

Diermodellen voor de cognitieve stoornissen bij schizofrenie

B.A. ELLENBROEK, A.R. COOLS

SAMENVATTING Ondanks grote verbeteringen in de beeldvormende technieken, is het bestuderen van de cognitieve stoornissen bij schizofrenie nog altijd erg moeilijk. Dierexperimenteel onderzoek kan hierbij een belangrijke rol spelen, daar deze stoornissen zich gewoonlijk met identieke methoden bij mens en dier laten bestuderen, in het bijzonder op het gebied van informatieverwerkingsstoornissen. Dit artikel geeft een kort overzicht van de stand van zaken bij het neurobiologisch onderzoek naar informatieverwerkingsstoornissen bij ratten en de relatie van deze stoornissen met schizofrenie.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002) 11, 721-725]

TREFWOORDEN diermodellen, informatieverwerking, latente inhibitie, P_{50} -gating, prepulse inhibitie

Er is gedurende vele decennia intensief onderzoek gedaan naar de cognitieve afwijkingen bij patiënten die lijden aan schizofrenie. De slotsom van dit onderzoek luidt dat deze patiënten een globale achteruitgang in cognitief vermogen vertonen die reeds bij het eerste uitbreken van de ziekte aanwezig is (Mohamed e.a. 1999). Bovendien blijkt dat er, zeker in de eerste vijf jaar van de ziekte, nauwelijks sprake is van een verdere verslechtering (Hoff e.a. 1999) en dat antipsychotica nauwelijks tot een verbetering leiden (Cannon e.a. 1994).

Naast deze algehele stoornis in cognitie is er bij patiënten met schizofrenie echter sprake van additionele defecten op een aantal specifieke terreinen, vooral op het gebied van het verbale geheugen, de executieve functies, informatieverwerking en aandacht (Saykin e.a. 1991). Ondanks intensief neuropsychologisch onderzoek, meestal gecombineerd met beeldvormende technieken als fMRI (*functional magnetic resonance imaging*, kernspinresonantie), is over het onderliggende mechanisme van deze cognitieve stoornissen nog steeds weinig bekend. Dit is vooral te wijten aan praktische problemen bij het meten van neurotransmitterconcentraties in onderscheiden her-

sengebieden bij mensen. Bij dieren zijn dergelijke metingen wel mogelijk, met behulp van de zogenaamde microdialysemethode. Misschien nog belangrijker is de mogelijkheid om bij dieren direct de lokale neurotransmitteractiviteit te veranderen door middel van intracerebrale injecties van (ant)agonisten. Deze techniek maakt het mogelijk om een causaal verband tussen neurotransmitteractiviteit en functie vast te stellen.

Alhoewel dierexperimenteel onderzoek dus een aantal inherente voordelen heeft boven humaan onderzoek, is er ook een aantal nadelen. Dit betreft in het bijzonder de vertaalbaarheid van de verkregen resultaten naar de klinische praktijk. Dit geldt voor symptomen zoals hallucinaties en waanideeën, die niet in een dier kunnen worden geëvalueerd. De cognitieve aspecten van schizofrenie en vooral de stoornissen in informatieverwerking bieden hier een uitweg. Deze kunnen namelijk worden bestudeerd met behulp van paradigma's die op vrijwel identieke wijze ook bij dieren kunnen worden toegepast. Doel van dit overzicht is om de recente ontwikkelingen op het gebied van diermodellen voor informatieverwerking te beschrijven.

INFORMATIEVERWERKING

Ieder individu wordt geconfronteerd met een enorme overvloed aan externe stimuli die adequaat moeten worden geregistreerd en verwerkt. Hiervoor zijn de hersenen uitgerust met een zeer efficiënt informatieverwerkingsstelsel. In zijn meest simpele vorm kan dit systeem worden gezien als een aantal verschillende filters die telkens andere aspecten van de informatie filteren (Carr & Wale 1986). We onderscheiden onder meer een kwantitatief filter, bepalend voor de hoeveelheid informatie die wordt doorgegeven, en een kwalitatief filter, bepalend voor de aard van de informatie die wordt doorgegeven. Deze filters worden respectievelijk het sensorische filter (*sensory gating*) en het selectieve-aandachtsfilter (*selective attention*) genoemd.

Het is al vele jaren bekend dat schizofreniepatiënten stoornissen hebben in beide filtermechanismen (Chapman 1966). Door middel van psychofysiologische en psychologische paradigma's kan de werking van deze filters objectief worden vastgesteld.

Prepulse inhibitie Wanneer een individu met een intense stimulus wordt geconfronteerd (meestal een hard geluid) zal hij/zij een schrikreactie vertonen. Dit is onder meer te meten aan de hand van de oogknipreflex. Deze schrikreactie kan door kleine veranderingen in het paradigma worden gemoduleerd. Zo wordt de schrikreactie verminderd wanneer vóór de schrikstimulus een zwakke geluidsstimulus wordt aangeboden. Dit fenomeen wordt 'prepulse inhibitie' (PPI) genoemd. PPI is geen leerproces, aangezien het meteen bij de eerste presentatie optreedt en er tijdens een sessie ook geen verandering (verbetering of verslechtering) optreedt. Bovendien is er geen sprake van een bewust proces, aangezien de 2 geluidsstimuli zo kort op elkaar volgen (het interval is ongeveer 50-100 ms) dat ze niet als 2 onderscheiden stimuli herkend worden. Met andere woorden: het verschil tussen alleen de schrikstimulus of de combinatie van schriksti-

mulus en prepulse is niet bewust waarneembaar. Het theoretische construct achter PPI is dat de prepulse het sensorische filter in werking stelt, zodat de reactie op de schrikstimulus wordt afgeremd.

P₅₀-gating Een tweede paradigma waarmee aspecten van het sensorische filter gemeten kunnen worden, is het zogenaamde P₅₀-gating-paradigma. Hier is sprake van 2 identieke geluidsstimuli die met een interstimulusinterval van 500-1000 ms worden aangeboden. Wanneer met behulp van elektro-encefalografie de potentiaalveranderingen op de schedel worden gemeten, blijkt de reactie op de tweede stimulus veel kleiner te zijn dan de reactie op de eerste stimulus. Evenals bij de PPI, is ook hier het theoretische construct dat de eerste geluidsstimulus het sensorische filter activeert, zodat de reactie op de tweede stimulus wordt verminderd.

Latente inhibitie Latente inhibitie (LI) wordt gemeten door de leerprestaties van twee groepen met elkaar te vergelijken. Dit leerproces bestaat over het algemeen uit een eenvoudige conditionering waarbij een bepaalde stimulus aan een specifieke respons moet worden gekoppeld. De eerste groep (de *pre-exposed*, PE-groep) is reeds aan deze stimulus blootgesteld. De tweede groep (de *non-pre-exposed*, NPE-groep) wordt pas tijdens de leerfase met de stimulus geconfronteerd. Onder normale omstandigheden blijkt de leerprestatie van de PE-groep slechter te zijn dan die van de NPE-groep. Het verschil wordt LI genoemd. Het theoretische construct berust bij de LI op het selectieve aandachtsfilter: het idee is dat de PE-groep tijdens de eerste fase leert dat de stimulus irrelevant is (deze heeft namelijk geen consequenties), en dus tijdens de leerfase minder aandacht zal besteden aan deze stimulus, waardoor de stimulus-responskoppeling minder sterk zal zijn.

Kamin blocking Het Kamin blocking (KB) paradigma vertoont gelijkens met LI. Beide

paradigma's hebben twee groepen (PE en NPE) en is er sprake van een leerparadigma, waarbij de sterkte van de stimulus-responsrelatie de afhankelijke variabele is. KB verschilt echter van LI, omdat de stimulus vanaf het begin gekoppeld moet worden aan een respons. Tijdens deze leerfase wordt een tweede stimulus geïntroduceerd (PE-groep). Wordt vervolgens de sterkte van de tweede stimulus-responsrelatie getest, dan blijkt deze zwakker te zijn dan wanneer alleen de tweede stimulus was toegediend (NPE-groep). Met andere woorden, de eerste stimulus heeft de conditionering van de tweede stimulus geblokkeerd. Ook hier is sprake van selectieve aandacht. Het individu besteedt immers meer aandacht aan de eerste (relevante) stimulus en onderdrukt de aandacht voor de tweede (irrelevante) stimulus.

INFORMATIEVERWERKING EN SCHIZOFRENIE

Zoals verwacht blijken patiënten met schizofrenie afwijkingen te vertonen in alle bovenstaande paradigma's. Zo zijn verlagingen gevonden in PPI (Braff e.a. 1978), P₅₀-gating (Adler e.a. 1982), LI (Baruch e.a. 1988) en KB (Jones e.a. 1992). Overigens zijn deze afwijkingen niet specifiek voor schizofrenie, maar treden ze in meer of mindere mate ook op bij mensen met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis (Cadenhead e.a. 1999; Cadenhead e.a. 2000; Braunstein & Lubow 1998) en bij gezonde familieleden van schizofreniepatiënten (Siegel e.a. 1984).

Hoewel de verminderde LI niet in alle onderzoeken is gevonden (Swerdlow e.a. 1996), is ze buitengewoon interessant. LI betekent immers een verminderde leerprestatie voor de PE-groep. Wanneer de LI dus minder is, houdt dit in dat de patiënten het beter doen dan de controlepersonen. Dit is van belang, omdat bij cognitieve taken vele factoren een rol kunnen spelen (zoals concentratie en motivatie), die niet primair aan het ziekteproces gerelateerd zijn, maar wel de prestatie negatief kunnen beïnvloeden.

DIERMODELLEN VOOR INFORMATIEVERWERKING

Het bestuderen van (stoornissen in) informatieverwerkingsprocessen bij schizofrenie heeft een aantal voordelen. Op de eerste plaats kunnen dergelijke fundamentele processen meer inzicht verschaffen in het ontstaan van de psychotische verschijnselen (Braff 1993). Bovendien kunnen deze fenomenen veel makkelijker worden nagebootst in diermodellen. Dit geldt met name voor PPI, maar in iets mindere mate ook voor P₅₀-gating, LI en KB (Ellenbroek & Cools 2002).

Dierexperimentele onderzoeken richten zich voornamelijk op het bestuderen van het neuronale substraat en het ontwikkelen van diermodellen voor schizofrenie. In het eerste geval wordt vooral bekeken in hoeverre systemische dan wel intracerebrale toediening van middelen de normale informatieverwerking beïnvloedt. Deze onderzoeken tonen eenduidig aan dat de neurotransmitters die veel in verband worden gebracht met schizofrenie, zoals dopamine, glutamaat en serotonine, een belangrijke rol spelen in informatieverwerking zoals gemeten met PPI of LI (Geyer e.a. 2001; Moser e.a. 2000). Daarnaast zijn er sterke aanwijzingen dat vooral de hippocampus en de nucleus accumbens betrokken zijn bij al deze fenomenen (Koch 1999; Ellenbroek & Cools 1990). Ook speelt de prefrontale cortex een belangrijke rol bij de PPI. Met andere woorden: structuren die veel in verband worden gebracht met de neuropathologie van schizofrenie, blijken ook bij deze informatieverwerkingsprocessen in dieren een belangrijke rol te spelen.

De tweede toepassing van deze informatieverwerkingsprocessen betreft het ontwikkelen van diermodellen. Hierbij wordt getracht de pathologie van schizofrenie zo goed mogelijk na te bootsen. Traditioneel heeft men getracht dit te bereiken via het toedienen van middelen die bij mensen tot psychotische verschijnselen leiden, zoals amfetamine of fencyclidine. Deze stoffen

blijken inderdaad in staat PPI, P₅₀-gating, LI en KB te remmen (Ellenbroek & Cools 2002). Deze modellen hebben echter het nadeel dat ze weinig met de etiologie van schizofrenie van doen hebben. Ondanks het feit dat de oorzaak van schizofrenie nog steeds grotendeels onbekend is, is wel bekend dat omgevingsfactoren (zoals stress) op prenatale of vroegpostnatale leeftijd de kans op schizofrenie sterk vergroten. Een aantal nieuwere diermodellen richt zich vooral op de langetermijnconsequenties van vroege stressvolle factoren, zoals vroege hippocampale laesies en maternale deprivatie (Ellenbroek & Cools 2002). In beide modellen blijken in ieder geval de PPI en de LI verminderd. Bovendien blijkt dat deze verstoring pas na de puberteit optreedt, terwijl de manipulatie reeds op hele jonge leeftijd (tweede week na de geboorte) plaatsvindt.

CONCLUSIE

Schizofreniepatiënten lijden aan stoornissen in de informatieverwerking die met behulp van paradigma's als PPI, P₅₀-gating, LI en KB kunnen worden bestudeerd. Daar deze paradigma's op vrijwel identieke manier ook bij dieren kunnen worden toegepast, bieden ze een ideale mogelijkheid om de voordelen van dierexperimenteel onderzoek te combineren met een optimale vertaalbaarheid naar de humane situatie. De nieuwere diermodellen, gebaseerd op de ontwikkelingshypothese van schizofrenie, bieden interessante aanknopingspunten voor het bestuderen van de relatie tussen genetische en vroege omgevingsfactoren bij het ontstaan van psychopathologie en kunnen in de toekomst wellicht tot nieuwe therapieën leiden.

LITERATUUR

- Adler, L.E., Pachtman, E., Franks, R.D., e.a. (1982). Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 17, 639-654.
- Baruch, I., Hemsley, D.R., & Gray, J.A. (1988). Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 176, 598-606.
- Braff, D.L. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 233-259.
- Braff, D., Stone, C., Callaway, E., e.a. (1978). Prestimulus effects of human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15, 339-343.
- Braunstein-Bercovitz, H., & Lubow, R.E. (1998). Are high-schizotypal normal participants distractible or limited in attentional resources? A study of latent inhibition as a function of masking task load and schizotypy level. *Journal of Abnormal Psychology*, 107, 659-670.
- Cadenhead, K.S., Carasso, B.S., Swerdlow, N.R., e.a. (1999). Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biological Psychiatry*, 45, 360-364.
- Cadenhead, K.S., Light, G.A., Geyer, M.A., e.a. (2000). Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157, 55-59.
- Cannon, T.D., Zorrilla, L.E., Shtasel, D., e.a. (1994). Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 51, 651-661.
- Carr, V., & Wale, J. (1986). Schizophrenia: an information processing model. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 20, 136-155.
- Chapman, J. (1966). The early symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 112, 225-251.
- Ellenbroek, B.A., & Cools, A.R. (1990). Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, 1, 469-490.
- Ellenbroek, B.A., & Cools, A.R. (2002). Animal models for schizophrenia. In H. D'Haenen, J. A. den Boer, H. Westenberg & P. Willner (Red.), *Textbook of Biological Psychiatry* (pp. 567-580). Chichester: John Wiley & Sons.
- Geyer, M.A., Krebs-Thomson, K., Braff, D.L., e.a. (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology*, 156, 117-154.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., e.a. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1336-1341.
- Jones, S.H., Gray, J.A., & Hemsley, D.R. (1992). Loss of the Kamin blocking effect in acute but not chronic schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 32, 739-755.

- Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*, 59, 107-128.
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., e.a. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 749-754.
- Moser, P.C., Hitchcock, J.M., Lister, S., e.a. (2000). The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. *Brain Research Brain Research Reviews*, 33, 275-307.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., e.a. (1991) Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-624.
- Siegel, C., Waldo, M., Mizner, G., e.a. (1984). Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Archives of General Psychiatry*, 41, 607-612.
- Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Hartston, H., e.a. (1996). Latent inhibition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 20, 91-103.

AUTEURS

B.A. ELLENBROEK is als neurofarmacoloog en universitair hoofddocent verbonden aan de afdeling Psychoneurofarmacologie van het UMC Nijmegen, St. Radboud.

A.R. COOLS is neurobioloog en hoogleraar en werkzaam als hoofd van de afdeling Psychoneurofarmacologie van het UMC Nijmegen, St. Radboud.

Correspondentieadres: dr. B.A. Ellenbroek, UMC Nijmegen, St. Radboud, afdeling Psychoneurofarmacologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

E-mail: A.Ellenbroek@pnf.umcn.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-5-2002.

SUMMARY

Animal models for the cognitive disturbances in schizophrenia – B.A. Ellenbroek, A.R. Cools –

In spite of significant improvements in imaging technique, investigating the cognitive disturbances in schizophrenia has proven very difficult. Animal research can be a useful tool in this respect, since these disturbances can be investigated with virtually identical techniques in humans and animals, especially in relation to information processing deficits. This article briefly reviews the current status of neurobiological research into information processing deficits in rats and its relation to schizophrenia.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 11, 721-725]

KEYWORDS animal models, information processing, latent inhibition, P₅₀-gating, prepulse inhibition