

Dopamine en serotonine bij schizofrenie

René S. Kahn en Herman G.M. Westenberg

Gepubliceerd in 1994, no. 10

Samenvatting

Oorspronkelijk is gepostuleerd dat schizofrenie een gevolg zou zijn van verhoogde activiteit van het dopaminesysteem in de basale ganglia. Deze hypothese was voornamelijk gebaseerd op het werkingsmechanisme van neuroleptica, en het gegeven dat dopamine agonisten psychosen konden verergeren bij schizofrene patiënten. De laatste jaren is echter gebleken dat deze hypothese te eenvoudig is. Er lijkt eerder sprake te zijn van verminderde dopaminerge activiteit in het prefrontale corticale gebied en toegenomen dopaminerge activiteit in het mesocorticale gebied. Daarnaast lijkt de rol van een andere neurotransmitter, serotonine (5-HT), belangrijk te zijn bij de pathogenese van schizofrenie. Deze aanwijzingen zijn voornamelijk gebaseerd op die van belastingsstudies en het werkingsmechanisme van atypische neuroleptica. Het is echter onwaarschijnlijk dat er sprake is van òf dopaminerge òf serotonerge stoornissen bij verschillende schizofrene patiënten. Waarschijnlijker is dat er stoornissen bestaan in de interactie tussen deze twee verschillende systemen. Deze laatste veronderstelling is van groot belang voor het ontwikkelen van nieuwe neuroleptica. Inderdaad blijken middelen die zowel dopamine als serotonine receptoren blokkeren minder bijwerkingen te veroorzaken en een groter effect te sorteren op de negatieve symptomen. Dat dergelijke antipsychoptica tot een doorbraak zullen leiden in de behandeling van schizofrene patiënten lijkt waarschijnlijk.

Inleiding

De dopamine (DA) hypothese van schizofrenie, die postuleert dat schizofrenie gekenmerkt wordt door toegenomen dopamine functie (Matthyse, 1973), is de meest invloedrijke hypothese omtrent de pathogenese van schizofrenie. Deze hypothese is kortgeleden herzien gebaseerd op het besef dat de kernsymptomen van schizofrenie mogelijk niet de positieve (psychotische) symptomen zijn, maar eerder de negatieve symptomen en de cognitieve dysfuncties die gevonden worden bij schizofrene patiënten. (Davis e.a., 1991).

Ondanks deze herziening is het in toenemende mate duidelijk geworden dat dysfunctie van andere monoaminerge systemen mogelijk even belangrijk is in de pathofysiologie van schizofrenie. In het bijzonder krijgt de rol van serotonine (5hydroxytryptamine, 5HT) aandacht. De bevinding dat clozapine, klinisch effectiever dan conventionele neuroleptica (Kane e.a., 1988), een zwakke DA antagonist is, maar een sterke 5HT (Canton e.a., 1990) en 5HT agonist (Meltzer, 1989) heeft met name 5HT-verwant onderzoek bij schizofrenie gestimuleerd.

Hoewel deze gegevens een mogelijke rol voor 5HT en DA bij de symptomen van schizofrenie suggereren, zou het al te eenvoudig zijn om aan te nemen dat de pathologie van schizofrenie of dopaminerg of serotonerg van aard is. Een meer plausibele hypothese is dat ontregeling van beide neurotransmittersystemen of een abnormale relatie hiertussen een rol bij schizofrenie speelt (vanzelfsprekend sluit dit niet een rol voor andere neurotransmitters zoals noradrenaline, gamma-aminoboterzuur en glutamaat uit). Een mogelijkheid zou zijn dat bij sommige schizofrene patiënten DA dysfunctie overheerst, terwijl bij anderen serotonine functie voornamelijk abnormaal is. Echter, het is waarschijnlijker dat als serotonine een rol speelt bij schizofrenie, zowel DA als 5HT dysfunctionerend zijn in dezelfde schizofrene patiënt. Het is inderdaad bijna niet mogelijk om de DA en 5HT systemen volkomen los van elkaar te bezien. Beide zijn anatomisch nauw met elkaar verbonden (zie Törk, 1990) en in functie sterk interactief (zie Kelland e.a., 1990). Daarom kan 5HT dysfunctie bij schizofrenie niet los worden gezien van de mogelijke rol van DA. Dit hoofdstuk zal de betrokkenheid van DA en 5HT bij schizofrenie beschouwen alsook de mogelijkheid dat (ontwrichtingen in) hun wisselwerkingen van belang zijn voor de pathofysiologie van schizofrenie.

Dopamine bij schizofrenie

Anatomie

Anatomisch bestaat het dopamine systeem uit een aantal subsystemen. Het nigrostriale systeem, dat van de substantia nigra naar het neostriatum (d.i. putamen en caudate nucleus) projecteert; het mesolimbische systeem dat met zijn celkernen is gelegen in het ventrale tegmentale gebied (VTG) van de thalamus en in de substantia nigra en dat projecteert naar de nucleus accumbens, tuberculum olfactorium en amygdala; en het mesocorticale systeem, dat zijn cellen voornamelijk in de VTG heeft liggen en naar de prefrontale cortex, de n. accumbens, septum en de tuberculum olfactorium projecteert (Bannon & Roth, 1983; Swanson, 1982).

Dopamine receptoren kunnen worden onderverdeeld in verschillende subklassen; D en D receptoren die zijn gekoppeld aan adenylate cyclase en die matig tot slecht binden aan [3H]spiperone. Ze zijn gelokaliseerd in de cortex van de mens (Boyar & Altar, 1987; Farde e.a., 1987). D receptoren zijn negatief gekoppeld aan adenylate cyclase, vertonen een hoge bindingsverwantschap tot [3H]spiperone (Kebabian & Calne, 1979), zijn sterk vertegenwoordigd in de striatale en limbische structuren bij de mens en zijn mogelijk in mindere mate aanwezig in de cortex (Farde e.a., 1987; DeKeyser e.a., 1985; Bunzow e.a., 1988; Selbie e.a., 1989; Robakis e.a., 1990; Grandy e.a., 1989; Todd e.a., 1989; Dal Toso e.a., 1989). De D receptor, beperkt tot limbische gebieden, lijkt niet op D of D systemen, noch in structuur noch in aminozuur volgorde (Sokoloff e.a., 1990). Tenslotte lijkt de D receptor vooral interessant omdat clozapine er sterk aan bindt (Van Tol e.a., 1991).

Centrale metingen van dopaminefunctie

Post-mortem studies

Over het algemeen is gevonden dat D, maar niet D, receptoren zijn toegenomen in het striatum van schizofrenen (Crow e.a., 1978; Seeman e.a., 1987; Cross e.a., 1981; Mita e.a., 1986; Hess e.a., 1987; Toru e.a., 1988). Hoewel dit het resultaat zou kunnen zijn van voorafgaande behandeling met neuroleptica, tonen de meeste studies aan dat striatale D2 receptoren tevens waren toegenomen bij patiënten die nooit eerder met neuroleptica waren behandeld of die geen neuroleptica hadden gebruikt gedurende tenminste 1 jaar voorafgaande aan de studie. Bovendien blijkt dat wanneer hersenen worden onderzocht van patiënten met de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Huntington die eerder werden behandeld met DA antagonisten, de striatale dopamine receptoren bij deze patiënten slechts met 25% toegenomen waren in vergelijking tot de meer dan 100% toename die gevonden wordt bij schizofrene patiënten (Seeman e.a., 1987). Dit suggereert dat neuroleptica slechts voor een deel van de

toename in D receptor-aantallen die bij schizofrenie gezien worden, verantwoordelijk zijn. Een andere studie vond toegenomen D, maar verminderde D receptor dichtheid in de nuclei caudati van schizofrene patiënten in vergelijking met normale hersenen (Hess e.a., 1987). Concluderend, suggereren de ter beschikking staande gegevens dat D (maar niet D) receptor dichtheid is toegenomen in schizofrenie.

Positron emissie tomografie studies

Studies gebruikmakend van positron emissie tomografie (PET) hebben zich gericht op de D2 receptor. Dergelijke studies hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Gebruikmakend van [11C]methylspiperone als D2 ligand werden toegenomen D receptor aantallen gevonden bij 10 schizofrene patiënten die nooit eerder met neuroleptica waren behandeld (Wong e.a., 1986). Echter, wanneer [11C]raclopride wordt gebruikt als D2 ligand, blijkt de D receptor dichtheid niet verschillend bij schizofrene patiënten die nooit eerder met neuroleptica waren behandeld in vergelijking met normale controles (Farde e.a., 1987; 1990). Tenslotte werden bij het gebruik van [76Br]bromospiperone als ligand bij 12 schizofrene patiënten (die of nooit eerder met neuroleptica waren behandeld of tenminste 1 jaar neuroleptica-vrij waren) in vergelijking met 12 controles geen groepsverschillen in DA2 receptor dichtheid gevonden (Martinot e.a., 1989). Wel bleek dat de DA2 receptor dichtheid in het striatum hoger was in de meer acuut zieke patiënten dan in de meer chronisch zieke patiënten. Deze gegevens suggereren dat DA2 receptor dichtheid bij schizofrene patiënten mogelijk toestands-afhankelijk is. Daarnaast is een deel van deze tegenstrijdige gegevens wellicht te verklaren door de gebruikte liganden. Zo bindt methylspiperone, maar niet raclopride, naast DA receptoren eveneens sterk aan 5HT2 receptoren. Bovendien varieerden de methoden waarmee PET werd geanalyseerd.

Perifere metingen van dopaminefunctie

Liquor studies

Een groot aantal studies die de belangrijkste metabooliet van dopamine, homovanillic acid (HVA), in de liquor cerebrospinalis van schizofrene patiënten hebben gemeten, hebben geen verschillen gevonden tussen patiënten en gezonde controles (voor overzicht zie Widerlov, 1988). Wel is gevonden dat het vermogen tot activeren van de prefrontale cortex tijdens cognitieve taken die de activiteit in dat gebied stimuleren, negatief is gecorreleerd met HVA concentraties in de liquor bij schizofrene patiënten (Weinberger e.a., 1988). Dit suggereert dat het vermogen tot activeren van de prefrontale cortex afhankelijk is van dopaminerge activiteit in dat gebied. De prefrontale corticale hypofunctionaliteit die bij schizofrene patiënten gevonden is (Weinberger e.a., 1986; 1988; Andreasen e.a., 1992), zou dan ook een gevolg kunnen zijn van afgenomen prefrontale corticale dopamine activiteit. Dit wordt verder aannemelijk gemaakt door een studie die vindt dat toediening van verschillende DA agonisten de activiteit in de frontale cortex doen toenemen terwijl tegelijkertijd de cognitieve prestaties bij deze patiënten verbeteren (Daniel e.a., 1989, 1990).

De frontale cortex lijkt van belang voor een van de kernsymptomen van schizofrene patiënten, namelijk het negatieve symptomen complex (i.e. verlies aan initiatief, gebrekkige sociale interacties). Zo vertonen patiënten met laesies in de frontale cortex verschijnselen die opvallende gelijkenis vertonen met de negatieve symptomen van schizofrene patiënten (Mesulam 1986; Goldman-Rakic 1987; Fuster 1989). Inderdaad bleek uit een studie dat afgenomen metabolisme in de prefrontale cortex (middels PET gemeten) gerelateerd was aan de aanwezigheid van negatieve symptomen bij schizofrene patiënten (Wolkin e.a., 1992). Dat deze negatieve symptomen en de daarmee verband houdende hypofunctie van de frontale cortex op hun beurt mogelijk verband houden met verminderde dopamine functie in de frontale cortex blijkt uit de voornoemde studies die een verband aantoonen

tussen HVA concentraties in de liquor en activiteit in de frontale cortex (Weinberger e.a., 1988) en de toename van deze activiteit na toediening van DA agonisten (Daniel e.a., 1989, 1990). Tenslotte lijkt behandeling met DA agonisten ook direct de negatieve symptomen van schizofrene patiënten te verbeteren: de DA heropname remmer, mazindol (2 mg/day), verbeterde negatieve symptomen in vergelijking tot placebo (Krystal e.a., 1992).

Plasmastudies

HVA gemeten in plasma (pHVA) lijkt in het algemeen een goede, hoewel indirecte, maat voor de activiteit van centrale DA neuronen bij mensen (zie Kahn & Davidson, 1993d). Wanneer pHVA voorafgaand aan en gedurende behandeling met neuroleptica wordt gemeten, zijn de resultaten zeer consistent: alle acht studies vonden dat behandeling met neuroleptica pHVA verlaagt en de meeste studies vonden dat deze vermindering positief gerelateerd was met behandelingsrespons, d.w.z. des te groter de afname in pHVA, des te groter de afname in psychopathologie (Pickar e.a., 1986, 1992; Bowers e.a., 1987; Sharma e.a., 1989; Chang e.a., 1990; Davidson e.a., 1991) Echter, wanneer pHVA wordt gemeten tijdens een medicatievrije periode bij schizofrene patiënten, blijken de resultaten minder eenduidig: sommige studies vinden een relatie tussen pHVA concentraties en de ernst van de psychopathologie, andere studies echter vinden deze samenhang niet (Davis e.a. 1985; Davidson & Davis 1988; Pickar e.a., 1986; Van Putten e.a., 1989; Kirch et al, 1988; Sharma e.a., 1989; Markianos e.a., 1992). Samenvattend, zijn de resultaten van studies die pHVA meten als verandering in DA functie opmerkelijk uniform. Dit zou het gevolg kunnen zijn van de relatieve grote veranderingen in HVA productie wanneer DA activiteit wordt veranderd, zoals ten gevolge van behandeling met neuroleptica (zie Kahn & Davidson, 1993d).

Conclusies

Resultaten van post-mortem studies wijzen op toegenomen D2 receptor dichtheid in de subcorticale gebieden van schizofrene patiënten. In- vivo imaging (PET) gegevens zijn echter minder consistent. Liquorstudies suggereren dat afgenomen DA activiteit aanwezig zou kunnen zijn in het bijzonder bij patiënten met verminderde functie van de prefrontale cortex. Behandeling met neuroleptica leidt tot een consistente daling in pHVA, een effect dat positief gerelateerd is aan behandelingssucces. Dit suggereert dat neuroleptica effectief zijn vanwege het reduceren van DA functie.

Serotonine bij schizofrenie

Anatomie

Het 5-HT systeem in de hersenen vertoont een grote mate van diversiteit en complexiteit. Dit geldt in het bijzonder de grote verscheidenheid aan receptoren en intracellulaire processen. Daarnaast bestaan er aanwijzingen voor twee parallelle systemen met grotendeels overlappende projectie gebieden. De cellichamen van de 5-HT bevattende neuronale systemen bevinden zich hoofdzakelijk in de hersenstam. De twee ascenderende 5-HT systemen ontspringen vooral in de mediane en dorsale raphe kernen. Van hieruit worden grote delen van de hersenen geïnnerveerd. Belangrijke projectiegebieden zijn: de cortex, hypothalamus, hippocampus, amygdala, septum, nucleus caudatus, substantia nigra en het ventrale tegmentum (Azmitia & Segal, 1978).

Er zijn inmiddels een groot aantal verschillende 5-HT receptoren geïdentificeerd en gelokaliseerd.

Deze 5-HT receptoren kunnen worden onderverdeeld in een zevental hoofdklassen of receptorfamilies, die worden aangeduid als 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ en 5-HT₇. Binnen deze hoofdklassen worden soms nog weer onderverdelingen aangebracht.

Centrale metingen van serotonine functie

Post-mortem studies

Post-mortem studies bij schizofrenie leveren enige aanwijzing op voor een rol van 5HT in schizofrenie. Verschillende studies vinden verminderde 5HT receptor gevoeligheid in de frontale cortex van schizofrene patiënten (Bennett e.a., 1979, Mita e.a., 1986, Kleinman e.a., 1991), alhoewel anderen normale 5HT receptor affiniteit vonden (Whitaker e.a., 1981; Reynolds e.a., 1983). Deze discrepantie zou gelegen kunnen zijn in verschillen in de gebruikte liganden, bestudeerde hersengebieden en de geringe aantallen patiënten. In de temporale cortex en hippocampus lijkt de 5HT receptor affiniteit toegenomen te zijn (Joyce e.a., 1993). Van 5HT receptoren werd gevonden dat deze waren toegenomen in de prefrontale en temporale cortex, maar niet in andere hersengebieden (Hashimoto e.a., 1991; Joyce e.a., 1993). Deze bevindingen blijken geen verband te houden met voorafgaand gebruik van medicatie (Hashimoto e.a., 1991; Joyce e.a., 1993).

Perifere metingen van serotonine functie

Liquor studies

Vergelijking van de metaboliëten van serotonine (5-hydroxyindoleacetic acid, 5HIAA) in de liquor cerebrospinalis tussen schizofrene patiënten en controles heeft geen groepsverschillen opgeleverd (voor overzicht zie Bleich e.a., 1988). Verschillende studies hebben echter aangetoond dat 5HIAA concentraties in de liquor in verband gebracht zouden kunnen worden met specifieke eigenschappen van schizofrene patiënten. Zo werd gevonden dat 5HIAA was toegenomen bij schizofrene patiënten met een familiegeschiedenis voor schizofrenie (Sedvall & Wode, 1980). Anderen vonden dat CSF 5HIAA concentraties gerelateerd zijn aan bepaalde schizofrene symptomen, zoals bewegingstoornissen en wanen (King e.a., 1985). Tenslotte vonden verscheidene studies dat 5HIAA was gecorreleerd met de mate van hersenatrofie (zie Bleich e.a., 1988). Of de laatste bevinding het gevolg is van een verdunningseffect (d.i. meer atrofie leidt tot relatief meer CSF) is vooralsnog niet duidelijk.

Belastingstudies

Introductie

Terwijl bepaling van metaboliëten in de liquor cerebrospinalis informatie verschaft over het metabolisme van 5HT, kan het belasting paradigma gebruikt worden om 5HT receptor functie te beoordelen. Dit paradigma is gebaseerd op farmacologische stimulatie van centrale 5HT receptoren waarna een functie die onder serotonerge controle staat (zoals ACTH-, cortisol-, of prolactine afgifte, en lichaamstemperatuur) gemeten wordt (Murphy e.a., 1986; van Praag e.a., 1987). De meeste studies die 5HT functie bij schizofrenie bestudeerd hebben, maakten gebruik van m-chlorophenylpiperazine (MCPP). MCPP is een directe 5HT receptor agonist die gemakkelijk de bloed-hersenen barrière passeert. Het bindt sterk aan alle 5HT receptoren, maar het sterkst aan 5HT receptoren (zie Kahn & Wetzler, 1991, voor een overzicht).

Vergelijkingsstudies tussen patiënten en controles - Verschillende studies hebben de effecten van MCPP vergeleken bij schizofrene patiënten en gezonde controles. Beide studies die oraal toegediende MCPP gebruiken vinden aanwijzingen voor afgenomen 5HT receptor functie, i.e. verminderde hormonale afgifte (Iqbal e.a., 1991) en afgenomen temperatuurtoename (Kahn e.a., 1992) bij de patiënten in vergelijking tot gezonde proefpersonen. Verminderde 5HT receptor functie bij schizofrene patiënten wordt verder gesuggereerd door een verminderde temperatuur toename op de 5HT agonist, MK212, in 23 schizofrene patiënten in vergelijking met 22 gezonde personen (Lee e.a., 1992) en door

een verminderde prolactine afgifte in respons op belasting met een andere 5HT agonist, i.e. fenfluramine (Lerer e.a., 1988). Wanneer MCPP intraveneus wordt toegediend, worden echter geen aanwijzingen gevonden voor verminderde 5HT functie bij schizofrene patiënten (Krystal e.a., 1993). Samengevat, responses op verschillende 5HT agonisten, hoewel niet consistent, suggereren verminderde 5HT receptor functie bij schizofrene patiënten.

Studies met betrekking tot behandeling - Het toedienen van 5HT agonisten in belastingstudies is ook gebruikt om het effect van typische en atypische neuroleptica op 5HT receptor functie te bestuderen. In een studie bij 10 schizofrene patiënten werd gevonden dat een behandeling van 5 weken met clozapine (400-600 mg/dag), maar niet een even lange behandeling met haloperidol (20 mg/dag), de MCPP-geïnduceerde ACTH en prolactine afgifte blokkeerde (Kahn e.a., 1993c, 1994). Dit suggereert dat clozapine in tegenstelling tot haloperidol een 5HT antagonist is. Dit is in overeenstemming met de hoge affiniteit van clozapine voor de 5HT receptor (en de veel lagere affiniteit van haloperidol voor die receptor) (Canton e.a., 1990; Leysen e.a. 1993).

Voorspelling van behandelingsresultaat - De hypothese is gepostuleerd dat clozapine's unieke klinische superioriteit een gevolg is van zijn eigenschap om 5HT receptoren te blokkeren (Meltzer, 1989). Als clozapine effectief zou zijn vanwege het blokkeren van 5HT receptoren, dan zou men kunnen verwachten dat 5HT receptorfunctie toegenomen is bij die patiënten die goed reageren op clozapine in vergelijking met patiënten geen baat hebben bij deze behandeling. Deze hypothese werd getoetst door gebruik te maken van MCPP in een belastingtest bij 19 schizofrene patiënten (Kahn e.a., 1993b). MCPP (0.35 mg/kg p.o.) werd toegediend in een placebo-gecontroleerde opzet na een drie weken durende medicatievrije periode. ACTH, prolactine, lichaamstemperatuur, gedrag en MCPP bloedspiegels werden gemeten. Vervolgens werden patiënten behandeld met haloperidol (20 mg/dag) en werden de patiënten die hierop niet verbeterden, behandeld met clozapine gedurende 5 weken (400-600 mg/dag). De ACTH responses op MCPP waren significant hoger in de acht patiënten die verbeterden op clozapine dan in de elf die niet op clozapine verbeterden. Bovendien was de mate van verbetering op clozapine, in het bijzonder de verbetering in psychotische symptomen, sterk gecorreleerd met de grootte van de door MCPP geïnduceerde ACTH afgifte. Andere MCPP-geïnduceerde responses waren niet verschillend voor beide groepen (Kahn e.a., 1993b). Deze bevindingen suggereren dat 5HT receptor functie verhoogd zou kunnen zijn bij patiënten die baat hebben bij behandeling met clozapine.

Conclusies

Post mortem- en 5HT belastingstudies suggereren de aanwezigheid van zowel verminderde als toegenomen gevoeligheid van 5HT, in het bijzonder 5HT₂ receptoren bij schizofrene patiënten.

Dopamine en serotonine interacties

Anatomie en fysiologie

Zoals aangegeven, lijkt het onwaarschijnlijk dat de pathofysiologie van schizofrenie of dopaminerg of serotonerg van aard is. Verscheidene auteurs hebben gesuggereerd dat de wisselwerking tussen monoaminerge systemen in het algemeen (Gelernter & van Kammen 1988) en 5HT en DA systemen in het bijzonder (Meltzer, 1989), eerder dan abnormaliteiten in elk systeem afzonderlijk een rol spelen in de pathofysiologie van schizofrenie. Het is inderdaad bijna onmogelijk de DA en 5HT systemen separaat te beschouwen. Beide zijn sterk gekoppeld, anatomisch (Dray e.a., 1976; Fibiger & Miller, 1987; Priestley e.a., 1981; Ternaux e.a., 1977; Bobillier e.a., 1976; Reubi e.a., 1978; Beart & McDonald, 1982; Hetey & Drescher, 1986) en functioneel gezien, waarbij 5HT een inhiberende invloed uitoefent op DA functie (Jenner e.a., 1983; Kelland e.a., 1990; Korsgaard e.a., 1985; Goldstein e.a., 1987; Jones e.a., 1980). Inderdaad worden in de liquor cerebrospinalis bij de mens zeer sterke

correlaties tussen de DA en 5HT metaboliëten, HVA en 5HIAA, respectievelijk, gevonden (zie Agren e.a., 1986), die niet het gevolg zijn van een gemeenschappelijk transport mechanisme (Jibson e.a., 1990).

DA-5HT interacties als een doelwit voor neuroleptica

Als het onderlinge verband tussen DA en 5HT systemen inderdaad een rol speelt bij de symptomen van schizofrenie, zou het zin hebben om de activiteit van beide systemen te wijzigen en/of hun wisselwerking te veranderen in plaats van òf DA òf 5HT activiteit te veranderen. Of dit inderdaad het geval is, kan worden onderzocht door meting van concentraties van DA en 5HT metaboliëten in de liquor cerebrospinalis voorafgaand aan en volgend op behandeling met neuroleptica. Kortgeleden onderzochten wij het effect van een vijf weken durende behandeling met haloperidol (20 mg/dag) op HVA en 5HIAA concentraties, en de verhouding tussen deze twee metaboliëten (HVA/5HIAA) in de liquor van 19 chronisch schizofrene patiënten (Kahn e.a., 1993c). Behandeling met haloperidol leidde tot een sterke stijging in HVA concentraties in de verhouding tot 5HIAA concentraties. De toename in HVA stond niet in verband met symptomatische verbetering, terwijl de toename in de HVA/5HIAA ratio in belangrijke mate gerelateerd was aan de afname in symptomatologie op haloperidol. Deze bevinding suggereert dat het de toename in HVA in verhouding tot 5HIAA is en niet de absolute toename in HVA, die in verband staat met symptomatische verbetering. Dit, op zijn beurt, suggereert dat veranderingen in dopamine functie in verhouding tot serotonine functie, niet veranderingen in dopamine functie op zich, gerelateerd is aan het therapeutische effect van haloperidol.

5HT2 en 5HT3 antagonisten

Het is reeds lang bekend dat 5HT antagonisten, zoals methysergide, de cataleptische effecten verminderen van haloperidol (Balsara e.a., 1979), terwijl de door haloperidol geïnduceerde dystonie bij apen kan worden verminderd door 5HT antagonisten, zoals cyproheptadine en mianserine (Korsgaard e.a., 1985). Deze studies suggereren dat blokkade van 5HT receptoren extrapyramidale bijwerkingen (EPB) veroorzaakt door DA antagonisten, reduceren. Zo blijkt inderdaad dat ritanserine, een selectieve 5HT antagonist EPB verminderde wanneer het werd toegevoegd aan neuroleptica in een open (Bersani e.a., 1986) en in verscheidene placebo-gecontroleerde dubbelblinde studies (Ceulemans et al, 1985; Gelders e.a., 1986). Dat blokkade van 5HT2 receptoren EPB veroorzaakt door DA antagonisten vermindert, zou het resultaat kunnen zijn van hun effect op DA neuronen in het striatum. Inderdaad blijkt de gemengde 5HT2/DA2 antagonist, risperidone, een effectief antipsychoticum te zijn met minimale EPB inductie (Marder & Meibach, 1994). Hoewel meer speculatief, wordt eveneens gesuggereerd dat blokkade van 5HT2a (Meltzer, 1989) of 5HT2c (Kahn e.a., 1993a, 1993b) receptoren gedeeltelijk verantwoordelijk is voor de grotere klinische werkzaamheid van clozapine.

Een ander interessante verwantschap is die tussen 5HT3 systemen en DA functie. 5HT antagonisten, hoewel ze de basale DA activiteit niet veranderen, verminderen de toename in DA afgifte die een gevolg is van stress (Hagan e.a., 1993; Palfreyman e.a., 1993). Dit zou belangrijke implicaties kunnen hebben voor de behandeling van schizofrenie en schizofrenie-spectrum stoornissen (zoals schizoïde en schizotypische persoonlijkheidsstoornissen).

Conclusie

De oorspronkelijke hypothese dat neuroleptica effectief zijn via het blokkeren van D2 receptoren in het striatum is nog steeds valide. Aanwijzingen hiervoor zijn zelfs sterker geworden door studies die HVA in plasma bepalen (althoewel blokkade bij D3 en D4 receptoren mogelijk ook meespeelt). Dat afgenomen DA activiteit, in het bijzonder in de prefrontale cortex in verband gebracht zou kunnen worden met de negatieve symptomen van schizofrenie wordt in toenemende mate geaccepteerd. Daarom zou zowel toegenomen als afgenomen DA activiteit bij schizofrene patiënten, zij het in

verschillende locaties in de hersenen, aanwezig kunnen zijn.

De, nog voorlopige, aanwijzingen dat 5HT een rol bij schizofrenie speelt, worden ontleend aan perifere belastingstudies, die in het algemeen wijzen op verminderde 5HT receptor functie bij schizofrene patiënten. Interessant is evenwel dat er een subgroep van schizofrene patiënten lijkt te bestaan met relatief toegenomen 5HT receptor functie: dit lijken de patiënten te zijn die baat hebben bij behandeling met clozapine.

Tenslotte lijken verstoringen in de interactie tussen 5HT-DA systemen een intrigerend en veelbelovend gebied voor schizofrenie onderzoek. Vele dierstudies tonen het belang aan van de onderlinge verbanden tussen 5HT en DA systemen. Voorlopige humane studies suggereren dat neuroleptica effectief zouden kunnen zijn via het veranderen van de interacties tussen beide systemen. Onderzoek naar de verbanden tussen 5HT en DA systemen lijkt veelbelovend voor het ontwikkelen van nieuwe antipsychotica en voor het verbeteren van de behandeling van de schizofrene patiënt.

Kernpublicaties

(een volledige literatuurlijst is op aanvraag bij de auteurs verkrijgbaar)

Bleich A, Brown S, Kahn RS, van Praag HM: The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1988; 14: 297-315.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine and schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 1474-1486.

Kahn RS; Davidson M.; Knott P.; Stern RG; Apter SA; Davis, KL: Effect of neuroleptic medication on cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in schizophrenia: serotonin-dopamine interactions as a target for treatment, *Archives of General Psychiatry*, 1993c; 50: 599-605.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Archives of General Psychiatry* 1988; 45: 789-796.

Leysen JE, Janssen PMF, Schotte A, Luyten WHML, Megens AAHP: Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT₂ receptors. *Psychopharmacology*, 1993; 112: 40-54.

Summary: Dopamine and serotonin in schizophrenia

The original dopamine hypothesis stated that schizophrenia is the result of increased activity of dopamine in the basal ganglia. This hypothesis was based on the mode of action of neuroleptics and the finding that dopamine agonists worsened psychotic symptoms in schizophrenic patients. Recent evidence suggests the role of dopamine in schizophrenia to be more complicated: it appears to be decreased in the prefrontal cortical areas and increased in the mesocortical pathways. Moreover, it has become evident that serotonergic systems may be important in schizophrenia as well. This has been based on challenge studies and the mode of action of a typical neuroleptics. However, it is unlikely that schizophrenia is either serotonergic or dopaminergic in nature. It is more likely that there is a dysfunction in the interaction between these two neurotransmitter systems. If so, this would be quite important for the development of new

neuroleptics. Drugs that would block dopamine and serotonin systems may induce less side effects and be more effective in reducing negative symptoms. Indeed, it appears likely that such compounds will radically change the treatment of schizophrenic patients.

De auteurs zijn werkzaam als hoogleraar psychiatrie resp. klinisch farmacoloog bij de divisie Psychiatrie van de Universiteit Utrecht. Correspondentieadres eerste auteur: Academisch Ziekenhuis, divisie Psychiatrie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.