

DISS. ETH NO. 28547

The effects of short- and long-term neuroplastic adaptations in the human serotonin system assessed via neuroimaging

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by
JOSUA ZIMMERMANN
MSc University of Zurich
born on 10.10.1982

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Rafael Polania
Prof. Dr. Boris B. Quednow
Prof. Dr. Philippe Tobler

2022

Abstract

Serotonin (5-hydroxytryptamine [5-HT]) is an important neuromodulatory agent in the brain. Serotonergic projection fibers originate in the raphe nuclei and influence signal transmission throughout the brain. This thesis applied magnetic resonance techniques in humans to evaluate the effects of acute and chronic 5-HT modulation on functional connectivity, white matter integrity, and major neurotransmitter levels.

Numerous pathological conditions are associated with disturbances in the 5-HT system. However, non-invasive evaluation of 5-HT system alterations in humans is challenging. The first study therefore assessed two human models of 5-HT modulation. Short-term 5-HT stimulation was investigated with an acute drug challenge using lysergic acid diethylamide (LSD), a selective 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} receptor agonist. In addition, chronic 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “Ecstasy”) consumption was used to examine long-term changes in the 5-HT system. MDMA is a potent 5-HT-releasing agent and repeated use in humans has been associated with long-term 5-HT depletion as well as altered 5-HT transporter and receptor levels. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) results indicated that measuring the resting-state network of the raphe nuclei (i.e., dorsal and median raphe) facilitates the non-invasive assessment of both short- and long-term changes in the human 5-HT system.

In animals, long-term alterations in the 5-HT system in response to chronic MDMA exposure include degradation of axons and nerve terminals. To test whether this also occurs in human MDMA users, diffusion tensor imaging (DTI) and neurofilament light chain levels in blood (a biomarker for axonal pathology) were evaluated in the second study. However, results provided no evidence for MDMA-induced axonal injury in humans.

To examine whether chronic changes in the 5-HT system of regular MDMA users also affect glutamate and γ -aminobutyric acid (GABA) levels, proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) was applied in the third study. Glutamate levels in the left striatum were elevated in MDMA users, but GABA concentrations were not altered.

This thesis provides evidence that raphe nuclei functional connectivity facilitates non-invasive assessment of 5-HT system alterations in humans, relevant for the future examination of 5-HT disturbances in neurological or psychiatric patients. Moreover, the consequences of long-term 5-HT alterations in MDMA users were assessed to improve understanding of neurophysiological mechanisms underpinning cognitive deficits commonly observed in chronic MDMA users.

Zusammenfassung

Serotonin (5-Hydroxytryptamin [5-HT]) ist ein wichtiger neuromodulatorischer Botenstoff im Gehirn. Serotonerge Projektionsfasern haben ihren Ursprung in den Raphe-Kernen des Hirnstamms und beeinflussen die Signalübertragung im gesamten Gehirn. In dieser Arbeit wurde mithilfe der Magnetresonanztomographie die Auswirkung akuter sowie chronischer 5-HT Modulation auf verschiedene Aspekte des menschlichen Gehirns untersucht. Insbesondere wurden die Auswirkungen auf die funktionelle Konnektivität, die Integrität der weißen Substanz und die Konzentration der wichtigsten Neurotransmitter (Glutamat und γ -Aminobuttersäure [GABA]) erforscht.

Zahlreiche Krankheitsbilder werden mit Störungen des 5-HT Systems in Verbindung gebracht. Die nicht-invasive Untersuchung von Veränderungen im menschlichen 5-HT System ist jedoch schwierig. Die erste Studie untersuchte daher zwei Modelle der 5-HT Modulation im Menschen. Die kurzfristige 5-HT Stimulation wurde anhand der akuten Effekte von Lysergsäurediethylamid (LSD), einem selektiven 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} Rezeptor-Agonisten, erforscht. Zudem wurden langfristige Veränderungen im menschlichen 5-HT System bei chronischen 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA, "Ecstasy") Konsumenten untersucht. MDMA setzt akut grosse Mengen an 5-HT frei und der wiederholte Konsum verursacht einen langfristigen 5-HT Mangel sowie veränderte 5-HT Transporter- und Rezeptorkonzentrationen im menschlichen Gehirn. Die Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigten, dass die funktionelle Konnektivität der dorsalen und medianen Raphe-Kerne eine nicht-invasive Erfassung sowohl der kurz- als auch der langfristigen Veränderungen im menschlichen 5-HT System ermöglicht.

Tiermodelle zeigten, dass die wiederholte Verabreichung von MDMA schwere Schädigungen der Axone und Nervenendigungen, vorwiegend in 5-HT Neuronen, verursachte. Um zu prüfen, ob dies auch bei menschlichen MDMA-Konsumenten auftritt, untersuchte die zweite Studie die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) und die

Konzentration von Neurofilamenten im Blut (ein Biomarker für axonale Pathologie). Die Ergebnisse lieferten jedoch keine Hinweise auf eine, durch MDMA verursachte, axonale Schädigung beim Menschen.

In der dritten Studie wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRS) untersucht, ob sich chronische Veränderungen im 5-HT System bei regelmässigen MDMA-Konsumenten auch auf die Glutamat- und GABA-Konzentrationen auswirken. Die Gruppe der MDMA-Konsumenten wies eine erhöhte Glutamat-Konzentration im linken Striatum auf, die GABA-Konzentration war jedoch nicht verändert.

Diese Arbeit zeigte, dass die funktionelle Konnektivität der Raphe-Kerne die nicht-invasive Untersuchung von Veränderungen im menschlichen 5-HT System ermöglicht. Dies ist relevant für die Erkennung von 5-HT Störungen bei neurologischen oder psychiatrischen Patienten. Darüber hinaus erforschte diese Arbeit die Folgen langfristiger 5-HT Veränderungen bei MDMA-Konsumenten, um das Verständnis der neurophysiologischen Mechanismen zu verbessern, die den, bei chronischen MDMA-Konsumenten häufig beobachteten, kognitiven Defiziten zugrunde liegen.