

Navorsingsbriewe

Sirkadiese fluktuasies in serumserotonienkonsentrasies van normale gesonde mans

Ontvang 23 Maart 1993; aanvaar 14 April 1993

ABSTRACT

Circadian fluctuations in serum serotonin concentrations of normal, healthy men

The biogenic amine, serotonin (5-HT), is synthesized from tryptophan (an essential amino acid) and acts multipotent as neurotransmitter/neuromodulator/hormone/precursor for methoxy-indole compounds such as N-acetyl-5-methoxytryptamine (melatonin). The circadian secretion pattern of melatonin is well known. Circadian fluctuations in pineal gland ("central") concentrations of 5-HT have already been reported in literature. Since information with regard to possible circadian fluctuations in "peripheral" (plasma/serum) serotonin concentrations is scanty, the main objective of this study was to ascertain whether such fluctuations do in fact occur. Serum serotonin concentrations were determined in blood samples obtained hourly from twelve healthy male subjects during a period of 24 hours. The results clearly suggest a triphasic secretion pattern for serum serotonin. (The said circadian secretion tendency does not correspond with that of any determinable 5-HT metabolite). From these results it appears that an "autonomic" circadian secretion pattern for human serum ("peripheral") serotonin does indeed exist, exhibiting peak secretion mainly during the day and trough concentrations during the night. The secretion pattern of serotonin apparently simulates that of β -endorphin.

Sirkadiese sekresiepatrone vir bykans alle hormone/neuro-oordragstowwe is welbekend en hou in vele gevalle biologies onderling verband.^{1,2,3,4}

Serotonien (5-Hidroksitriptamien, 5-HT) kom wydverspreid sentraal asook perifeer in die menslike liggaam voor (pineaalklier, raphêkerne van die breinstam, serotoninergiese senuweevesels van enteriese pleksusse, bloedvate en in bloedplaatjies). Meer as 90% van die serotonien in die menslike liggaam kom egter in die enterochromaffienselle van die gastro-intestinale kanaal voor.⁵

Dié indooletielamien (gesintetiseer uit die essensiële aminosuur L-triptofaan) dien in die pineaalklier as voorloper in die biosintese van die metoksi-indole soos N-asetiel-5-metoksitriptamien (melatonien).^{5,6,7}

Melatonien word oorwegend deur die pineaalklier gesintetiseer en gesekreteer.^{6,7} Pinealosietfunksie staan deels onder invloed van ligstimuli op die retina van die oog.^{6,7} Die sirkadiese sekresiepatroon van melatonien, in respons op onder meer lig en donker is welbekend.^{3,7,8}

Sirkadiese fluktuasies in pineaalklier-serotonienkonsentrasies ("sentraal") van verskillende proefdiere, is reeds in die literatuur gerapporteer.^{9,10,11,12}

Beduidende sirkadiese fluktuasies van serotonien-, N-asetielserotonien- en melatonienproduksie, asook N-asetieltransferaseaktiwiteit in die pineaalklier van die rot, word deur Reiter en medewerkers vermeld.⁹

Serotonien ageer multipotent in die menslike liggaam as neuro-oordragstof/neuromoduleerder/hormoon ten einde sekere fisiologiese effekte teweeg te bring.⁵ Dit is bekend dat sirkadiese fluktuasies in asetiëlcholien- (eksitatories) en serotonienkonsentrasies (inhibitories) sirkadiese ritmisiteit van kortikoliberien-/kortikotropien-/ β -endorfiën-/kortisolsekresie onderlê.^{4,13,14,15} Inhibisie van inhibitiese sekresiemeganismes is waarskynlik daarvoor verantwoordelik dat serotonien β -endorfiense-

kresie direk, asook indirek stimuleer (\uparrow kortikoliberiensekresie/ \downarrow kortikostatiensekresie).¹⁶

Die sirkadiese sekresiepatrone van β -endorfiën, kortikotropien asook kortisol is welbekend en grootliks ooreenstemmend.^{1,4,15} Daar kan dus redelikerwys verwag word dat serotoniensekresie met vermelde sirkadiese sekresiepatrone verband kan hou.

Alhoewel sirkadiese fluktuasie van "sentrale" serotonienkonsentrasies in verskeie proefdiere in die literatuur gerapporteer is, is inligting met betrekking tot sirkadiese fluktuasies in "perifere" (plasma/serum) serotonienkonsentrasies karig. Om hierdie rede was die primêre doel van die studie om ondersoek in te stel na die voorkoms van sirkadiese fluktuasies in serumserotonienkonsentrasies onder basale omstandighede in die mens.

Die sekondêre doel van die studie was om uit bevindinge 'n verwysingsprofiel van veneuse serumserotonienkonsentrasies op te stel, asook om die sekresiepatroon van serotonien te vergelyk met/verantwoord teenoor bekende sekresiepatrone van fisiologies relevante hormone.

Goedkeuring vir die ondersoek is deur die Etiese Komitee vir Kliniese Navorsing van die Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, verleen.

Twaalf normale gesonde, manlike proefpersone is vir 'n periode van 24 uur in die eksperiment aangewend.

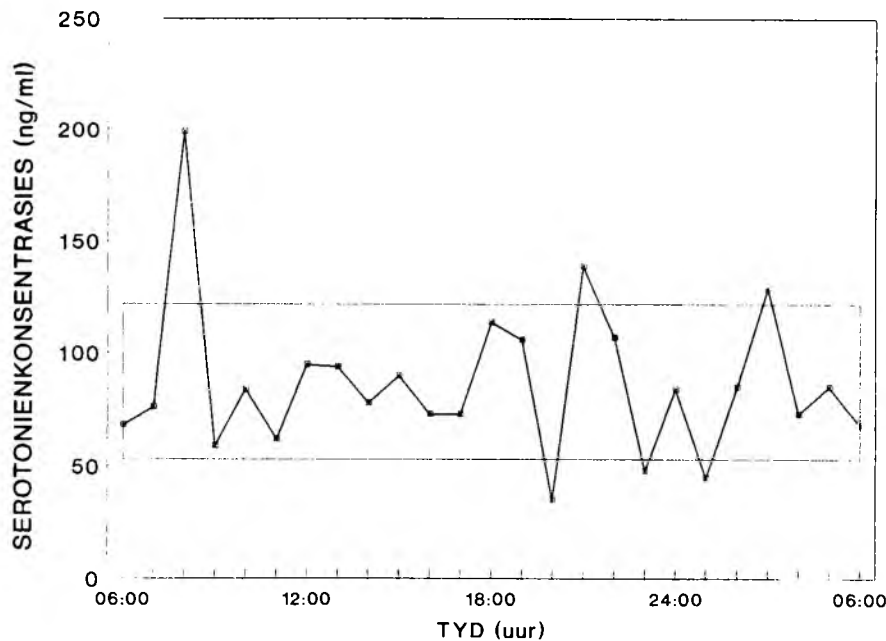
Veranderlikes soos fisiese aktiwiteit, vogginname, omgewingstemperatuur asook omgewingsbeligting (12L:12D) (± 350 Lux: ± 50 Lux) is gestandaardiseer en streng gekontroleer. Tydens die 24-uur-periode het die proefpersone 'n gestandaardiseerde dieet bestaande uit drie maaltye (om 08:00, 13:00 en 18:00) ontvang. Voedselsoorte met hoë serotonieninhoud (piesangs, tamaties, neute, avokado's, ens.) is uit die dieet uitgesluit.

Veneuse bloed vir die bepaling van serumserotonien-

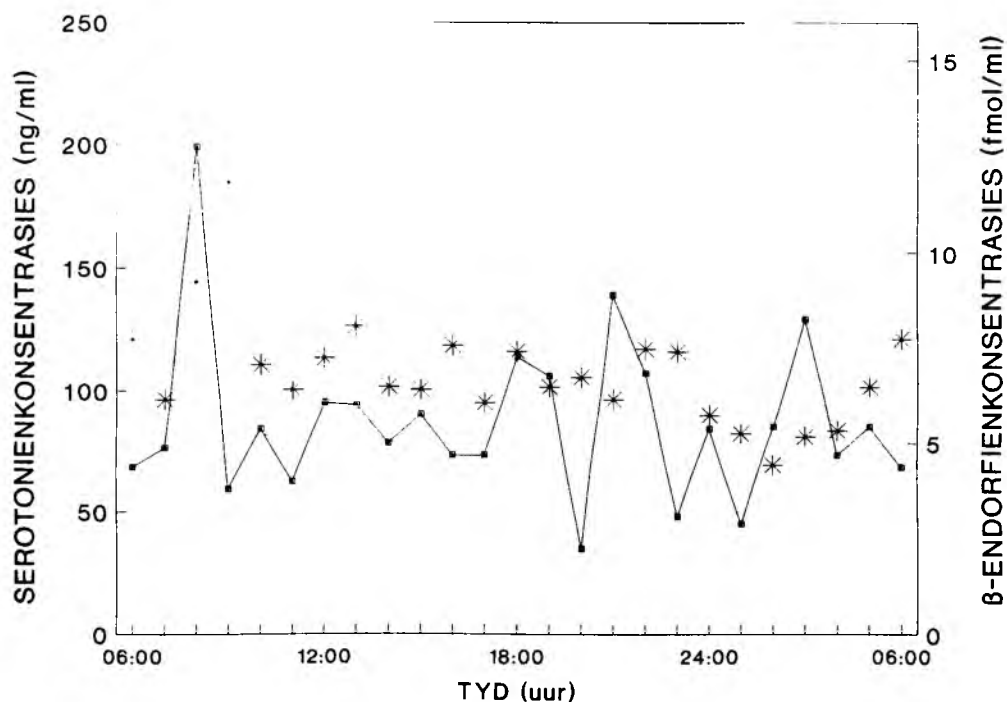
konsentrasies is *uurliks* vir die volle duur van die eksperiment van elke proefpersoon bekom. Serumserotonien is gekwantifiseer volgens 'n erkende radio-immunessaiproedure (hoogspesifieke dubbel-antiliggaam-tegniek) waarin 'n ^{125}I -merker en konyn-antiserotonien-antiserum aangewend is.¹⁷

'n Gemiddelde serumserotonienkonsentrasie van 87.54 ± 34.38 ng/ml is uit resultate vir die 24-uur-periode bereken. Die konsentrasie-reikwydte [53.16 ng/ml (ondergrens) tot 121.92 ng/ml (bogrens)] strook met gepubliseerde normaalwaardes.¹⁷

Indien bovermelde konsentrasie-reikwydte beoordeel word, vertoon die resultate opsigtelik 'n trifasiese sekresiepatroon vir venese serumserotonien. Piekkonsentrasies kom om 08:00, 21:00 asook 03:00 voor. Vir die onderskeie tye is serotonienkonsentrasies van 199.29 ± 60.72 ng/ml, 139.40 ± 38.27 ng/ml en 129.29 ± 56.63 ng/ml aangeteken. Trogkonsentrasies kom om 20:00, 23:00 asook 01:00 voor. Vir die onderskeie tye is serotonienkonsentrasies van 34.60 ± 13.05 ng/ml, 48.00 ± 16.89 ng/ml en 45.20 ± 6.14 ng/ml aangeteken. Hierdie tendense strook nie met sirkadiese fluktuasies van enige bepaalbare 5-HT-metabooliet nie (figuur 1).



FIGUUR 1: Die gemiddelde uurlikse serumserotonienkonsentrasies tydens 'n 24-uur-periode in twaalf normale gesonde mans. Die gekleurde reghoek dui die konsentrasie-reikwydtes van "normalwaardes" aan.



FIGUUR 2: 'n Vergelyking tussen die sirkadiese sekresiepatrone van serumserotonien (bevind) en β -endorfin (bekend).¹

Die feit dat serotonien β -endorfiensekresie potensieer (? deur inhibisie van inhibitoriese sekresiemeganismes), verklaar waarskynlik die ooglopende ooreenkoms tussen bevindinge en die bekende sirkadiese sekresiepatroon van β -endorfien^{1,16} (figuur 2).

Resultate van die studie toon dat 'n "outonome" sirkadiese sekresiepatroon vir menslike serumserotonien onder basale omstandighede wel bestaan. Indien 'n gemiddelde verandering van 15% of meer, arbitrêr as fisiologies relevant beskou word, wil dit voorkom asof pieksekresie (15% hoër as normale bogrenswaarde) van "perifere" serotonien hoofsaaklik gedurende die dag (8:00) voorkom. Trogsekresie (15% laer as normale ondergrenswaarde) kom hoofsaaklik gedurende die nag (20:00) voor.

Teen die agtergrond van sirkadiese fluktuasies in "sentrale" serotonienkonsentrasies (in proefdiere), asook die merkbare ooreenkoms tussen die sekresiepatrone van serumserotonienkonsentrasies en plasma- β -endorfienkonsentrasies (in die mens), wil dit voorkom asof sentrale en perifere serotoniendinamika biologies onderling, asook met opioïedpeptiedfisiologie, geskakel is.

E.H. DE WET*, W.E. NEL en J.M.C. OOSTHUIZEN

Departement Geneeskundige Fisiologie, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, Posbus 339, Bloemfontein 9300

*Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

LITERATUURVERWYSINGS

- De Wet, E.H., Oosthuizen, J.M.C., Barnard H.C., Luus, H.G. & Bornman, M.S. (1992). Sirkadiese sekresiepatrone van β -endorfien en leusienkefalien, *S.Afr. Tydskr. Natuurwet. en Tegnol.*, 11, 20-23.
- Haag, M. & Theron, J.J. (1990). Sirkadiese ritmes, *Geneeskunde*, 32, 2-7.
- Arendt, J., Hampton, S., English, J., Kwaswoski, P. & Marks, V. (1982). 24-Hour profiles of melatonin, cortisol, insulin, C-peptide and GIP following a meal and subsequent fasting, *Clin. Endocrinol.*, 16, 89-95.
- Petraglia, F. et al. (1983). Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, beta-lipotropin, beta-endorphin and cortisol, *Horm. Res.*, 17, 147-152.
- Burkhalter, A. & Frick, O.L. (1989). In *Basic and Clinical Pharmacology*, Katzung, B.G. ed. (Appleton & Lange, Connecticut) p.199-216.
- Hadley, M.E. (1988). In *Endocrinology*, Hadley, M.E. ed. (Prentice-Hall International, New Jersey) p. 474-495.
- Meyer, B.J. & Meyer, A.C. (1988). In *Die Fisiologiese Basis van Geneeskunde*, Meyer, B.J. red. (HAUM, Pretoria) p.63.1-63.15.
- Coetzee, J.A., Theron, J.J. & Van der Merwe, C.A. (1989). Consecutive melatonin circadian rhythms in normal volunteers, *S.Afr. Med. J.*, 75, 163-165.
- Champney, T.H., Holtorf, A.P., Steger, R.W. & Reiter, R.J. (1984). Concurrent determination of enzymatic activities and substrate concentrations in the melatonin synthetic pathway within the same rat pineal gland, *J. Neurosci. Res.*, 11, 59-66.
- Reiter, R.J., Hurlhut, E.C., Esquifino, A.I., Champney, T.H. & Steger, R.W. (1984). Changes in serotonin levels, N-acetyltransferase activity, hydroxyindole-O-methyltransferase activity, and melatonin levels in the pineal gland of the Richardson's ground squirrel in relation to the light-dark cycle, *Neuroendocrinology*, 39, 356-360.
- Vivien-Roels, B. & Arendt, J. (1983). How does the indoleamine production of the pineal gland respond to variations of the environment in a non-mammalian vertebrate, *Testudo hermanni Gmelin?*, *Psychoneuroendocrinology*, 8, 327-332.
- Fowler, D.J. & Gaines, J. (1984). The interrelationship between serotonin production and locomotion in different light regimes in southwestern Michigan opilionids, *Leiobunum longipes*, *Chronobiologia*, 11, 1-9.
- Krieger D.T. (1977). Serotonin regulation of ACTH secretion, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 297, 527-534.
- Krieger D.T. (1977). Regulation of circadian periodicity of plasma ACTH levels, *Ann.N.Y. Acad.Sci.*, 297, 561-567.
- Dent, R.M.M. et al. (1981). Diurnal rhythm of plasma immunoreactive beta-endorphin and its relationship to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52, 942-947.
- Imura, H. (1985). ACTH and related peptides: molecular biology, biochemistry and regulation of secretion, *Clin. Endocrinol. Metab.*, 14, 845-866.
- Serotonin I-125 RIA. Test kit for radioimmunological determination of serotonin in serum. (DDV Diagnostika, Marburg, Germany) SER-160.