

Cognitie, subjectieve ervaring, dopamine en antipsychotica

L. DE HAAN

SAMENVATTING Schizofrenie wordt gekenmerkt door enerzijds ontremde betekenisgeving en anderzijds verminderde betekenisgeving en doelgerichtheid. Deze stoornissen hangen samen met afwijkingen van de dopaminerge neurotransmissie. Antipsychotica – dopamineantagonisten – remmen de ontremde betekenisgeving, maar kunnen ook de gewenste betekenisgeving, plezier en doelgerichtheid verminderen. Subjectieve ervaringen van patiënten blijken betrouwbaar te kunnen worden vastgesteld. Subjectief niet-welbevinden blijkt samen te hangen met een relatief hoge bezetting van dopaminereceptoren door antipsychotica.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002) 11, 759-766]

TREFWOORDEN antipsychotica, cognitie, dopamine, schizofrenie, subjectieve ervaring

Het niveau van het cognitief functioneren bevindt zich tussen dat van het neurobiologisch functioneren en dat van het sociaal functioneren. Binnen het domein van de cognitieve functie kan onderscheid gemaakt worden tussen basale cognitieve functies (zoals aandacht en geheugen) en hierop gebaseerde cognitieve processen van een hogere orde (zoals ervaringen en denkbeelden). In dit artikel zal het begrip cognitie voornamelijk, maar niet uitsluitend, in de laatstgenoemde zin gebruikt worden: als verzameling overtuigingen, opvattingen en ervaringen betreffende het eigen functioneren in relatie tot de omgeving. Deze overtuigingen en opvattingen zijn te beschouwen als constructies die gebaseerd zijn op ervaringen uit het verleden en die gekleurd zijn door de ervaring van het moment. Mededelingen van mensen over hun subjectieve ervaringen zijn op te vatten als cognities betreffende de eigen gevoelswereld en het eigen mentale functioneren. In dit artikel wordt slechts één zijde van het veelomvattende onderwerp 'cognitie en schizofrenie' belicht. De nadruk ligt op de relatie tussen cognitie – subjectieve ervaring – enerzijds en de door antipsy-

chotica beïnvloede dopaminerge neurotransmissie anderzijds.

Eerst zal schizofrenie worden besproken, als een stoornis van de betekenisgeving gerelateerd aan afwijkingen van de dopaminerge transmissie. Vervolgens zal worden stilgestaan bij het verband tussen cognitie, subjectieve ervaring en dopaminerge transmissie. Daarna komt de invloed van dopamineantagonisten op de ervaring en cognitie van patiënten aan de orde. Ten slotte wordt de klinische betekenis van onderzoeksbevindingen besproken.

SCHIZOFRENIE, COGNITIE EN DOPAMINE: EEN STOORNIS VAN DE BETEKENISGEVING

Dopaminerge transmissie speelt een belangrijke rol in het extrapiramidale systeem (projectie van dopaminerge neuronen uit de substantia nigra naar het striatum) en in het limbische systeem (projectie vanuit het ventrale tegmentum naar de nucleus accumbens, cortex, amygdala en hippocampus). Deze systemen zijn betrokken bij de fysiologische basis van moto-

riek, indrukken en belevingen. Dopaminerge transmissie staat op de voorgrond in het beloningssysteem en remming van dit systeem kan gepaard gaan met verminderde motivatie, aandrift en spontaniteit (Blum e.a. 1996). Dopamine is dus sterk betrokken bij de betekenis die aan ervaringen en de daarmee samenhangende positiebepaling en ervaring van beloning gegeven wordt.

In het onderstaande wordt beknopt een cognitieve benadering beschreven van positieve en negatieve symptomen in samenhang met afwijkingen van de dopaminerge neurotransmissie. Overigens komen de verschijnselen van schizofrenie, zoals wanen, hallucinaties en negatieve symptomen ook voor in het kader van andere psychiatrische aandoeningen. De cognitieve en neurobiologische modellen met betrekking tot deze verschijnselen zijn dan ook niet uitsluitend van toepassing op patiënten met schizofrenie.

Positieve symptomen We zijn sterk geneigd te geloven wat we waarnemen. We hebben geen inzicht in de effecten van (onbewuste) verwachtingen op onze waarnemingen. Verwachtingen beïnvloeden de onbewuste informatieverwerking zodanig dat waarneming die overeenstemt met de verwachtingen bevoordeeld wordt. Zodoende kunnen onjuiste verwachtingen, veroorzaakt door onjuiste overtuigingen, resulteren in verkeerde waarnemingen die op hun beurt de onjuiste overtuigingen versterken. Voor succesvolle sociale interactie is het nodig om gedrag en spraak van anderen niet oppervlakkig te interpreteren, maar in termen van bedoelingen en overtuigingen. Dit wordt wel omschreven als het hebben van een 'theory of mind'. Verschijnselen van schizofrenie kunnen worden opgevat als gevolg van stoornissen in processen die ten grondslag liggen aan een 'theory of mind'. Patiënten met paranoïde wanen kunnen zich voorstellen dat anderen overtuigingen en bedoelingen hebben, maar het is voor hen problematisch om de inhoud daarvan te achterhalen. Patiënten met akoestische hallucinaties kunnen

geen onderscheid maken tussen representaties van gedachten en representaties van waarnemingen. Hallucinaties zijn te beschouwen als gedachten met een verhoogde intensiteit. Door deze verhoogde intensiteit gaan deze gedachten op een sensorische ervaring lijken. Positieve symptomen hangen waarschijnlijk samen met een verhoogde activiteit van een deel van het dopaminerge systeem. Wanen en hallucinaties zijn te beschouwen als ontremmingen van de betekenisgeving. Stoornissen in de dopaminerge neurotransmissie gaan waarschijnlijk samen met een verhoogd gevoel van zekerheid over bepaalde denkbeelden en met de ervaring van indrukwekkende sensaties zonder uitwendige stimulus (Kapur, mondelinge mededeling 1999).

Het is niet zo dat uitsluitend verstoringen van de dopaminerge neurotransmissie een rol spelen bij positieve symptomen. De stoornissen van de dopaminerge neurotransmissie hangen waarschijnlijk samen met verstoringen van andere transmissiesystemen in de hersenen. Waarschijnlijk is er bij positieve symptomen sprake van overactiviteit in bepaalde neurale netwerken, terwijl in andere netwerken verminderde activiteit optreedt.

Negatieve symptomen Verminderd voorkomen van expressie van emoties, interactie, enthousiasme, levendigheid en wilsvunctie is vaak aanwezig bij patiënten met schizofrenie. De aandrift tot denken, actie en interactie is verminderd. Het belang van de positiebepaling in de omgeving en de pogingen om de omgeving te beïnvloeden zijn kleiner geworden. Het is alsof de cognitieve controlepogingen minder relevant zijn geworden of minder worden aangedreven. Patiënten met negatieve symptomen zijn minder in staat hun eigen wensen en doelen te representeren en zijn daardoor in meer of mindere mate overgeleverd aan inactiviteit, perseveratie en/of gedrag op geleide van externe stimuli. Deze zogenaamde negatieve symptomen zijn vaak langdurig aanwezig, ze ontstaan meestal geruime tijd voordat positieve symptomen ontstaan

en blijven vaak na het verdwijnen van positieve symptomen aanwezig. Negatieve symptomen zijn mogelijk van grotere waarde voor het vaststellen van de diagnose schizofrenie dan positieve symptomen. Negatieve symptomen hangen samen met een verminderde functie van de frontale hersendelen en met verminderde dopaminerge neurotransmissie in deze gebieden. Stoornis van de frontale functie gaat behalve met negatieve symptomen ook vaak samen met het niet kunnen onderdrukken van irrelevante stimuli, met slechte concentratie en met moeite om gedrag uit te stellen.

Davis e.a. (1991) veronderstellen dat er bij schizofrenie sprake is van een corticale hypodopaminerge neurotransmissie (die samenhangt met negatieve symptomen) die aanleiding geeft tot een subcorticale hyperdopaminerge neurotransmissie (die samenhangt met positieve symptomen).

DE RELATIE TUSSEN COGNITIE, SUBJECTIEVE ERVARING EN DOPAMINE

Recent zijn een aantal bevindingen gepubliceerd over het verband tussen de dopaminerge transmissie en: cognitieve functie; subjectieve ervaring (verslaving); interactie tussen mensen; en psychopathologie.

Dopamine en cognitieve functie Geringere beschikbaarheid van D_2 -receptoren in het putamen en de nucleus caudatus hangt samen met motorische en cognitieve functiestoornissen bij gezonde personen (Volkow e.a. 1998; Backman e.a. 2000). Reductie van de dopaminetransporter hangt samen met tragere motorische vaardigheden en geheugenstoornissen in gedetoxificeerde metamfetaminegebruikers (Volkow e.a. 2001). Beschikbaarheid van dopamine in de nucleus caudatus hangt samen met verbale leertaken (Mozley e.a. 2001).

Dopamine en verslaving Nicotine stimuleert het vrijkomen van dopamine in de basale ganglia (Salokangas e.a. 2000) en dit is waarschijnlijk het centrale bekrachtigende mechanisme van verslavende middelen (Koob 1992). Het veelvuldige roken van patiënten met schizofrenie kan worden opgevat als een poging om negatieve symptomen te verminderen (Dalack e.a. 1998). Ook cannabisproducten verhogen de activiteit van dopaminerge neuronen in het ventrale tegmentum en de mesolimbische projecties. De daarmee gepaard gaande subjectieve effecten bekrachtigen het gebruik (Ameri 1999). Een geringere hoeveelheid D_2 -receptoren voorspelt een prettige subjectieve respons op psychostimulantia bij gezonde personen en een grote hoeveelheid D_2 -receptoren gaat samen met onprettige ervaring na toediening van psychostimulantia (Volkow e.a. 1999). De prettige subjectieve ervaring lijkt dus samen te hangen met een optimale intensiteit van dopaminerge neurotransmissie. Dopamineantagonisten verminderen de eufore respons na cocaïnegebruik (Sherer e.a. 1989; Berger e.a. 1996).

Dopamine en interactie tussen mensen Bepaalde persoonlijkheidskenmerken en angst bij interactie met medemensen lijken samen te hangen met afwijkingen van de dopaminerge neurotransmissie. Zo is er een verband gevonden tussen vermijdende persoonlijkheidstrekken en verminderde dopamine- D_2 -receptordichtheid (Farde e.a. 1997; Breier e.a. 1998) en dopaminetransporterdichtheid (Laakso e.a. 2000). Sociale fobie bleek gepaard te gaan met een lage D_2 -receptorbindingscapaciteit (Schneier e.a. 2000). Verminderde dopaminerge neurotransmissie lijkt dus samen te hangen met minder zelfvertrouwen en minder plezier in het contact met anderen.

Dopamine en psychopathologie Er is een verminderde presynaptische dopaminefunctie in de linker nucleus caudatus gevonden bij depressieve patiënten met een vlak affect en psychomotore retardatie (Martinot e.a. 2001). De D_2 -receptor-

L. DE HAAN

dichtheid is groter bij patiënten met schizofrenie en deze bevinding kan niet geheel verklaard worden door effecten die samenhangen met antipsychoticagebruik in de voorgeschiedenis. Daarbij is er een verband gevonden tussen de hoogte van de plasmaspiegel van een dopaminemetaboliet en de ernst van psychotische symptomen (Davis e.a. 1991).

DOPAMINEANTAGONISTEN, SUBJECTIEVE ERVARING EN COGNITIE

Antipsychotica vervullen een belangrijke rol in de behandeling van psychosen. Alle antipsychotica remmen de dopaminetransmissie, wat noodzakelijk is voor het therapeutische effect (Korf 1996; Kapur & Seeman 2001). Wanen en hallucinaties kunnen onder invloed van behandeling met antipsychotica naar de achtergrond verdwijnen. Als antipsychotica worden gestaakt, herneemt de aandoening zijn natuurlijke beloop. Antipsychotica werken dus niet genezend. Antipsychotica herstellen de cognitieve problemen van patiënten met schizofrenie niet, zij zorgen er slechts voor dat de intensiteit van de ontremde betekenisgeving vermindert. Antipsychotica beïnvloeden niet uitsluitend psychotische verschijnselen, maar ook andere mentale processen. Ze hebben ook invloed op de subjectieve ervaringen en de cognitie van patiënten. Waarnemingen en opvattingen kunnen minder betekenisvol worden voor patiënten. Dat is ook het gewenste effect van antipsychotica: de betekenis van hyperindividuele niet reële (ontremde) denkbeelden en waarnemingen verminderen. Behandeling met antipsychotica kan echter ook de wél gewenste betekenisgeving verminderen. Dat is een groot probleem, aangezien verminderde aandrift, motivatie, spontaniteit en betekenisgeving ook inherent aan schizofrenie voorkomen. Behandeling met antipsychotica moet de dopamineneurotransmissie remmen, maar te veel remming vermijden. Bovenstaande geldt ook voor de nieuwe generatie antipsychotica. De mate waarin het antipsychoticum zich hecht aan

de dopaminereceptor bepaalt het gemak waarmee endogeen dopamine het antipsychoticum van de receptor kan verdringen. Antipsychotica verschillen in de mate waarin ze zich hechten aan de dopaminereceptor en dit hangt waarschijnlijk samen met de bijwerkingen op het gebied van de motoriek en op het gebied van secundaire negatieve symptomen (Kapur & Seeman 2001). Het is aannemelijk dat de mate waarin fysiologisch dopamine een bepaald antipsychoticum van de receptor kan verdringen ook samenhangt met de subjectieve ervaring van patiënten. Clozapine en quetiapine zijn uitgesproken 'zwakke binders' en nemen in het palet van de antipsychotica een aparte plaats in door het vrijwel ontbreken van extrapiramidale bijwerkingen. Of de iets geringere hechting van olanzapine aan de dopaminereceptor klinische betekenis heeft, is nog niet duidelijk.

ONDERZOEK IN EEN ADOLESCENTENKLINIEK

Evaluatie van cognitieve functie en subjectieve ervaringen tijdens antipsychoticagebruik is gewenst om zo nodig de behandeling met antipsychotica aan te passen. Subjectieve ervaringen kunnen gemeten worden met de *Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale* (SWN). Hierbij geven de patiënten de mate aan waarin een bepaalde uitspraak op hen van toepassing is. De oorspronkelijke versie van dit instrument heeft 38 items. Voorbeelden van items uit het instrument zijn: 'Ik zit vol energie en heb veel levenslust'; 'Ik voel me veilig en geborgen'; 'Ik voel me onverschillig ten opzichte van mijn familie en vrienden'; 'Denken kost me weinig moeite'; 'Ik kan mijn gedachten en invallen goed realiseren'; 'Ik voel me geremd om mensen aan te spreken en contact met ze te maken'; 'Ik heb veel ideeën en heb een grote fantasie'; 'Mijn gedachten komen altijd op hetzelfde neer, ik kan me er niet los van maken'; 'Mijn gevoelens en ervaringen zijn vlak, niets raakt me'. Uit deze voorbeelden blijkt dat met dit instrument onder meer het oordeel van

de patiënt over zijn cognitief functioneren wordt gemeten.

In de Adolescentenkliniek AMC/de Meren werden de psychometrische eigenschappen van de SWN onderzocht bij 105 achtereenvolgens opgenomen patiënten met recent ontstane schizofrene stoornissen. Dit werd gedaan op het moment van opname en na stabilisatie met antipsychotica. Patiënten bleken zowel tijdens hun psychose als na stabilisatie hiervan in staat om hun subjectieve ervaringen betrouwbaar vast te stellen. De SWN bleek gevoelig voor verandering van antipsychoticum of dosering, terwijl het instrument een goede test-hertestbetrouwbaarheid liet zien als de medicatie ongewijzigd bleef (De Haan e.a. 2002). Hiermee wordt de uitkomst van eerder onderzoek naar de psychometrische kwaliteit van de SWN bevestigd (Naber 1995; Naber e.a. 2001). Gezien bovengenoemde bevindingen is de SWN geschikt om gebruikt te worden in onderzoek naar de invloed van de aard van het antipsychoticum of de dosering op de subjectieve ervaring van patiënten. Recent is een kortere versie van dit instrument beschikbaar gekomen. De psychometrische kwaliteiten van deze 20-itemversie bleken vergelijkbaar met die van de oorspronkelijke versie (De Haan e.a. 2002). Deze versie zou misschien ook in de dagelijkse praktijk toegepast kunnen worden voor evaluatie van de subjectieve ervaring tijdens antipsychoticagebruik. Gezien de zeer sterke onderlinge samenhang tussen de afzonderlijke items van de SWN is het waarschijnlijk mogelijk om tot een nog kortere versie te komen, waardoor de praktische toepasbaarheid verder vergroot wordt.

Daarnaast is in de Adolescentenkliniek de relatie tussen subjectieve ervaring en dopamine- D_2 -receptorbezetting door olanzapine en risperidon onderzocht, zoals vastgesteld met [123 I]IBZM-SPECT bij 22 patiënten met schizofrene stoornissen met een gestabiliseerde aandoening. Subjectieve ervaring, depressieve symptomen en negatieve symptomen bleken samen te hangen met de mate van D_2 -receptorbezetting. Extrapiramidale symptomen kwamen vrijwel

niet voor in de onderzochte groep. Dit betekent dat patiënten die nauwelijks last hebben van motorische bijwerkingen zich desalniettemin minder prettig voelen als de bezetting van de dopaminereceptoren toeneemt. Onprettige subjectieve ervaring lijkt een gevoeliger maat voor (te) hoge bezetting van dopaminereceptoren dan extrapiramidale bijwerkingen (De Haan e.a. 2000). De ernst van depressieve verschijnselen bij patiënten met schizofrenie bleek ook in een ander onderzoek samen te hangen met de hoogte van de D_2 -receptorbezetting door antipsychotica (Bressan e.a. 2000, 2001).

Vervolgens is er onderzocht of er sprake is van een 'venster' van bezetting van dopamine- D_2 -receptoren door antipsychotica waarbinnen de subjectieve ervaring van patiënten optimaal is. Verondersteld werd dat een bezetting van meer dan 70% gepaard gaat met een onprettige subjectieve ervaring. Als bovenwaarde van het therapeutische venster werd 70% gekozen, omdat uit ons eerdere onderzoek was gebleken dat reeds bij een lagere bezetting van dopaminereceptoren dan vereist om motorische bijwerkingen te veroorzaken, een onprettige subjectieve ervaring optreedt. Verder werd verondersteld dat een te lage bezetting van dopaminereceptoren door antipsychotica ook gepaard gaat met een onprettige subjectieve ervaring, omdat dan de hyperactieve dopaminerge transmissie onvoldoende wordt geremd: hierdoor blijven positieve symptomen met de bijbehorende angst aanwezig. Voor deze onderwaarde van het 'subjectieve-ervaring-venster' is 60% gekozen, aangezien er aanwijzingen zijn dat deze bezetting minimaal nodig is, wil een dopamineantagonist antipsychotisch effect hebben. Het idee van een onderwaarde van het subjectieve-ervaring-venster is gebaseerd op de eerder genoemde bevinding dat stimulatie van de dopaminerge neurotransmissie alleen als prettig wordt ervaren als er voordien sprake is van een relatief laag niveau van dopaminerge neurotransmissie (Volkow e.a. 1999). Met andere woorden: te veel remming van de dopaminerge neurotransmissie geeft onprettige

subjectieve ervaringen en te weinig remming laat patiënten in een psychotische toestand en laat daarmee de onprettige subjectieve ervaring bestaan.

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werden vervolgens 24 patiënten met schizofrenie gedurende 6 weken behandeld met olanzapine 7,5 mg/dag of haloperidol 2,5 mg/dag. Een D₂-receptorbezetting tussen 60 en 70% bleek samen te hangen met een optimale subjectieve ervaring (De Haan e.a. in druk).

Bovengenoemde bevindingen geven steun aan de veronderstelling dat te sterke remming van de dopaminetransmissie resulteert in een verminderd welbevinden en in een slechtere subjectieve beoordeling van het cognitief functioneren. Omdat het cross-sectioneel onderzoek betreft, kan niet geconcludeerd worden dat er een causale relatie is tussen hogere D₂-receptorbezetting door antipsychotica en onprettige subjectieve ervaring. Daarvoor is longitudinaal onderzoek nodig naar subjectieve ervaring en D₂-receptorbezetting door antipsychotica. Op een gerandomiseerde dubbelblinde wijze moet dan de dosering van een dopamineantagonist worden gevarieerd.

Verder is de samenhang tussen subjectieve ervaringen en neurofysiologische kenmerken van de informatieverwerking onderzocht. Bij patiënten met schizofrenie zijn neurofysiologische stoornissen gevonden die samenhangen met het onvermogen om irrelevante stimuli te negeren. Aandachtsstoornissen vloeien waarschijnlijk voort uit deze gebrekkige 'filterfunctie'. *Event-related potentials* zijn elektro-encefalografische veranderingen na het aanbieden van sensore stimuli. Deze voltagefluctuaties zijn een afspiegeling van de neurale activiteit in de hersenen na sensore input. Een laat optredende component van deze event-related potentials is de zogenaamde 'P300-golf'. Een verminderde amplitude van de P300 en een verlengde latentietijd zijn herhaaldelijk gevonden bij patiënten met schizofrenie. Men neemt aan dat dit samenhangt met corticale activiteit in relatie met irre-

levante stimuli (Nieman e.a. 1998). Een verlengde P300-latentietijd bleek in ons onderzoek gerelateerd aan de subjectieve ervaring betreffende het mentale functioneren en de zelfcontrole. Sommige patiënten met schizofrenie lijken besef te hebben van hun informatieverwerkingsstoornis.

Bovengenoemde bevindingen zijn klinisch relevant omdat de subjectieve ervaring en het subjectieve oordeel over hun cognitie van patiënten invloed heeft op de kwaliteit van leven en op de medicatietrouw. Aangezien medicatieontrouw de kans op een psychotische terugval vergroot zijn de 'subjectieve ervaringen van patiënten tijdens het gebruik van antipsychotica' relevant voor het beloop van schizofrenie.

LITERATUUR

- Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, 58, 315-48.
- Backman, L., Ginovart, N., Dixon, R.A., e.a. (2000). Age related cognitive deficits medicated by changes in the striatal dopamine system. *American Journal of Psychiatry*, 157, 635-637.
- Berger, S.P., Hall, S., Mickalian, J.D., e.a. (1996). Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet*, 347, 504-508.
- Blum, K., Cull, J.C., Braverman, E.R., e.a. (1996). Reward deficiency syndrome. *American Scientist*, 84, 132-145.
- Breier, A., Kestler, L., Adler, C., e.a. (1998). Dopamine D₂ receptor density and personal detachment in healthy subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1440-1442.
- Bressan, R.A., Costa, D.C., Jones, H.J., e.a. (2000). Striatal D₂ blockade and depression in schizophrenia - SPET findings. *Biological Psychiatry*, 47(Suppl.), 128S.
- Bressan, R.A., Jones, H.M., Ell, P.J., e.a. (2001). Dopamine D₂ blockade in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 971-972.
- Dalack, G.W., Healy, D.J., & Meador-Woodruff, J.H. (1998). Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1490-1501.
- Davis, K.L., Kahn, R.S., Ko, G., e.a. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-1486.
- Farde, L., Gustavsson, J.P., & Jonsson, E. (1997). D₂ dopamine receptors and personality traits (Brief). *Nature*, 385, 590.
- Haan, L. de, van Bruggen, M., Lavalaye, J., e.a. (in druk). Subjective

- experience and D₂ receptor occupancy in patients with schizophrenia, treated with low dose Olanzapine or Haloperidol; a randomized double-blind study. *American Journal of Psychiatry*.
- Haan, L. de, Lavalaye, J., Linszen, D.H., e.a. (2000). Subjective experience and striatal dopamine D₂ receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1019-1020.
- Haan, L. de, Weisfelt, M., Dingemans, P.M.A.J., e.a. (2002). Psychometric properties of the Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale (SWN) and the Subjective Deficit Syndrome Scale. *Psychopharmacology*, 162, 24-28.
- Kapur, S., & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 360-369.
- Koob, G.F. (1992). Drug of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological sciences*, 13, 177-184.
- Korf, J. (1996). Dopamine-hypothesen bij schizofrenie. In J.A. den Boer & R.J. van den Bosch (Red.), *Leerboek schizofrenie. Een neurobiologische benadering* (pp. 128-142). Utrecht: De Tijdstroom
- Laakso, A., Vilkmán, H., Kajander, J., e.a. (2000). Prediction of detached personality in healthy subjects by low dopamine transporter binding. *American Journal of Psychiatry*, 157, 290-292.
- Martinot, M.L.P., Bragulat, V., Artiges, E., e.a. (2001). Decreased pre-synaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *American Journal of Psychiatry*, 158, 314-316.
- Mozley, L.H., Gur, R.C., Mozley, P.D., e.a. (2001). Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1492-1499.
- Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 133-138.
- Naber, D., Moritz, S., Lambert, M., e.a. (2001). Improvement of schizophrenic patients, subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*, 50, 79-88.
- Nieman, D.H. (2001). *Neurophysiological and neuropsychological assessment of recent-onset schizophrenia*. Proefschrift. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam.
- Salokangas, R.K., Vilkmán, H., Ilonen, T., e.a. (2000). High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *American Journal of Psychiatry*, 157, 632-634.
- Schneier, F.R., Liebowitz, M.R., Abi-Dargham, A., e.a. (2000). Low dopamine D₂ receptor binding potential in social phobia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 457-459.
- Sherer, M.A., Kumor, K.M., & Jaffe, J.H. (1989). Effects of intravenous cocaine are partially attenuated by haloperidol. *Psychiatry Research*, 27, 117-125.
- Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., e.a. (2001) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, 158, 377-382.
- Volkow, N.D., Gur, R.C., Wang, G.J., e.a. (1998) Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *American Journal of Psychiatry*, 155, 344-349.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., e.a. (1999) Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D₂ receptor levels. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1440-1443.

AUTEUR

L. DE HAAN is psychiater en verbonden aan de adolescentenkliniek van het Academisch Medisch Centrum/ de Merente Amsterdam.

Correspondentieadres: L. de Haan, Adolescentenkliniek AMC/ de Meren, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam Z-O.

E-mail: L.deHaan@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

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

L. DE HAAN

SUMMARY

Cognition, subjective experience, dopamine and antipsychotic medication –

L. de Haan –

Schizophrenia can be characterised as a disorder with disinhibition of feeling of significance on the one hand, and diminished feeling of significance and intentionality on the other. These problems are associated with disturbances in the dopaminergic neurotransmission. Antipsychotics – dopamine antagonists – diminish disinhibited feeling of significance but can also attenuate desirable intentionality, feeling of significance and fun. Subjective experiences of patients can be reliably assessed. Subjective unwell-being is associated with a relatively high dopamine receptor occupancy by antipsychotic medication.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 11, 759-766]

KEYWORDS antipsychotics, cognition, dopamine, schizophrenia, subjective experience