

Beschikbaarheid cannabinoïd type 1-receptor in de nucleus accumbens en negatieve symptomen bij medicatievrije patiënten met schizofrenie



LITERATUUR

- Ceccarini J, De Hert M, Van Winkel R, Peuskens J, Bormans G, Kranaster L, Enning F, Koethe D, Leweke FM, Van Laere K. Increased ventral striatal CB1 receptor binding is related to negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. *Neurolmage* 2013; 79: 304-12.

AUTEUR

JENNY CECCARINI

E-mail: jenny.ceccarini@uzleuven.be

Waarom dit onderzoek?

De bestaande antipsychotica, die voornamelijk inwerken op dopaminerge en serotoninerge receptoren, zijn over het algemeen niet effectief genoeg in de behandeling van de negatieve symptomen van psychose bij patiënten met schizofrenie. Daarnaast is een belangrijke meerderheid van de patiënten refractair aan alle huidige therapieën. Daarom is er blijvende behoefte aan nieuwe doelwitten voor potentiële farmacotherapie. Dierexperimentele, genetische, postmortale en farmacologische studies wijzen op een belangrijke rol van het endocannabinoïdsysteem (ECS), en in het bijzonder de cerebrale cannabinoïd type 1-receptor (CB1R), in de pathogenese van schizofrenie en/of in de neurale circuitdisfuncties verantwoordelijk voor de symptomen. Activatie van de CB1R moduleert de synaptische afgifte van belangrijke neurotransmitters en kan via deze modulerende activiteit ook interageren met de dopaminerge neurotransmissie. Post-mortemstudies bij patiënten met schizofrenie tonen een verhoogde CB1R-beschikbaarheid, maar deze bevindingen kunnen vertekend zijn door het gebruik van antipsychotica. Gelet ook op interspeciesverschillen in CB1R-expressie is in-vivo beeldvorming bij patiënten met schizofrenie nodig om deze rol te verduidelijken.

Onderzoeksvraag

Is de CB1R-beschikbaarheid verhoogd bij antipsychoticavrije patiënten met schizofrenie en/of bij patiënten met schizofrenie onder antipsychoticamono-therapie (aripiprazol, amisulpride, risperidon, olanzapine of clozapine) in vergelijking met vrijwilligers zonder psychiatrische stoornis? Is regionale CB1R-beschikbaarheid gerelateerd aan de ernst van de schizofreniesymptomen?

Hoe werd dit onderzocht?

De CB1R-beschikbaarheid bij patiënten (51 patiënten met schizofrenie onder antipsychoticamono-therapie en 16 antipsychoticavrije patiënten) werd vergeleken met die bij controlepersonen zonder psychiatrische stoornis (n = 12) met positronemissietomografie (PET) met een nieuw selectief radioligand met hoge affiniteit, ¹⁸F-MK-9470. De beeldvormingsdata werden vervolgens gecorreleerd aan de ernst van de psychopathologische symptomen.

Belangrijkste resultaten

In vergelijking met de controlegroep vertoonden patiënten met schizofrenie zowel zonder als met medicatie een toegenomen CB1R-beschikbaarheid (4,3-15,5%) in corticale en subcorticale grijzestofgebieden, vooral ter hoogte van mesocorticolimbische hersengebieden zoals nucleus accumbens, insula, inferieure frontale cortex en anterieure cingulaire cortex (FIGUUR 1, boven). De CB1R-beschikbaarheid was alleen bij patiënten zonder medicatie negatief gecorreleerd met de negatieve PANSS-symptomen 'sociale terugtrekking' en 'stereotiep denken' en met de twee algemene PANSS-subschalen 'depressie' en

‘actieve sociale vermijding’, dit vooral ter hoogte van nucleus accumbens (FIGUUR 1, onder).

Consequenties voor de praktijk

Deze gegevens tonen aan dat een verhoogde receptorexpressie geassocieerd is met minder uitgesproken negatieve symptomen. Modulatie van het endocannabinoidensysteem kan dus potentieel een verbetering van de negatieve symptomen teweegbrengen.

FIGUUR 1 (Boven) Gemiddelde modified standard uptake(msuv)-waarden van parametrische beelden van CB1R-beschikbaarheid bij een controlegroep (CON), patiënten met schizofrenie behandeld met een antipsychoticum (scz-T) en antipsychoticavrije patiënten (scz-F). De kleurschaal geeft de msuv-waarden van ¹⁸F-MK-9470-binding. (Onder) Correlatie tussen CB1R-beschikbaarheid in de nucleus accumbens (NuAc) bij patiënten zonder medicatie en psychotische symptomen weergegeven voor de PANSS-subschalen (A) ‘sociale onttrekking’; (B) ‘stereotiep denken’ (o); (C) ‘depressie’ en (D) ‘actieve sociale vermijding’ (▲); ___: lineaire-regressiecurve;: 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

