

Pathofysiologische en therapeutische aspecten van negatieve symptomen

door J.A. den Boer, H.G.M. Westenberg en
W.M.A. Verhoeven

Samenvatting

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van pathofysiologische theorieën in relatie tot negatieve symptomen. Achtereenvolgens komen aan de orde CAT-studies, rCBF-studies, neuropathologische veranderingen, MAO-activiteit, neuroëndocriene studies, en voorts wordt de relatie tussen neuropeptiden en negatieve symptomen besproken. De therapeutische strategieën voor de behandeling van negatieve symptomen zijn tot nu toe beperkt in aantal maar staan toenemend in de belangstelling. Tot nu toe zijn voornamelijk dopamine-agonisten bestudeerd. Van de neuropeptiden zijn vasopressine en TRH potentiële kandidaten. Er wordt een overzicht gegeven van de tot nu toe gedane studies met neuropeptiden waarbij vooral nadruk gelegd wordt op methodologische verschillen. Ten slotte wordt gewezen op de noodzaak methodologisch beter opgezette studies te verrichten teneinde het potentiële effect van neuropeptiden op het negatieve symptoomcomplex te kunnen evalueren.

Inleiding

Recente ontwikkelingen in de diagnostiek van schizofrene psychosen gaven aanleiding tot de afgrenzing van het zogenaamde negatieve symptoomcomplex (voor een overzicht zie Kuipers e.a. 1986). De afgelopen jaren is veel onderzoek verricht naar biologische correlaten van negatieve symptomen, en voorts is getracht, door middel van verschillende strategieën, negatieve symptomen therapeutisch te beïnvloeden. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de voornaamste onderzoeken in relatie tot negatieve symptomen en worden de verschillende therapeutische strategieën kritisch besproken.

Pathofysiologische en etiologische theorieën

De meest bekende hypothese over het ontstaan van de schizofrene psychose stelt dat er een relatieve overactiviteit is in centraal dopaminerge (DA) neuronale systemen, de zogenaamde DA-hypothese (Meltzer en Stahl 1976; Haracz 1982; Sayed en Garrison 1983). Deze hypothese is gebaseerd op de schizofrenieachtige amfetaminepsycho-

se en het gegeven dat neuroleptica die DA-erge neurotransmissie remmen positieve symptomen in ernst doen afnemen, terwijl amfetamine deze doet toenemen (Angrist e.a. 1980).

Crow stelt dat Type I schizofrenie geassocieerd is met positieve symptomen en een hyperdopaminerge neurotransmissie, terwijl Type II gerelateerd zou zijn aan hypodopaminerge transmissie (een diermodel werd recent gepresenteerd door Carnoy e.a. 1986), ventrikelverwijding, slechte premorbide aanpassing, cognitieve deterioratie en een slechte respons op neuroleptica (Crow 1985, 1986). Er zijn weinig aanwijzingen die een relatie suggereren tussen hypodopaminerge neurotransmissie en negatieve symptomen (zie b.v. Jeste e.a. 1983). Ditzelfde geldt voor het bestaan van structurele afwijkingen in cerebro in de zin van ventrikelverwijding, hetgeen we hieronder uitvoeriger zullen bespreken. Toekomstig onderzoek zal uit moeten maken of deze hypothese juist is.

Morfologische en functionele veranderingen in relatie tot negatieve symptomen

1. *Computertomografische (CAT)-bevindingen* – De bevindingen van pneumoëncefalografische studies die sinds de jaren twintig werden verricht en de resultaten van CAT-studies leidde veel onderzoekers tot de conclusie dat schizofrenie een organische oorzaak heeft en dat cerebrale atrofie het structurele correlaat vormt van de schizofrene 'dementia'. Cerebrale maten die in relatie tot de schizofrene psychose bestudeerd werden zijn: corticale atrofie, ventricle-brain ratio (VBR), omvang van de derde ventrikel, hemisferische dichtheid (voor review en referenties zie: Reveley 1985a, b; Gruzelier 1985; Goetz en Van Kammen 1986). Al in de eerste CAT-studies werd gesuggereerd dat CAT-abnormaliteiten gerelateerd zijn aan de meer chronische, 'kraepeliaanse' schizofrenie. Er bestaan sterke aanwijzingen dat schizofrenen met een slechte premorbide aanpassing een subgroep vormen die hoge correlatie vertoont met corticale atrofie (voor referenties zie: Goetz en Van Kammen 1986). Voorts wijzen veel studies op een relatie tussen normale VBR en treatment response. Dit is van theoretisch belang daar negatieve symptomen een significante correlatie vertonen met premorbide aanpassing en respons op neuroleptica (Luchins e.a. 1984).

De laatste jaren is er een toenemend aantal studies die een associatie rapporteren tussen negatieve symptomen en CAT-abnormaliteiten (Owens e.a. 1985; Andreasen e.a. 1982c; Pearlson e.a. 1984; Sedvall 1985), waarbij een relatie beschreven wordt tussen hoge VBR en het op de voorgrond staan van negatieve symptomen. Deze studies zijn verre van definitief daar anderen in het geheel geen relatie vonden tussen een hoge VBR en negatieve symptomen (Nasrallah e.a. 1982; Bishop e.a. 1983; Williams e.a. 1985a; De Lisi 1986). Bovendien vertonen ne-

gatieve symptomen de hoogste prevalentie in chronische oudere patiënten en toont ventrikelgrootte een sterk correlatief verband met leeftijd zodat de klinische betekenis van CAT-afwijkingen onduidelijk is (Owens e.a. 1985).

a. *Regional Cerebral Blood Flow (rCBF-)studies*. Er bestaat grote belangstelling voor het functioneren van de frontaalkwab bij schizofrene patiënten, vooral daar bepaalde aspecten samenhangend met de wil en cognitief functioneren een functioneel intacte frontaalkwab vereisen. Afwijkingen (b.v. atrofie) van de frontaalkwab bij schizofrene patiënten zijn in vele studies beschreven (voor review zie: Weinberger 1984). Door het meten van de regional cerebral blood flow (rCBF) (waarbij via de carotiden radioactief gelabelde stoffen werden toegediend) bij chronische schizofrene patiënten werd vastgesteld dat de flow in frontale gebieden verminderd was. Hoe meer de symptomen inactiviteit, autisme op de voorgrond stonden des te lager was de flow in premotore en frontale gebieden (Ingvar en Franzén 1974a, b). Later werd door dezelfde auteurs gevonden dat een hoge postcentrale bloeddorstrooming correleerde met het aanwezig zijn van cognitieve stoornissen (positieve symptomen) (Franzén en Ingvar 1975). Deze bevindingen illustreren duidelijk dat er een functioneel correlaat bestaat tussen afwijkende cognities en regionale activiteit in cerebro, te meer daar Luria (1978) het belang van frontale structuren benadrukte voor de controle van intentioneel gedrag, en van postcentrale hersengebieden voor perceptuele processen. De bevindingen van Ingvar en Franzén werden niet unaniem bevestigd, zij zijn afhankelijk van de gebruikte rCBF-techniek (Mathew e.a. 1982). Een andere reden voor de inconsistente bevindingen is de tendens de frontaalkwab te beschouwen als een homogeen gebied, zonder rekening te houden met functionele onderverdelingen.

In een recente rCBF-studie, waarbij de Xe 133 inhalatietechniek gebruikt werd onderzochten Weinberger e.a. (1986) het functioneren van prefrontale hersengebieden bij 20 medicatievrije chronische schizofrene patiënten, in rust en gedurende een cognitieve taak. De controlegroep bestond uit normale proefpersonen. Beschadiging van de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) leidde tot stoornissen in intentioneel gedrag, aandachtsdysfuncties, abnormaliteiten in affect en emotie, verminderde spraak, initiatiefverlies; een symptoomcomplex sterk gelijkend op het negatieve syndroom. De hypothese was dan ook dat de DLPFC bij schizofrene patiënten met negatieve symptomen dysfunctioneel is.

In combinatie met een DLPFC specifieke cognitieve taak (de Wisconsin Card Sorting Test, WCS, die een intacte DLPFC vereist) en rCBF-meting gedurende deze taak werd vastgesteld dat er bij schizofrene patiënten een afgenomen DLPFC-doorbloeding was hetgeen correleerde met een verminderde prestatie op de WCS-test. Met andere woorden: bij patiënten met op de voorgrond staande negatieve

symptomen bleek een disfunctie te bestaan in de DLPFC. Dit bleek niet gerelateerd te zijn aan factoren zoals medicatie, aandacht of arousal (Berman e.a. 1986).

In samenhang hiermee is interessant te vermelden dat de DLPFC DA-erge projecties ontvangt vanuit de substantia nigra en dat een intact functioneren van de DLPFC afhankelijk is van intacte DA-erge innervatie vanuit subcorticale structuren. In dierexperimenteel onderzoek werd gevonden dat een laesie door 6-OH dopamine, van de prefrontale cortex tot disinhibitie leidt van subcorticale DA-systemen (Pycock e.a. 1980). Weinberger stelde op grond hiervan als hypothese dat 'prefrontale corticale hypoactiviteit en limbische dopamine overactiviteit veroorzaakt door prefrontale corticale deafferentiatie' de basis kan vormen van verschillende subtypes van de schizofrene psychose (Weinberger e.a. 1986). Dit biedt volgens Weinberger bovendien een verklaringsmodel voor de toenemende frequentie van negatieve symptomen bij oudere schizofrene patiënten. Naarmate de leeftijd toeneemt vermindert de DA-concentratie in de prefrontale cortex waardoor de disfunctie in de DLPFC (die al bestond) in toenemende mate van invloed wordt. Deze functionele bevindingen werden in een recente NMR-studie bevestigd (Andreasen e.a. 1986).

b. *Neuropathologische veranderingen.* Veel postmortemstudies zijn verricht bij chronische schizofrene patiënten, waarin een grote verscheidenheid van neuropathologische veranderingen werd gevonden. Vaak gerapporteerde bevindingen zijn veranderingen in piramidecellen in de hippocampale gebieden (Senitz e.a. 1981) en een toegenomen fibrillaire gliose in periventriculaire structuren van het diëncefalon en/of de periaqueductale regio van het mesencephalon (Stevens 1982). Een consistente verandering in oriëntatie van piramidecellen in de linker hippocampus (Kovelman en Scheibel 1984), evenals een atrofie van limbische temporale structuren (amygdala, hippocampus, gyrus parahippocampalis) worden als bewijs gezien voor de stelling dat chronische schizofrenie geassocieerd is met veranderingen in de temporaalkwab (Bogerts e.a. 1985; Brown e.a. 1986).

De relatie van bovengenoemde bevindingen met negatieve symptomen is nog onduidelijk. Echter, aangezien negatieve symptomatologie frequent voorkomt bij chronische schizofrene patiënten zouden bovenstaande gegevens de rol van organisch cerebrale factoren in de toekomst kunnen verduidelijken.

2. *MAO-activiteit* – Een van de meest onderzochte mogelijke biologische markers van de schizofrene psychose is de mono-amino-oxidase (MAO) activiteit in bloedplaatjes. Het enzym MAO reguleert een belangrijke metabole stap bij de degradatie van biologische aminen. Er bestaan 2 subtypes van het enzym: MAO-A en MAO-B, beide met verschillende affiniteit voor aminen: Type A voor serotonine en norepinephrine; Type B voor phenylethylamine en DA. MAO-B bevindt zich

in bloedplaatjes en hersenen; MAO-A wordt voornamelijk in de hersenen aangetroffen.

Studies naar MAO-activiteit bij schizofrene patiënten tonen zeer inconsistente resultaten. Sommige auteurs claimen dat er in het geheel geen verschil bestaat in MAO-activiteit tussen schizofrenen en normale proefpersonen (Becker en Shaskan 1977; Carpenter e.a. 1975; Owen e.a. 1976; Friedman e.a. 1974; While en McLeod 1976). Anderen, die hun onderzoekpopulatie meer beperkten tot chronische schizofrene patiënten vonden een afgenomen MAO-activiteit, zonder overigens te verwijzen naar het al of niet aanwezig zijn van negatieve symptomen (Domino e.a. 1976; Schildkraut e.a. 1976; Zeller e.a. 1975; Berrettini e.a. 1978; Meltzer en Stahl 1974).

De weinige studies waarin de relatie onderzocht werd tussen MAO-activiteit en negatieve symptomen geven aanleiding tot controversiële conclusies. Owen en medewerkers (1981) vonden geen relatie tussen positieve of negatieve symptomen en plaatsjes MAO-activiteit. Een positieve correlatie tussen negatieve symptomen en plaatsjes MAO-activiteit werd gevonden door Lewine en Meltzer (1984).

Er zijn enige aanwijzingen gevonden dat MAO-B (plaatjes MAO) en MAO-A een rol spelen bij het DA-metabolisme in de hersenen. Relatief hoge MAO-A-activiteit in de hersenen is mogelijk betrokken bij het ontstaan van negatieve symptomen, daar toegenomen omzetting van DA voordat het in de synaptische spleet wordt uitgescheiden volgens sommigen een argument vormt voor de hypothese dat negatieve symptomen gerelateerd zijn aan hypodopaminerge neurotransmissie (Siever en Coursey 1985). Dit blijft ons inziens speculatief daar de genoemde studies inconsistente resultaten tonen en temeer daar de invloed van langdurig neurolepticagebruik op MAO-activiteit niet bekend is. Bovendien kan dezelfde (!) bevinding een uiting zijn van hyperdopaminerge functies daar een toegenomen DA-erge transmissie aanleiding kan geven tot een verhoogde MAO-activiteit. Er zijn sterkere aanwijzingen dat een lage MAO-activiteit gerelateerd is aan een constellatie van gedragingen zoals sensation seeking en neiging tot adictie. De relatie tussen MAO-activiteit en negatieve symptomen is twijfelachtig.

In een recent reviewartikel over MAO-activiteit en gladde oogvolgbewegingen (Smooth Pursuit Eye Movements (SPEM)) in relatie tot schizofrenie stelden Siever en Coursey (1985) dat de SPEM-dysfunctie veel duidelijker gerelateerd is aan negatieve symptomatologie en mogelijk een trait marker is. Juist schizofrenen en patiënten met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis die sociale anhedonie vertoonden en weinig tijd in sociale interactie doorbrachten toonden een gestoorde SPEM.

3. *Neuroëndocriene studies* – Hypothalame releasing en release-inhibiting factoren reguleren de secretie van hormonen zoals prolactine

(PRL), groeihormoon (GH), adrenocorticotroophormoon (ACTH) en Thyroid stimulerend hormoon (TSH) uit de hypofysevoorkwab. De release van hypothalamische factoren wordt gereguleerd door neurotransmitters en neuromodulators zoals DA, serotonine, norepinephrine en waarschijnlijk tevens peptiden. De secretie van PRL en GH is gebruikt om schizofrene patiënten in subtypes onder te verdelen. Een relatief consistente bevinding was een verminderde GH-respons na toediening van apomorfine een (DA-agonist) aan chronisch schizofrene patiënten, terwijl acut schizofrene patiënten een toegenomen GH-respons vertoonden hetgeen mogelijk wijst op DA-receptor overgevoeligheid (Meltzer 1979).

De prolactinerespons na toediening van apomorfine laat verschillende resultaten zien, afhankelijk van dosering en studiepopulatie. In een recente studie (Ferrier e.a. 1984) werd apomorfine toegediend aan 15 chronische, 15 acute schizofrene patiënten en 10 normale proefpersonen. De gemiddeld basale waarden van GH en PRL brachten geen verschillen aan het licht maar er werd een negatieve relatie gevonden tussen respectievelijk de intensiteit van positieve symptomen en de basale PRL-spiegel, en de door apomorfine geïnduceerde reductie in prolactinesecretie. Een verminderde GH-respons na toediening van apomorfine werd gevonden bij chronisch schizofrene patiënten waarbij er een positieve correlatie bestond met de aanwezigheid van negatieve symptomen. De auteurs suggereren de aanwezigheid van een degeneratief of destructief proces in de hypothalamus. Deze bevindingen nopen tot verdere studie temeer daar wellicht subgroepen af te grenzen blijken met overwegend positieve danwel negatieve symptomen met specifieke neuroendocriene afwijkingen.

Daar een lage dosis apomorfine op de autoreceptor van het DA-neuron invloed uitoefent wordt als farmacologisch effect een verminderde DA-synthese (en release) bewerkstelligd. Conform de DA-hypothese van schizofrenie werd apomorfine gebruikt als therapeuticum; de resultaten van deze benadering worden hieronder besproken.

Een ander hormoon dat uitvoerig, vooral in relatie tot depressie, is bestudeerd is TRH. De laatste jaren zijn veel studies verricht naar de TRH-test bij schizofrene patiënten. TRH is een hypothalamische tripeptide en wordt via het hypofysaire portale systeem uitgescheiden in de hypofysevoorkwab. TRH stimuleert de release van TSH, PRL en waarschijnlijk GH. De TRH-release wordt beïnvloed door input uit limbische en andere hersengebieden (Sternberg 1984).

De respons van TSH op TRH wordt de TRH-test genoemd (Sternbach e.a. 1982). De bevindingen met de TRH-test bij schizofrene patiënten zijn inconsistent. Twee onderzoeksgroepen (Papakostas e.a. 1981; Banki e.a. 1984) vonden geen verminderde TSH-respons na toediening van TRH bij schizofrene patiënten maar wel bij depressieve patiënten, bij wie de TRH-test intensief werd onderzocht (Extein e.a. 1981, 1982; Loosen en Prange 1982). Een andere onderzoeksgroep

(Wolkin e.a. 1984) rapporteerde een gelijk aantal gestoorde TRH-test-resultaten in een groep schizofrenen en patiënten met affectieve disorders. De respons van TSH op TRH bleek in deze studie niet gerelateerd aan één enkel psychiatrisch symptoom.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen door Langer en medewerkers (1984) die vonden dat 40% van de patiënten met een depressief of paranoid-hallucinator toestandbeeld bij opname een afgenomen TSH-respons lieten zien. Dezelfde groep vond dat normalisatie ('disblunting') van de TSH-respons geassocieerd was met het herstel in beide patiëntengroepen, hetgeen suggereert dat de TSH-respons op TRH een goede predictor is van de therapeutische respons van zowel antidepressieve als neuroleptische behandeling.

Bij de mens is gevonden dat TRH een euforiserende en ontspannende werking heeft bij normale proefpersonen; een therapeutische werking werd gerapporteerd bij depressieve patiënten, manie en kinderlijk autisme. Wat het werkingsmechanisme hiervan is, is nog niet opgehelderd. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat TRH arousal verhogend kan werken. Voorts werden aanwijzingen gevonden dat TRH en analoga de DA-release van zenuwuiteinden faciliteert. De invloed van TRH op DA-release biedt mogelijk een verklaring voor de strijdige bevindingen in PRL-respons na TRH-toediening (Ferrier e.a. 1983; Rao e.a. 1984). Hoge doseringen TRH induceren mogelijk endogene DA-release in het CZS zodat dosering in dergelijke studies speciale aandacht vereist.

In een reviewartikel concludeert Metcalf (1982) dat TRH mogelijk als endogene ergotrope stof, of als neuromodulator werkt, en aldus functioneert als centraal stimulerend mechanisme ('to "tone-up" the CNS'), al is het moleculaire mechanisme van een dergelijke werking nog niet vastgesteld. Zowel de bevinding dat TRH (in hoge doseringen) de DA-release faciliteert, als de stimulerende invloed op het CZS vormen een legitieme reden TRH te onderzoeken wat betreft therapeutische werking voor het negatieve symptoomcomplex (zie hieronder).

4. *Peptiden en negatieve symptomen* – Het is vast komen te staan dat in het limbische systeem peptiden in hoge concentraties voorkomen. Immunohistochemische studies hebben voorts aangetoond dat bij de rat (en waarschijnlijk ook bij de mens) uitgebreide peptiderge neuronale systemen voorkomen in de limbische hersengebieden. De precieze functionele betekenis wordt momenteel intensief onderzocht, maar vast staat dat er duidelijke peptide-gedragsinteracties bestaan (De Wied 1969, 1983; Krieger 1983).

Recent werden veranderingen in peptideconcentratie onderzocht in relatie tot het klinisch beeld der schizofrenie, vooral de aan- of afwezigheid van negatieve symptomen. Zo vonden Roberts e.a. (1983) dat cholecystokinine (CCK) in de hippocampus en amygdala significant verlaagd was bij patiënten met op de voorgrond staande negatieve

symptomatologie, somatostatine verlaagd was in de hippocampus van dezelfde patiëntengroep terwijl 'vasointestinal peptide' in hoge concentratie aanwezig was in de amygdala van patiënten met positieve symptomen. Deze post-mortemstudies dienen voorzichtig geïnterpreteerd te worden daar onbekend is hoe neuroleptica de peptideconcentratie in de hersenen beïnvloeden. Bovendien is aangetoond dat de somatostatineconcentratie eveneens verlaagd is in de hippocampus van patiënten lijdende aan de ziekte van Alzheimer (Sager e.a. 1984). Ook andere peptiden bleken afwijkende concentraties te vertonen in de hersenen van schizofrene patiënten. Neurotensine (NT), een endo-geen tridecapeptide dat voldoet aan veel van de criteria voor een neurotransmitter, blijkt een bimodale distributie te vertonen in schizofrene patiënten (Nemeroff e.a. 1983a, b). NT bevindt zich in hersengebieden rijk aan DA zoals substantia nigra, hypothalamus en limbische systeem (Manberg e.a. 1985). Laastgenoemden vonden een lage NT-concentratie in de liquor bij 9 van de 21 schizofrene patiënten, van wie 3 catatoon waren. Van groot belang is dat kon worden aangetoond dat er een interactie bestaat tussen DA en NT (voor referenties zie Nemeroff 1986). NT blijkt mesolimbische activiteit te moduleren zodat men speculeert dat bij een subgroep schizofrene patiënten (met negatieve symptomen?) er sprake is van een verminderde synaptische beschikbaarheid van NT. Nemeroff (1986) vond eveneens een verlaagde TRH-concentratie in frontaal corticale hersengebieden en een toegenomen NT-concentratie in een van de corticale gebieden bij schizofrene patiënten. Beide peptiden (NT en TRH) zijn aanwezig in de amygdala terwijl in verscheidene peptide-gedragparadigma's werd gevonden dat deze peptiden een tegengesteld gedragseffect induceren.

Therapeutische strategieën bij de behandeling van negatieve symptomen

1. *Dopamine-agonisten* – Tot nu toe bestaat er geen algemeen aanvaarde therapie voor de behandeling van negatieve symptomen. Het meeste onderzoek werd gedaan om positieve symptomatologie zo effectief mogelijk tot verdwijnen te brengen. Daar gepostuleerd werd (Crow e.a. 1982, 1986; Crow 1985) dat het negatieve symptoomcomplex geassocieerd is met hypodopaminerge activiteit, lag het voor de hand medicamenten voor de behandeling van dit syndroom te gebruiken die de DA-erge functie stimuleren. Conform deze hypothese valt te verwachten dat de negatieve symptomen dan in ernst zullen afnemen. Deze hypothese volgend werden tot nu toe drie therapeutische strategieën toegepast. Ten eerste werden de DA-agonisten apomorfine en bromocriptine bestudeerd ter verificatie van genoemde hypothese. Experimenteel onderzoek wees uit dat deze DA-agonisten een bifasisch effect hebben. In lage doseringen werken ze als DA-agonisten waarschijnlijk veroorzaakt door stimulatie van de presynaptische

DA-receptoren, terwijl in hogere doseringen ook de postsynaptische DA-receptoren gestimuleerd worden, resulterend in een DA-agonistische werking.

Gebaseerd op deze bevindingen werden lage doseringen apomorfine toegediend aan schizofrene patiënten met op de voorgrond staande positieve symptomen (Tamminga 1978; Tamminga e.a. 1986; Levy e.a. 1984). De resultaten tot nu toe zijn controversieel zodat de klinische bruikbaarheid voor de behandeling van positieve symptomen gering lijkt. Hetzelfde principe volgend gaven Brambilla e.a. (1983) bromocriptine aan 16 schizofrene patiënten zowel in lage doseringen (om DA-erge activiteit te verminderen) als in hoge doseringen (om DA-erge activiteit te stimuleren). De patiënten in deze studie waren resistent tegen neuroleptische behandeling en toonden voornamelijk negatieve symptomen. Er werd geen verschil gevonden in klinisch effect tussen beide doseringen. De auteurs suggereren dat bij dit type anerge patiënten het DA-systeem wellicht niet betrokken is bij de pathogenese of niet meer moduleerbaar is in functie.

Een tweede benadering was gebaseerd op het gegeven dat L-Dopa, de directe voorloper van DA, als DA-agonist werkt door de beschikbaarheid van DA te verhogen. Gerlach en Lühdorf (1975) bestudeerden de effectiviteit van L-Dopa bij patiënten met negatieve symptomen. L-Dopa werd samen met neuroleptica gegeven. Voorlopige resultaten wezen op een gunstig effect op affectieve vervlakkings en apathie. Door anderen werden strijdige resultaten gerapporteerd met L-Dopa. In verschillende open studies (Angrist e.a. 1973; Calil e.a. 1977; Yayura-Tobias e.a. 1970) werd geen enkel effect gevonden op negatieve symptomen. In andere ongecontroleerde (Inanaga e.a. 1972; Ogura e.a. 1974) en gecontroleerde studies (Inanaga e.a. 1975; Buchanan e.a. 1975; Alpert e.a. 1978) werd een gunstig effect gerapporteerd op het negatieve symptoomcomplex, zonder toename van positieve symptomen. L-Dopa werd het meest effectief bevonden in die patiënten met een ziekte duur langer dan 10 jaar.

Een derde weg om DA-erge systemen te benaderen is het toedienen van amfetamine, een indirecte DA-agonist. Angrist e.a. (1980) vonden een significante reductie van negatieve symptomen na behandeling met amfetamine. Cesarec en Nyman (1985) rapporteerden een gunstig effect bij 32 van de 48 schizofrene patiënten die leden aan anhedonie, apathie en concentratiestoornissen. Na amfetaminetoediening voelden zij zich meer ontspannen en alert, terwijl stemming en concentratie eveneens verbeterden.

Een andere, meer experimentele weg om negatieve symptomen therapeutisch te beïnvloeden is onder andere het gebruik van antidepressiva. De resultaten, mogelijk theoretisch van groot belang daar hiermee onderscheiden zou kunnen worden tussen 'echte' negatieve symptomen en depressie, waren teleurstellend. Voorts werd in een open studie (Csernansky e.a. 1984) alprazolam toegediend, een triazo-

lobenzodiazepine dat zowel antidepressieve als anxiolytische werking zou bezitten. In 4 van de 8 chronisch schizofrene patiënten werd er een stemmingsverbetering, verminderde apathie en toegenomen communicatief gedrag vastgesteld. Diazepam, waarvan bekend is dat het γ -aminoboterzuur potentieert en DA-release reduceert werd ook in een dubbelblinde placebo gecontroleerde studie gegeven aan patiënten met negatieve symptomen, met een geringe verbetering van negatieve symptomen, gemeten met de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Twee punten van kritiek zijn er op deze meer experimentele studies van toepassing. Ten eerste zijn de argumenten om benzodiazepines te gebruiken niet gestoeld op sterke hypothesen. Ten tweede is het gebruik van de BPRS voor het evalueren van negatieve symptomen weinig betrouwbaar.

Concluderend kan men vaststellen dat negatieve symptomatologie nog steeds gezien wordt als therapieresistente symptoomgroep. De beschreven studies met amfetamine en apomorfine verdienen in de toekomst meer aandacht daar zij bovendien een bijdrage kunnen leveren aan het afgrenzen van subgroepen met een mogelijke hypodopaminerge neurotransmissie.

2. *Neuropeptiden – a. Vasopressine.* Er zijn sterke aanwijzingen dat het neurohypofysaire peptide vasopressine (VP) verschillende typen gedrag moduleert. In dierexperimenteel onderzoek werd gevonden dat VP een rol speelt in de regulering van geheugenprocessen, met name met betrekking tot consolidatie en retrievalprocessen. Deze effecten werden zowel bij het proefdier als bij de mens beschreven (De Wied 1969, 1983; Van Ree e.a. 1985; Jolles 1986a, b). Deze invloed op geheugenprocessen is om verschillende redenen bekritiseerd. Daar bekend is dat veranderingen in motivatie en arousal van invloed zijn op snelheid en kwaliteit van informatieverwerkingsprocessen stellen sommige auteurs dat het effect van VP op het cognitieve functioneren ontstaan is ten gevolge van veranderingen in emotionaliteit of arousal (Strupp en Levitsky 1984; Williams e.a. 1985b; Saghal 1984). De methodologie om te bepalen of dergelijke veranderingen debet zijn aan genoemde cognitieve effecten blijft een controversieel punt (Jennings e.a. 1986). Een werking op cognitieve processen lijkt echter zeker.

In de hersenen is VP aanwezig in verscheidene vasopressinerge systemen waarbij het functioneert als neurotransmitter en de turnover van DA en NA doet toenemen (Buijs 1978; Meisenberg en Simmons 1982). Bij de mens zijn de gedragseffecten van VP moeilijk in dubbelblinde studies evalueerbaar daar VP perifere effecten bewerkstelligt (stijging van de bloeddruk, antidiuretisch effect) die het gedragseffect eveneens zouden kunnen moduleren. Derhalve werden VP-achtige peptiden gesynthetiseerd met een minder uitgesproken perifeer-endocriene werking zodat zeker is dat het gedragseffect gemedieerd wordt via het CSZ. Voorbeelden hiervan zijn desamino-D-arginine-8-vas-

opressine (DDAVP) en desglycinamide-arginine-8-vasopressine (DGAVP); de laatste vertoont geheel geen perifeer-endocriene werking.

Nu bekend is dat VP analoga psychologische effecten induceren bij de mens zoals toegenomen arousal, stemmingsverbetering en toegenomen sociale interactie ligt de gedachte voor de hand dat negatieve symptomen doelsymptomen zouden kunnen zijn voor een dergelijke behandeling. Opvallend is dat deze behandeling al in de jaren vijftig werd toegepast. Forisz (1952; Forisz e.a. 1954) behandelde in 2 open studies schizofrene patiënten gedurende 30 dagen met pitressine (VP). De eerste dagen toonden de patiënten tekenen van sedatie, vervolgens trad een toename op van positieve symptomen. Na deze initiële stadia trad bij een aantal patiënten een verbetering op in de vorm van een toegenomen sociale interactie en verbeterde emotionele responsiviteit. Studies met VP en VP-analoga zijn samengevat in tabel 1. Vranckx e.a. (1979) vonden een gunstig effect op de BPRS-negatieve symptomen bij 8 van de 16 patiënten die zij in een open studie behandelden met lysine-8-vasopressine (LVP). Vergelijkbare resultaten werden gerapporteerd door Korsgaard e.a. (1981).

Deze studies dienen kritisch geïnterpreteerd te worden daar Forisz' bevindingen berustten op klinische indrukken en niet op solide statistische bewijsvoering. Vranckx e.a. (1979) en Korsgaard e.a. (1981) maakten geen gebruik van schalen speciaal geconstrueerd voor het meten van negatieve symptomen.

Recent werd gevonden dat DDAVP (i.m.) in 9 van de 13 patiënten met een DSM-III-diagnose chronische schizofrenie een verbetering lieten zien in de ernst van negatieve symptomen zoals gemeten met de SANS (Brambilla e.a. 1986). Dit werd echter niet aangetoond in een dubbelblinde studie waarin DDAVP intranasaal werd toegediend (Stein e.a. 1985). Een eenduidige interpretatie van de studies met VP en analoga is moeilijk daar de studies sterk verschillen in opzet; tot nu toe werd slechts één dubbelblinde studie verricht (zie tabel 1). Een ander punt is de aard van het peptide daar zoals al werd genoemd VP tevens perifeer-endocriene werking uitoefent, terwijl dit voor DDAVP veel minder geldt. Bovendien zijn er verschillen in dosering en wijze van toediening en temeer daar de farmacokinetiek zowel na nasale als na orale toediening onbekend is, kunnen de gevonden verschillen in effect moeilijk beoordeeld worden.

Niettemin zijn de resultaten tot nu toe bemoedigend en is verder onderzoek in nauwkeurig opgezette dubbelblinde studies noodzakelijk; vooral met DGAVP dat in het geheel geen perifeer-endocriene werking bezit. Tot nu toe zijn er geen studies verricht met DGAVP als therapeutikum van het negatieve symptoomcomplex.

b. *TRH*. Zoals hierboven besproken is vastgesteld dat TRH bij normale proefpersonen een ontspannende en euforiserende werking uitoefent, en mogelijk over antidepressieve eigenschappen beschikt. Een aanzienlijk aantal studies werden verricht met TRH en analoga bij de

Tabel 1: Studies met vasopressine en analoga

Studie	Diagnose	N	Opzet	Stof Wijze van toediening	Dosering Behandelings- duur	Responders	Opmerkingen
Forisz (1952)	schizofrenie	71	open	Pitressine s.c.	10 IU, 10 dagen 10 IU, om de andere dag	42	Klinische indruk, geen statistische bewijzen. Geen 'rating scale' ge- bruikt
Forisz e.a. (1954)	schizofrenie en andere, onge- specificeerde, diagnostische groepen	66	open	Pitressine s.c.	idem	niet duidelijk gespe- cificeerd	Meer 'adequate' emoties, minder affec- tieve vervlakking
Vranckx e.a. (1979)	schizofrenie	16	open	LVP intranasaal	7.5-45 IU, dagelijks 4 weken	8	Respons op negatieve symptomen van BPRS, niet significant
Korsgaard e.a. (1981)	chronische schizofrenie	16	single-blind cross-over	LVP intranasaal	22.5-67.5 IU, dagelijks 3 weken	5	Respons op negatieve symptomen van BPRS. Meer betrokken bij sociale activiteiten
Sten e.a. (1985)	chronische en subchronische schizofrenie	21	dubbel- blind cross-over	DDAVP intranasaal	60 µg, dagelijks 3 weken	0	Geen effect op geheugen, noch op negatieve symp- tomen, gescoord met de SANS
Brambilla e.a. (1985)	chronische schizofrenie (DSM-III)	13	open	DDAVP i.m.	4 mcg, om de andere dag 30 dagen	9	Gunstig effect op nega- tieve symptomen en gescoord met de SANS

Tabel 2: Studies met TRH

Studie	Diagnose	N	Opzet	Stof Wijze van toediening	Dosering Behandelings- duur	Responders	Opmerkingen
Inanaga e.a. (1975)	schizofrenie met overwe- gend negatieve symptomen	62	open	TRH oraal	4 mg, dagelijks 14 dagen	46	Toegenomen activiteitsniveau, emotioneel contact en mimiek
Clark e.a. (1975)	chronische schizofrenie	12	dubbelblind cross-over	TRH oraal	300 mg, dagelijks 3 weken	0	Geen selectie op negatieve symptomen
Inanaga e.a. (1978)	schizofrenie met negatieve symptomen	70	dubbelblind placebo ge- controleerd	TRH oraal	4 mg, 14 dagen	34	Meer gemotiveerd, meer mimiek en emotionele respons; toegenomen psychomotorie activiteit
Davis e.a. (1975)	schizofrenie	9	open	TRH oraal	300 mg, dagelijks 14 dagen	2	Niet gerefeerd aan negatieve symptomen. Geen antipsycho- tische activiteit van TRH via BPRS
Bigelow e.a. (1975)	chronische schizofrenie	3	dubbelblind cross-over	TRH i.v.	600 mcg, ge- durende 5 dagen - 2 dagen medica- tievrij - cross- over met vorige medicatie	0	Toegenomen depressiescore bij 2 patiënten, medicatievrij gedu- rende 1 maand

Campbell e.a. (1978)	childhood schizofrenie met autistische kenmerken	16	open	TRH i.v.	400 mcg, 1 dag gedurende TRH-test	8	In 4 patiënten: reductie van hyperactiviteit. In 4 patiënten: meer spontane spraak, toegenomen affectieve respons
Wilson e.a. (1973)	schizofrenie	4	single blind	TRH i.v.	dag 1: 200 mg dag 8: 400 mg	4	Meer 'emotional warmth', 'helderder' denken, toegankelijker voor psychotherapie
Prange e.a. (1979)	schizofrenie	12	dubbelblind cross-over	TRH i.v.	0,5 mg	12	Gedurende 2 weken minder 'thought disorder'
Brambilla e.a. (1986)	schizofrenie met negatieve symptomen	10	open	TRH i.v.	600 mcg, om de andere dag 30 dagen	10	Verbetering in geheugen, verminderde... in ernst van negatieve symptomen

behandeling van schizofrene psychosen met uitgesproken negatieve symptomatologie. Prange e.a. (1979) vonden een verbetering van 50% in 12 niet paranoïde schizofrene patiënten met formele denkstoornissen na toediening van TRH. Een dergelijk effect op positieve symptomen werd niet gevonden in een recentere studie (Mizuki e.a. 1985). Een samenvatting van studies met TRH bij negatieve symptomen wordt gegeven in tabel 2. Evenals met VP blijken de studies grote methodologische verschillen te vertonen wat betreft dosering, studieopzet, wijze van toediening en behandelingsduur.

Tot nu toe werden er 4 studies verricht waarin TRH oraal werd toegediend (Inanaga e.a. 1975, 1978; Clark e.a. 1975; Davis e.a. 1975). Frequent gerapporteerde bevindingen waren een verhoogd activiteitsniveau en toegenomen emotioneel contact. Na intraveneuze toediening werd in een aantal studies gevonden dat patiënten meer 'emotional warmth' ervaren en lieten zien, en bovendien 'helderder' gingen denken en meer toegankelijk bleken voor psychotherapie (Wilson e.a. 1973; Brambilla e.a. 1986). Brambilla was de eerste die in een dergelijke studie de behandeling evalueerde door middel van de SANS. Negatieve resultaten werden gevonden door Bigelow e.a. (1975) die TRH eveneens i.v. toediende. Een interessante bevinding was dat van 8 kinderen met childhood schizofrenia een passagere vermindering in hyperactiviteit en toegenomen affectieve respons werd gevonden tijdens een TRH-test (Campbell e.a. 1978).

c. *Conclusies.* Met betrekking tot de behandeling van negatieve symptomen zijn in enkele studies gunstige effecten gerapporteerd met DA-agonisten zoals apomorfine en amfetamine. De studies met TRH tonen vooral een effect op activiteitsniveau en emotionele responsiviteit, terwijl ook de studies met VP en analoga soms een gunstig effect lieten zien. Gegeven het feit dat sleutelsymptomen van het negatieve symptoomcomplex zijn: affectieve vervlaking, anhedonie, initiatiefverlies en spraakarmoede, lijken deze studies veelbelovend. Zoals uiteengezet wordt veel gebruik gemaakt van de BPRS voor het evalueren van het behandelingsresultaat. Dit bemoeilijkt het destilleren van eenduidige conclusies uit dergelijke studies. De BPRS omvat categorieën die het gedrag en beleven globaal evalueren en bovendien wordt gefocussed op momentane symptomen. Dit benadrukt des te meer het belang van schalen, zoals de SANS, speciaal ontwikkeld voor het evalueren van ernst en verloop van het negatieve symptoomcomplex.

Literatuur

- Andreasen, N.C., S.A. Olsen, J.W. Dennert e.a. (1982), Ventricular enlargement in schizophrenia: Relationship to positive and negative symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 139, 297-302.
- Angrist, B., J. Rotrosen en S. Gershon (1980), Differential effects of amphetamines and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 72, 17-19.

- Berman, K.F., R.F. Zec en D.R. Weinberger (1986), Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch. of Gen. Psychiatry*, 43, 126-135.
- Brambilla, F., E. Aguglia, R. Massironi e.a. (1986), Neuropeptide therapies in chronic schizophrenia: TRH and vasopressin administration. Ter perse.
- Crow, T.J. (1985), The two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 471-486.
- Crow, T.J., G.R. Taylor en D.A.J. Tyrrell (1986), Two syndromes in schizophrenia and the viral hypothesis. *Progress in Brain Research*, 65, 17-27.
- De Wied, D. (1969), Effects of peptide hormones on behavior. In: W.F. Ganong en L. Martini (red.), *Frontiers in Neuroendocrinology*. Oxford Univ. Press, Londen, p. 97-140.
- Ferrier, I.N., E.C. Johnstone, T.J. Crow e.a. (1983), Anterior pituitary hormone secretion in chronic schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 40, 755-761.
- Forisz, L. (1952), Treatment of mental patients with antidiuretic hormone of the posterior pituitary. *Disease of the Nervous System*, 13, 44-47.
- Goetz, K.L., en D.P. van Kammen (1986), Computerized axial tomography scans and subtypes of schizophrenia. A review of the literature. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 174, 31-41.
- Inanaga, K., T. Nakano, T. Nagata e.a. (1978), Behavioral effects of protirelin in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 35, 1011-1014.
- Jolles, J. (1986b), Vasopressin and human behavior. In: D.M. Gash en G.J. Boer (red.), *Vasopressin, principles and properties*. Plenum Press, New York.
- Korsgaard, S., D.E. Casey, N.E. Damgaard Pedersen e.a. (1981), Vasopressin in anergic schizophrenia. A cross-over study with Lysine-8-Vasopressin and Placebo. *Psychopharmacology*, 74, 379-382.
- Metcalf, G. (1982), Regulatory peptides as a source of new drugs: the clinical prospects for analogues of TRH which are resistant to metabolic degradation. *Brain Research*, 257, 389-408.
- Ogura, C., T. Nakao, A. Kishimoto e.a. (1974), Effect of biogenic amine precursor (L-DOPA) on schizophrenia. *Japanese Journ. of Clin. Psychiatry*, 3, 1115.
- Stevens, J.R. (1982), Neuropathology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1131-1139.
- Weinberger, D.R., K.F. Berman en R.F. Zec (1986), Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43, 114-124.
- Yayhura-Tobias, J.E., B. Diamond en S. Merlis (1970), The action of L-DOPA on schizophrenic patients. *Current Therapeutic Research*, 12, 528-533.

De belangrijkste literatuurverwijzingen zijn vermeld, een uitvoerige literatuurlijst is op aanvraag bij de auteurs verkrijgbaar.

Schrijvers zijn respectievelijk als psychiater, klinisch farmacoloog en zenuwarts verbonden aan de afdeling Biologische Psychiatrie van de Psychiatrische Universiteitskliniek te Utrecht. Correspondentieadres: J.A. den Boer, Academisch Ziekenhuis Utrecht, Afdeling Biologische Psychiatrie, Nicolaas Beetsstraat 24, 3511 HG Utrecht.