

# De nicotinereceptor als doelwit voor verbetering van de cognitieve symptomen bij schizofrenie

C. QUISENAERTS, M. MORRENS, B. SABBE

**ACHTERGROND** Nicotinereceptoragonisten zijn potentiële preparaten ter bestrijding van de cognitieve symptomen optredend bij schizofrenie.

**DOEL** Zicht krijgen in welke mate nicotine bij patiënten met schizofrenie cognitie bevordert, op welke cognitieve domeinen het inwerkt en welke obstakels er zijn voor toekomstige nicotinereceptoragonisten. Ter aanvulling willen we het gangbaarste werkingsmechanisme van nicotine formuleren.

**METHODE** Literatuuronderzoek in PubMed met de zoektermen 'schizophrenia', ('nicotine' or 'smoking'), 'cognition' en 'P50'.

**RESULTATEN** Aandacht en visuospatieel werkgeheugen blijken in gunstige zin responsief te zijn op éénmalige nicotinetoediening. Verbetering van de signaal-ruisverhouding door nicotine gemeten met P50-sensory gating bestendigt deze resultaten en wordt ondersteund door neurobiologische bevindingen. Echter, het effect van chronisch gebruik van nicotine op de cognitie is onduidelijker.

**CONCLUSIE** Er is evidentie voor een beperkte acute cognitieve verbetering door nicotine bij patiënten met schizofrenie. Nicotine is echter niet geschikt voor klinisch gebruik, wegens bijwerkingen, risico op verslaving en desensitisatie van de nicotinereceptor. Desalniettemin vormen nicotinereceptoragonisten een hoopvolle klasse onder de cognitieve stimulantia.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)6, 415-425]

**TREFWOORDEN** cognitieve symptomen, nicotine, schizofrenie

Cognitieve symptomen worden opgevat als kernsymptomen van schizofrenie: ze zijn dikwijls aanwezig voor de eerste episode en persisteren na remissie. Daarenboven blijken ze meer dan positieve of negatieve symptomen het alledaagse functioneren te beïnvloeden (Green e.a. 2004a). Echter, conventionele, maar ook atypische antipsychotica geven slechts een zeer beperkte verbetering op cognitieve symptomen (Hill e.a. 2010). Cognitieve verbeteringen die door psychotherapeutische remediatie worden bewerkstelligd, zijn slechts van matige grootte (McGurk e.a. 2007).

Gezien de ernst en de impact van cognitieve symptomen zou additionele farmacotherapeutische ondersteuning een ware hulp kunnen betekenen. De wetenschappelijke aandacht voor farmacologische middelen in de behandeling van cognitieve symptomen is dan ook zeer groot. Binnen dit onderzoeksdomein heeft de nicotinereceptor een belangrijke plaats gekregen (Gray & Roth 2007).

De betrokkenheid van de nicotinereceptor in cognitieve functies is reeds langer bekend. Als bekendste voorbeeld noemen we de klasse van de acetylcholinesteraseremmers voor de behandeling van alzheimerdementie of, omgekeerd, de nefaste

invloed van anticholinergica op de cognitie. Verder tonen dierenonderzoeken stevast een cognitievebevorderend effect van nicotinereceptoragonisme aan (Levin 2002). Tot slot toont een recente meta-analyse bij gezonde niet-rokende vrijwilligers een gunstige invloed van nicotine op aandacht, geheugen en fijne motoriek aan (Heishman e.a. 2010).

In dit overzichtsartikel trachten we een antwoord te formuleren op de vraag of nicotine de cognitie gunstig kan beïnvloeden bij schizofrenie. De primaire vraagstelling is gericht op het acute effect van nicotine op de cognitie. Verder werpen we een blik op het chronisch gebruik van nicotine en eindigen met de bespreking van toekomstperspectieven van nicotinerge preparaten. De uiteenzetting wordt voorafgegaan door een neurobiologische inleiding over de cerebrale nicotinereceptor en de pathofysiologie daarvan, om zodoende achteraf de resultaten te kunnen koppelen aan de huidige neurobiologische kennis. Dit overzichtsartikel vormt een aanvulling op een eerder gepubliceerd artikel in dit tijdschrift waarin Nijman e.a. (1992) de epidemiologische relatie tussen schizofrenie en roken belichtten en een biologische basis hiervoor opperden.

## METHODE

Wij verrichtten een literatuuronderzoek in het databestand PubMed. De zoektermen waren 'schizophrenia', 'cognition', '(nicotine OR smoking)'. Alleen Engelstalige en Nederlandstalige artikelen werden opgezocht. Deze zoektocht bracht 401 zoekresultaten op. Op basis van de abstracts werd de selectie gereduceerd tot 74 artikelen; al deze artikelen werden grondig doorgenomen. Verder verzamelden we uit de referentielijsten nog eens 32 artikelen relevant voor dit overzichtsartikel en ook deze werden grondig doorgenomen.

De weergave van de studies die het acute effect van nicotine onderzochten, geschiedde per cognitief domein, conform het project Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS), een initiatief van het National Institute for Mental Health

(NIMH) om onderzoek naar cognitieve preparaten te standaardiseren.

Verder vonden we in de selectie onder de *event related potentials* de P50-sensory gating als meest geciteerde neurofysiologische maat terug. Daarom hebben we besloten een additionele zoektocht uit te voeren met de trefwoorden 'schizophrenia', 'P50' en ('nicotine' OR 'smoking'). We kozen voor de beperking 'review' daar de literatuur te uitgebreid was om alle bestaande studies te verwerken in dit artikel. Deze selectie werd eveneens grondig doorgenomen.

## RESULTATEN

### Neurobiologische en neurochemische achtergrond

*De cerebrale nicotinereceptor* De nicotinereceptor wordt zowel perifeer als centraal aangetroffen en wordt in fysiologische omstandigheden bezet door acetylcholine. Nicotine geëxtraheerd uit een sigaret passeert reeds na 10-20 s de bloed-hersenbarrière en bindt daar op de cerebrale nicotinereceptor (CNR). De CNR is wijdverspreid in de hersenen aanwezig, maar relatief laag geconcentreerd. Hij bevindt zich meestal presynaptisch en oefent een modulerende functie uit op de andere neurotransmittersystemen, zoals dopamine, serotonine, noradrenaline, histamine, opioïden, glutamaat en  $\gamma$ -aminoboterzuur (GABA) (Mansvelder 2006).

Er zijn meerdere CNR-subtypes beschreven. Onze aandacht gaat specifiek uit naar de subtypes  $\alpha 4\beta 2$ - en  $\alpha 7$ -CNR, omdat die betrokken zijn bij cognitieve functies (D'Souza & Markou 2012). Het  $\alpha 7$ -subtype wordt gecodeerd door het *CHRNA7*-gen (van neuronaal nicotineacetylcholinereceptorsubeenheid), een bekend kandidaatgen voor schizofrenie (Leonard e.a. 2002).

*Desensitisatie en paradoxale upregulatie van de CNR* Nicotine bereikt in de synaps een lagere concentratie dan acetylcholine en wordt niet afgebroken door acetylcholinesterase. De meer continue, maar lage blootstelling aan nicotine leidt

tot desensitisatie van de CNR (Dani e.a. 2001), wat op langere termijn resulteert in een reactieve upregulatie van de CNR. Aangezien men normalerwijze verwacht dat bij chronische blootstelling aan een bepaalde stof de desbetreffende receptoren gedownreguleerd worden, spreekt men hier van paradoxale upregulatie. Men treft inderdaad bij chronische rokers een verhoging aan van het aantal  $\alpha 4\beta 2$ -nicotinebindingsplaatsen in hippocampus, cortex, nucleus caudatus en thalamus in post-mortemweefsel, in vergelijking met niet-rokers (Breese e.a. 2000).

*Het cholinerge tekort bij schizofrenie* Bij rokende patiënten met schizofrenie ziet men geen paradoxale upregulatie (Breese e.a. 2000). Maar ook bij niet-rokende patiënten met schizofrenie vindt men afwijkingen in het cholinerge systeem. Zo ziet men minder expressie van het  $CHRNA7$ -gen bij niet-rokende patiënten met schizofrenie in vergelijking met niet-rokende personen uit een controlegroep (Mexal e.a. 2010). Dit kan dus leiden tot een verminderd aantal  $\alpha 7$ -CNR in onder meer de hippocampus en de frontale cortex, gebieden die betrokken zijn bij cognitieve functies (Leonard e.a. 2001).

*Het effect van acute nicotinetoediening op cognitieve symptomen*

De zoektocht in PubMed leverde slechts 13 studies op waarin men het acute effect van nicotine op cognitieve maten onderzocht bij schizofrenie (tabel 1).

*Aandacht* Veelal maakt men onderscheid tussen volgehouden en selectieve aandacht. Volgehouden aandacht definieert men als de toestand van paraatheid om zeldzame en onvoorspelbare stimuli te detecteren over een lange duur. Selectieve aandacht kan men omschrijven als het cognitieve proces van het zich selectief richten op één aspect van de omgeving, terwijl andere genegeerd worden. De 'Continuous Performance Test' meet voornamelijk

volgehouden aandacht. De meeste auteurs (AhnAllen e.a. 2008; Barr e.a. 2008; Dépatie e.a. 2002; Hong e.a. 2011a; Jacobsen e.a. 2004; Levin e.a. 1996; Sacco e.a. 2005; Smith e.a. 2006; Quisenbary e.a. schriftelijke mededeling 2012), maar niet allen (Sherr e.a. 2002; Smith e.a. 2002) vonden een gunstig effect van nicotine op de prestaties van patiënten op deze taak.

De 'Stroop-taak' is een taak die selectieve aandacht meet naast andere cognitieve functies zoals responsinhibitie. Een vermindering van de fout-positieve responsen werd vastgesteld in één studie (Barr e.a. 2008), andere studies vonden geen effect van nicotine op deze taak (Sacco e.a. 2005).

*Visueel geheugen* Visueel geheugen omschrijft men als het vermogen om informatie op te roepen die eerder visueel gepresenteerd werd. Taken die dit domein meten, hebben gemeenschappelijk dat de deelnemer in een eerste fase een visueel aangeboden object moet bestuderen. Wanneer het object uit het gezichtsveld verdwenen is, vraagt men de deelnemer om het object zo precies mogelijk te lokaliseren in de ruimte (visuospatieel), om het object te herkennen uit een lijst met vergelijkbare objecten (herkenning) of om het object te reconstrueren (reconstructie).

In de meeste studies verbeterde nicotinetoediening significant de prestaties op visuospatieel of herkenningstaken (Levin e.a. 1996; Myers e.a. 2004; Sacco e.a. 2005; Smith e.a. 2006), maar niet op visuele reconstructie (Harris e.a. 2004).

*Verbaal geheugen* Verbaal geheugen kan, analoog aan visueel geheugen, omschreven worden als het vermogen om informatie op te roepen die eerder verbaal gepresenteerd werd. Dit kan gaan over een verhaal of een woordenlijst.

In de meeste studies kon men geen verbetering van verbaal geheugen aantonen bij patiënten met schizofrenie na nicotinetoediening (Harris e.a. 2004; Sacco e.a. 2005; Smith e.a. 2002; 2006). Slechts in één studie konden de auteurs een duidelijk positief effect demonstreren (Jubelt e.a. 2008), maar deze verschilde wel erg in taakopzet. Immers, terwijl de eerder uitgevoerde studies zuiver testen

| TABEL 1 Overzicht van geïncludeerde studies naar het acute effect van nicotine op cognitieve parameters bij patiënten met schizofrenie |                                |                                                   |                                                                                                |                 |                                             |                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studie: 1ste auteur jaar                                                                                                               | N                              | Opzet                                             | Dosis                                                                                          | Toedienings-weg | Testen                                      | Nicotine-effect*                                                                                                          |
| AhnAllen 2008                                                                                                                          | 22 rSF, 16 rC                  | Open trial: baseline, 8 h abstinentie en nicotine | 21 mg                                                                                          | transder-maal   | ANT                                         | Significant groep x conditie-effect ten gunste van rSF                                                                    |
| Barr 2008                                                                                                                              | 28 nrSF, 30 nrC                | Dubbelblind, cross-over, RCT                      | 14 mg versus 0 mg                                                                              | transder-maal   | CPT, TCS, LNS                               | CPT: ↓ reactietijd; ↓ reactietijdvariabiliteit; ↓ % fouten voor nr SF en nr C                                             |
| Dépatie 2002                                                                                                                           | 15 rSF, 14 rC                  | Dubbelblind, cross-over, RCT (14 h abstinēt)      | 14 mg versus 0 mg                                                                              | transdermaal    | CPT                                         | CPT: ↑ % hits voor rSF                                                                                                    |
| Harris 2004                                                                                                                            | 10 rSF, 10 nrSF                | Cross-over, RCT (2 h abstinēt)                    | 6 mg versus 0 mg                                                                               | gum             | RBANS                                       | significant groep x conditie-effect ten gunste van nrSF op digit span                                                     |
| Hong 2009                                                                                                                              | 20 rSF 24 rC                   | Dubbelblind, RCT cross-over (4,5 h abstinēt)      | 21 mg indien < 15 sig/dag<br>35 mg indien > 15 sig/dag<br>versus 0 mg                          | transder-maal   | RVIP                                        | Accuraatheid ↑ voor rSF en rC; verwerkingssnelheid ↑ voor rC; fMRI: ↓ activatie aandachtsnetwerk                          |
| Jacobsen 2004                                                                                                                          | 13 rSF, 13 rC                  | Dubbelblind, RCT cross-over (15 h abstinēt)       | 28 mg indien BMI < 26<br>35 mg indien BMI > 26<br>versus 0 mg                                  | transdermaal    | 1 en 2-back taak                            | ↑ voor rSF en ↓ voor rC voor 2-back; fMRI: ↑ activatie en connectiviteit van taakgerelateerde hersenregio's voor rSF > rC |
| Jubelt 2008                                                                                                                            | 12 nrSF, 10 nrC                | Cross-over, RCT                                   | 14 mg versus 0 mg                                                                              | transder-maal   | Verbaal geheugen test                       | ↓ % fouten en ↓ Reactietijd rSF                                                                                           |
| Levin 1996                                                                                                                             | 15 rSF                         | Dubbelblind, cross-over, RCT (8 h abstinēt)       | 0,7, 14 en 21 mg                                                                               | transder-maal   | CPT, SRT, CRT, SMT, DMST                    | CPT: reactietijdvariabiliteit ↓                                                                                           |
| Myers 2004                                                                                                                             | 15 rSF, 14 nrSF, 15 rC, 12 nrC | Open trial: baseline, nicotine (2 h abstinēt)     | 1 mg                                                                                           | nasale spray    | DRT, DMST (aangezichten)                    | DRT: fout-positieve responsen ↓ enkel voor rSF                                                                            |
| Sacco 2005                                                                                                                             | 25 rSF, 25 rC                  | Open trial: baseline, 12 h abstinēt en roken      | roken tot verzadiging                                                                          | sigaret         | VSWMT (30 en 60 sec), CPT, WSPT, SCWT, WCST | Herstel na hergebruik voor VSWMT (30 s) en CPT voor rSF                                                                   |
| Sherr 2002                                                                                                                             | 15 rSF, 14 nrSF, 15 rC, 12 nrC | Open trial: baseline, nicotine (2 h abstinēt)     | 1 mg                                                                                           | nasale spray    | CPT                                         | Geen duidelijk nicotine-effect                                                                                            |
| Smith 2002                                                                                                                             | 31 rSF                         | Dubbelblind, cross-over, RCT (12 h abstinēt)      | Nasale spray nicotine (10 mg/ml) vs. placebo<br>Sigaret nicotine (1,9 mg) vs. placebo (0,1 mg) |                 | ANAM, RMT, verbale vlotheid                 | Geen duidelijk nicotine-effect                                                                                            |
| Smith 2006                                                                                                                             | 37 rSF                         | Dubbelblind, cross-over, RCT (12 h abstinēt)      | onbekend                                                                                       | Nasale spray    | CPT, CRT, VSDMT, RMT                        | CPT: ↓ reactietijd; VSDMT: accuraatheid ↑                                                                                 |

rSF: rokende patiënt met schizofrenie; nrSF: niet-rokende patiënt met schizofrenie; rC: rokende controlepersoon, nrC: niet-rokende controlepersoon; ANT: Attention Network Test; RCT: gerandomiseerde gecontroleerde trial; CPT: Continuous Performance Test; TCS: Three Card Stroop; LNS: Letter Number Sequencing; RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; RVIP: Rapid Visual Information Processing; 1 en 2-back taak; SRT: Simple Reaction Time; CRT: Complex Reaction Time; SMT: Sternberg Memory Test; DMST: Delayed Match-to-Sample Task; DRT: Delayed Recognition Task; DMST: Delayed Match-to-Sample Task for faces; VSWMT: Visuo-spatial Working Memory Test; WSPT: Word Serial Position Test; SCWT: Stroop Color Word Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; ANAM: Automated Neuropsychological Assessment Metrics; RMT: Randt Memory Test; VSDMT: Visuo-spatial Dot Memory Test.

\*Alleen significante bevindingen worden weergegeven.

op verbaal reproductief vermogen, heeft men in deze studie gebruikgemaakt van een verbale herkenningstaak.

**Werkgeheugen** Werkgeheugen wordt gedefinieerd als het 'online' houden van informatie om deze vervolgens te kunnen bewerken of te manipuleren.

Nicotine bracht bij patiënten met schizofrenie geen verbetering van het werkgeheugen (Barr e.a. 2008; Harris e.a. 2004; Levin e.a. 1996; Smith e.a. 2002). In één studie vond men wel een verbetering door nicotine in een taakparadigma waarin simultaan met de uitvoering van de werkgeheugentaak, auditieve afleiding werd toegediend. Men kan zich afvragen of het gunstige effect niet grotendeels toe te schrijven is aan de verbetering van selectieve aandacht. Een latere functionele-MRI-studie van dezelfde groep wijst in die richting: de auteurs zagen voornamelijk een activering van hersenregio's die gerelateerd zijn aan selectieve aandacht in deze taakversie (Jacobsen e.a. 2004).

**Probleemoplossing en redeneren** Deze term verwijst naar de mogelijkheid om een doel vast te stellen, vervolgens alternatieve methoden om dit doel te bereiken kunnen genereren en de voor- en nadelen van elke methode wegen, om zo tot de gunstigste oplossing te komen. In één studie heeft men hiervoor gebruikgemaakt van de 'Wisconsin Card Sorting Test', maar deze auteurs vonden geen effect van nicotine (Sacco e.a. 2005).

**Verwerkingssnelheid** Verwerkingssnelheid heeft betrekking op de mogelijkheid om relatief simpele taken op een automatische en vloeiende wijze uit te voeren, waarbij de nadruk op snelheid ligt. In de 'Verbal Fluency test' moeten deelnemers in 1 minuut tijd zo veel mogelijk woorden genereren van eenzelfde categorie, bijvoorbeeld 'fruit'. In de 'Symbol Coding'-taak moeten ze een reeks symbolen zo snel mogelijk koppelen aan het overeenkomstige cijfer, gebruikmakend van een sleutelcode.

In beide taken werd er nagenoeg geen effect van nicotine vastgesteld bij patiënten met schizofrenie (Harris e.a. 2002; Smith e.a. 2002).

**Sociale cognitie** Sociale cognitie verwijst naar de mentale processen die ten grondslag liggen aan sociale en emotionele interacties, onder andere de menselijke capaciteit om de aard van iemands persoonlijkheid en/of diens intenties waar te nemen en te bevatten.

Nicotine blijkt geen effect te hebben op emotie- en gezichtsherkenning (Myers e.a. 2004; Quisenbary e.a. schriftelijke mededeling 2012). Echter, op contextdifferentiatie in een sociaal beslissingsparadigma werd wel een verbetering vastgesteld bij gebruik van nicotine bij niet-rokende patiënten, maar niet bij rokende patiënten (Quisenbary e.a. schriftelijke mededeling 2012). Echter, enige voorzichtigheid is geboden, aangezien dit de enige studie is waarin men dit onderzocht en replicatie is welkom.

**Samenvatting resultaten voor aandacht en geheugen** In deze studies ziet men een gunstig effect van acute nicotinetoediening op de domeinen volgehouden aandacht en visuospatieel geheugen bij patiënten met schizofrenie. Andere domeinen zijn ófwel minder responsief (verbaal en werkgeheugen), ófwel onvoldoende onderzocht (probleemoplossing en redeneren, verwerkingssnelheid en sociale cognitie).

#### Het effect van nicotine op P50-sensory gating

Onze zoektocht in PubMed leverde 16 overzichtsartikelen op, waarvan bijkomend 5 geselecteerd werden op basis van referenties. Letterlijk slaat de term 'sensory gating' op de filtering van sensorische stimuli. Deze wordt gemeten door de proefpersonen repetitieve sensorische stimuli aan te bieden, waarbij de elektro-encefalografische responsen worden geregistreerd. Deze responsen zijn positieve elektrische potentialen die reeds 50 ms na de stimulus optreden, vandaar de term 'P50-sensory gating'. Normalerweise verkleint de ampli-

tude van de respons na herhaalde presentatie van de stimulus (versterking van de gating). Dit zien we in onvoldoende mate gebeuren bij patiënten met schizofrenie, maar ook hun gezonde verwanten kunnen hierop uitvallen (de Wilde e.a. 2007).

Nicotine lijkt dit gatingmechanisme te versterken (Conway 2009), wat kan wijzen op een efficiëntere inhibitie van irrelevante stimuli (ruisvermindering). Verder blijkt uit genetische studies dat de afwijkingen in P50-sensory gating gekoppeld zijn aan functionele varianten van het *CHRNA7*-gen (Leonard e.a. 2002). Deze genetische predispositie vormt dan ook de meest waarschijnlijke verklaring waarom niet alle patiënten een gunstig effect vertonen van nicotine op P50-sensory gating.

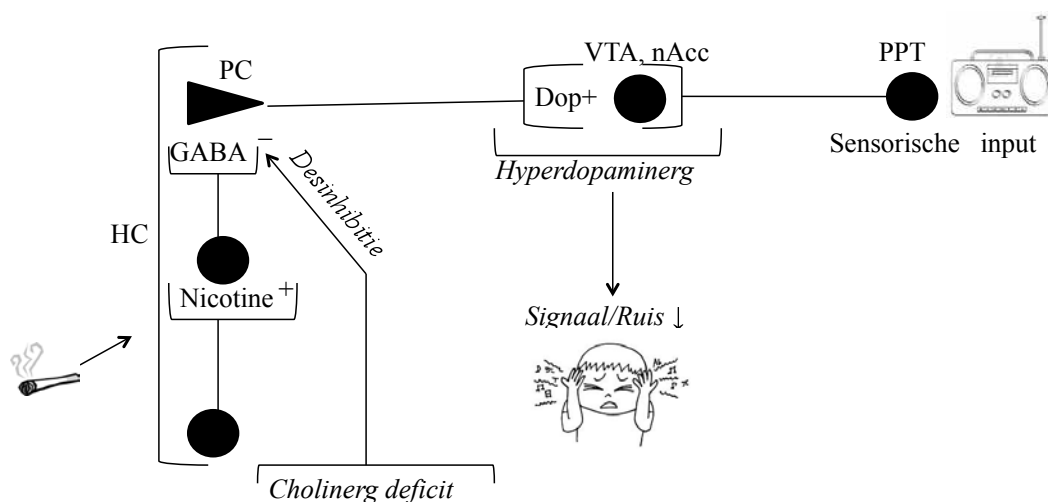
De P50-sensory gating vormt een potentiële biomarker voor onderzoek naar nieuwe medicijnen, zowel in de aanmaak (dierenmodellen), als in de evaluatie van deze producten (klinische studies), mede dankzij deze genetische link, maar ook door de objectiviteit en de regionale en basale meetcapaciteit (Javitt e.a. 2008).

## Neurobiologische koppeling

Stimulatie van de  $\alpha 7$ -CNR ter hoogte van de interneuronen in de hippocampus (HC) verhoogt de afgifte van GABA (zie figuur 1). GABA-afgifte zorgt op haar beurt voor een inhiberende invloed op de piramidale cellen (PC) van de HC. De PC projecteren dan verder naar verschillende hersengebieden, waaronder de nucleus accumbens en het ventrale tegmentale gebied. Dus een cholinerge hypoactiviteit in de HC uit zich concreet in een verminderde afgifte van GABA (Hulo & Muller 2001), waardoor de piramidale neuronen gedesinhibeerd worden. Externe signalen die het systeem binnenkomen vanuit het pedunculo pontiene tegmentum zullen hierdoor onvoldoende 'gefilterd' worden.

GABA-ergische stimulatie door nicotine zou op een indirecte wijze de filter versterken, waardoor niet-relevante stimuli minder afleiding veroorzaken, met als gevolg een betere signaal-ruisverhouding (Grace 2012). Dit model kan passen bij de in het voorgaande beschreven cognitieve en

**FIGUUR 1** Een cholinerg tekort is de oorzaak van de desinhibitie van de piramidale cellen (PC), waardoor een hyperdopaminerge (dop+) toestand ontstaat. Hierdoor worden teveel sensorische prikkels voortgeleid naar hogere centra, ten koste van de signaal-ruisverhouding. Toediening van nicotine kan de signaal-ruisverhouding verbeteren; HC: hippocampus; GABA: gamma-aminoboterzuur; VTA: ventrale tegmentale gebied; nAcc: nucleus accumbens; PPT: pedunculo pontiene tegmentum



elektrofysiologische bevindingen, die zowel verbeteringen suggereren op signaaldetectie als op vermindering van ruis.

#### *Effect van chronische CNR-stimulatie op cognitieve symptomen*

Met het oog op de vervaardiging van nicotinerge preparaten voor cognitieve symptomen is het relevant om meer te weten over chronische CNR-stimulatie. We hebben geen gegevens uit interventionele studies met zuivere nicotine bij patiënten met schizofrenie. CNR-stimulatie door middel van chronisch roken werd wel onderzocht, veelal op cross-sectionele basis (Barnes e.a. 2006; Segarra e.a. 2011; Wing e.a. 2011). Dit gaf echter wisselende resultaten. Een longitudinaal onderzoek (Levander e.a. 2007) toonde een negatief resultaat.

#### *Toekomstperspectieven van nicotinerge preparaten*

Nicotine is hoe dan ook niet geschikt voor klinisch gebruik. Eerst en vooral is nicotine niet krachtig genoeg, wegens de specifieke werking (het werkt in op een scala subtypes nicotinereceptoren). Daarnaast heeft het een korte halfwaardetijd en neemt de werkzaamheid ervan af door desensitisatie van de CNR. Vervolgens zijn er cardiovasculaire en gastro-intestinale bijwerkingen en bestaat het risico op verslaving.

Men is de laatste jaren op zoek gegaan naar preparaten die deze ongewenste eigenschappen niet of nauwelijks bezitten. De  $\alpha 7$ - en  $\alpha 4\beta 2$ -CNR-agonisten zijn veelbelovend. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat een  $\alpha 4\beta 2$ -CNR-agonist een sterkere en kortere cholinerge piekamplitude veroorzaakt dan nicotine; dit zou de kans op desensitisatie kunnen verkleinen (Parikh e.a. 2008).

Klinische studies beperken zich tot varenicline (partiële  $\alpha 4\beta 2$ - en  $\alpha 7$ -CNR-agonist) en 3-(2,4-dimethoxybenzyliden)anabaseïne oftewel DMXB-A ( $\alpha 7$ -CNR-agonist). Wisselende resultaten met deze preparaten werden vastgesteld op cognitieve taken, maar de biomarkers P50-sensory gating en oogbewegingen lijken gevoeliger te zijn

(Freedman e.a. 2008; Hong e.a. 2011b; Olincy e.a. 2006; Shim e.a. 2012; Smith e.a. 2009).

Indien één van de producten klinische superioriteit zou laten zien ten opzichte van nicotine, is het nog de vraag in welke mate er een additioneel effect kan zijn op de chronisch gedesensitiseerde CNR bij rokers. Ook is de vraag of er mogelijk interacties zijn met reeds ingestelde antipsychotische therapieën. Tot slot is het gewenst dat het product op meerdere cognitieve domeinen effect ressorteert om zo de functionele uitkomst te verbeteren (D'Souza & Markou 2012).

## DISCUSSIE

### *Bevindingen*

Onder de geselecteerde artikelen hebben we slechts 13 studies teruggevonden die het acute effect van nicotine op de cognitie onderzochten, onze primaire vraagstelling. De verschillen in methodologische opzet tussen de 13 studies weergegeven in tabel 1 zijn aanzienlijk. Van de 13 studies waren 9 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), waaronder 6 met rokende, 2 met niet-rokende en één met beide patiëntengroepen. Hier van wegen 2 studies (Barr e.a. 2008 en Smith e.a. 2006) duidelijk zwaarder wegens het grote aantal proefpersonen; deze toonden respectievelijk verbeteringen aan op aandacht bij niet-rokende en op aandacht en visuospatieel geheugen bij rokende patiënten. Een RCT met een kleinere rokende patiëntengroep rapporteerde dan weer geen effect van nicotine (Smith e.a. 2002). Dit kan mogelijk verklaard worden door het gebruik van niet-gestandardiseerde taken. Slechts in één enkele studie includeerde men zowel rokers als niet-rokers (Harris e.a. 2004); hierbij vond men nageen geen effect van nicotine.

Aan de hand van deze studies kunnen we niet opmaken of en in welke mate de rookstatus van patiënten het acute effect moduleert. Verschillende verklaringen kunnen naar voren geschoven worden voor de gevonden tegenstrijdigheden. Saturatie en desensitisatie van de CNR bij chroni-

sche rokers (Dani e.a. 2001) zouden vanuit theoretisch standpunt ten grondslag kunnen liggen aan zwakkere effecten. Daar staat tegenover dat de relatief lange abstinentietijden (> 8 h) die in bepaalde studies gehanteerd werden, de resultaten artificieel versterken (AhnAllen e.a. 2008; Dépatie e.a. 2002; Jacobsen e.a. 2004; Levin e.a. 1996; Sacco e.a. 2005; Smith e.a. 2002; 2006). Dit doordat de gemeten cognitieve effecten ook gezien kunnen worden als het resultaat van het opheffen van een abstinentiesyndroom.

### Beperkingen

De verschillende onderzoeken naar het effect van nicotine op cognitie bij schizofrenie kennen verscheidene beperkingen. Deze studies hadden veelal kleine aantallen proefpersonen en bovendien onderzocht men meestal een zeer beperkt aantal cognitieve domeinen. Verder zijn de studies onderling moeilijk te vergelijken wegens het verschil in dosering en toedieningsvorm van nicotine, abstinentietijden, rookstatus, bijkomende medicatie, ernst van de ziekte, geslacht, leeftijd, sociaal-economische status en gebruikte meetinstrumenten. Het is zeker aangewezen met deze factoren rekening te houden in toekomstige onderzoeken. Bij het MATRICS-initiatief tracht men de meetinstrumenten te standaardiseren, maar dit was nog niet gangbaar in de beschreven studies.

De studies onderzochten voornamelijk het acute effect van nicotine. Echter, het chronisch gebruik van nicotine is moeilijker te onderzoeken. Methodologisch zien we een gebrek aan controle voor versturende variabelen zoals comorbide druggebruik, sociaaleconomische status en het tevoren bestaande cognitieve profiel.

### BESLUIT

Er is dus enerzijds behoefte aan meer prospectieve studies die adolescenten volgen wat betreft rookgedrag en psychiatrische stoornissen om oorzakelijke verbanden te kunnen leggen. Anderzijds zijn longitudinale studies met zuivere

nicotine of nicotinereceptoragonisten aangewezen om een persisterend effect te kunnen aantonen noodzakelijk voor klinische toepassingen.

Verbetering van de signaal-ruisverhouding door nicotine wordt verder ondersteund door neurobiologische bevindingen, al moeten we hierbij benadrukken dat het besproken werkingsmechanisme hypothetisch blijft. P50-sensory gating heeft zijn functie in dit onderzoeksdomein bewezen, maar de toepasbaarheid ervan als biomarker voor cholinerge neurotransmissie bij schizofrenie is zeker niet definitief. Dierenstudies en neurobiologische en elektrofysiologische studies zijn absoluut vereist om het inzicht in dit complexe onderzoeksdomein te vergroten.

Nicotinereceptoragonisten zijn in ontwikkeling en de hoop is dat ze cognitieve symptomen zullen kunnen bestrijden. Krachtigheid, duurzaamheid en veiligheid zijn moeilijk te overwinnen hindernissen, waardoor tot nu toe geen van deze producten klinisch bruikbaar is.

### LITERATUUR

- AhnAllen CG, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Niznikiewicz MA. Early nicotine withdrawal and transdermal nicotine effects on neurocognitive performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 100: 261-9.
- Barnes M, Lawford BR, Burton SC, Heslop KR, Noble EP, Hausdorf K, e.a. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 575-80.
- Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, Mufti RS, Dyer MA, Weiss AP, e.a. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 480-90.
- Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 393-402.
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, e.a. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 351-64.



- Catanzaro DF, Zhou Y, Chen R, Yu F, Catanzaro SE, De Lorenzo MS e.a. Potentially reduced exposure cigarettes accelerate atherosclerosis: evidence for the role of nicotine. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7: 192-201.
- Conway JL. Exogenous nicotine normalises sensory gating in schizophrenia; therapeutic implications. *Med Hypotheses* 2009; 73: 259-62.
- D'Souza MS, Markou A. Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1564-73.
- Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 439-46.
- Dépatie L, O'Driscoll GA, Holahan AL, Atkinson V, Thavundayil JX, Kin NN, e.a. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 1056-70.
- Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, Harris JG, Gold JM, Johnson L, e.a. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1040-7.
- Grace AA. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: Implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1342-8.
- Gray JA, Roth BL. Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1100-19.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 15: 41-51.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, e.a. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004b; 56: 301-7.
- Harris JG, Kongs S, Allensworth D, Martin L, Tregellas J, Sullivan B, e.a. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1378-85.
- Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology* 2010; 210: 453-69.
- Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 43-57.
- Hong LE, Schroeder M, Ross TJ, Buchholz B, Salmeron BJ, Wonodi I, e.a. Nicotine enhances but does not normalize visual sustained attention and the associated brain network in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011a; 37: 416-25.
- Hong LE, Thaker GK, McMahon RP, Summerfelt A, Rachbeisel J, Fuller RL, e.a. Effects of moderate-dose treatment with varenicline on neurobiological and cognitive biomarkers in smokers and nonsmokers with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011b; 68: 1195-206.
- Hulo S, Muller D. Tetrodotoxin-sensitive enhancement of inhibition in CA1 pyramidal neurones by nicotine. *Neuroreport* 2001; 12: 1351-4.
- Huxley RR, Yatsuya H, Lutsey PL, Woodward M, Alonso A, Folsom AR. Impact of age at smoking initiation, dosage, and time since quitting on cardiovascular disease in African Americans and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 816-26.
- Jacobsen LK, D'Souza DC, Mencil WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 850-8.
- Javitt DC, Spencer KM, Thaker GK, Winterer G, Hajós M. Neurophysiological biomarkers for drug development in schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 68-83.
- Jubelt LE, Barr RS, Goff DC, Logvinenko T, Weiss AP, Evins AE. Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology* 2008; 199: 89-98.
- Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1751-7.
- Leonard S, Bertrand D. Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 203-23.
- Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, e.a. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1085-96.
- Levander S, Eberhard J, Lindström E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; 435: 27-32.
- Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 429-36.
- Levin ED. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol* 2002; 53: 633-40.
- Mansvelder HD, van Aerde KI, Couey JJ, Brussaard AB. Nicotinic modulation of neuronal networks: from receptors to cognition. *Psychopharmacology* 2006; 184: 292-305.

- McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1791-802.
- Mexal S, Berger R, Logel J, Ross RG, Freedman R, Leonard S. Differential regulation of alpha7 nicotinic receptor gene (*CHRNA7*) expression in schizophrenic smokers. *J Mol Neurosci* 2010; 40: 185-95.
- Myers CS, Robles O, Kakoyannis AN, Sherr JD, Avila MT, Blaxton TA, e.a. Nicotine improves delayed recognition in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2004; 174: 334-40.
- Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 36-46.
- Nijman HLL, Merkelbach HLGJ, Ravelli DP. De relatie tussen roken en schizofrenie. *Tijdschr Psychiatr* 1994; 36: 243-53.
- Olincy A, Harris JG, Johnson LL, Pender V, Kongs S, Allensworth D, e.a. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 630-8.
- Parikh V, Man K, Decker MW, Sarter M. Glutamatergic contributions to nicotinic acetylcholine receptor agonist-evoked cholinergic transients in the prefrontal cortex. *J Neurosci* 2008; 28: 3769-80.
- Ross RG, Olincy A, Radant A. Amplitude criteria and anticipatory saccades during smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Psychophysiology* 1999; 36: 464-8.
- Sacco KA, Termine A, Seyal A, Dudas MM, Vessicchio JC, Krishnan-Sarin S, e.a. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 649-59.
- Segarra R, Zabala A, Eguíluz JI, Ojeda N, Elizagarate E, Sánchez P, e.a. Cognitive performance and smoking in first-episode psychosis: the self-medication hypothesis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 241-50.
- Sherr JD, Myers C, Avila MT, Elliott A, Blaxton TA, Thaker GK. The effects of nicotine on specific eye tracking measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 721-8.
- Shim JC, Jung DU, Jung SS, Seo YS, Cho DM, Lee JH, e.a. Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 660-8.
- Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 479-97.
- Smith RC, Warner-Cohen J, Matute M, Butler E, Kelly E, Vaidyanathaswamy S, e.a. Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 637-43.
- Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, e.a. Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2009; 110: 149-55.
- Tregellas JR, Tanabe JL, Martin LF, Freedman R. fMRI of response to nicotine during a smooth pursuit eye movement task in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 391-3.
- Wilde OM de, Bour LJ, Dingemans PM, Koelman JH, Linszen DH. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr Res* 2007; 97: 137-51.
- Wing VC, Bacher I, Sacco KA, George TP. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry Res* 2011; 188: 320-6.

## AUTEURS

CHAREL QUISENAERTS, arts in opleiding tot psychiater, Universiteit van Antwerpen; thans: Ziekenhuis Netwerk Antwerpen; tevens: predocoraal onderzoeker, CAPRI (Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute).

MANUEL MORRENS, psychiater en postdoctoraal onderzoeker, CAPRI; tevens: PC Broeders Alexianen te Boechout.

BERNARD SABBE, hoogleraar Psychiatrie, Universiteit van Antwerpen, en hoofd CAPRI; tevens: PC Sint-Norbertus, Duffel.

Correspondentieadres: Charel Quisenaerts, Universiteit van Antwerpen, CDE gebouw R lokaal 3.21, Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk, België.

E-mail: charelq@hotmail.com.

Strijdige belangen: Ch. Quisenaeerts werd partieel gesubsidieerd voor onderzoek naar het cognitieve effect van nicotine door Janssen Pharmaceutica. M. Morrens heeft afgelopen en lopende onderzoekssamenwerkingen met Bristol Myers Squibb, Janssen Pharmaceutica, Johnson & Johnson en Organon. Hij heeft bijgedragen aan wetenschappelijke activiteiten gesponsord door Astra Zeneca, BMS, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica. B. Sabbe heeft inzake wetenschappelijk onderzoek samengewerkt of werkt samen met Bristol Myers Squibb, Janssen Pharmaceutica en Lundbeck.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-2-2013.

## SUMMARY

The nicotine receptor as target for the improvement of cognitive symptoms in schizophrenia – C. Quisenaeerts, M. Morrens, B. Sabbe –

**BACKGROUND** Nicotine receptor agonists are drugs that may be useful for the treatment of cognitive symptoms in schizophrenia.

**AIM** By studying the relevant literature we want to investigate to what extent nicotine enhances cognition in patients with schizophrenia and to find out which domains are affected. We also attempt to identify the obstacles that might impede the use, in the future, of nicotine receptor agonists. In addition, we aim to present the most likely neurobiological working mechanism of nicotine.

**METHOD** We searched the literature using PubMed and the search terms ‘schizophrenia’, (‘nicotine’ or ‘smoking’), ‘cognition’ and ‘P50’.

**RESULTS** Attention and visuo-spatial memory seems to respond favourably to once-only stimulation by nicotine. These results are supported both by the improvement that nicotine brought about in the signal-to-noise ratio in a P50 sensory grating paradigm and by the neurobiological findings. However, the effect of chronic nicotinergeric stimulation is less clear.

**CONCLUSION** There is some evidence that nicotine does have a mild but acute cognition-enhancing effect in patients with schizophrenia. However, nicotine is not suitable for clinical use, because it can have side effects and lead to addiction and desensitisation of the nicotine receptor. Nevertheless, nicotine receptor agonists do have the potential to enhance and stimulate cognition.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)6, 415-425]

**KEY WORDS** cognitive symptoms, nicotine, schizophrenia