ($p = 0.07$) was found in patients ($n = 66$) compared to controls ($n = 160$). We found a negative association between AGEs in the skin and hippocampus volume (standardized beta = 0.27; $p = 0.03$) in patients ($n = 46$).
- Conclusion** Findings of a high level of AGEs in the skin indicate excessive oxidative stress in patients with recent onset psychosis.