

Beeldvorming van fysiologische processen bij schizofrenie: PET en SPECT

J. W. Louwerens

Gepubliceerd in 1994, no. 10

Samenvatting

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming van fysiologische processen bij schizofrenie door middel van emissie tomografische technieken. De techniek en de mogelijkheden van deze vormen van "neuroimaging" wordt beknopt besproken. Met behulp van "single photon emission computed tomography" (SPECT) en "positron emission tomography" (PET) zijn t.a.v. de pathogenese van schizofrenie twee concepten in het bijzonder onderzocht, nl. of de prefrontale cerebrale cortex hypoactief is ten opzichte van andere hersengebieden en of schizofrenie gekenmerkt wordt door een overschot aan cerebrale dopamine receptoren. Wat betreft de "hypofrontaliteit" blijkt, dat met name onder specifieke cognitieve taakbelasting de prefrontale cortex bij patiënten met schizofrenie minder goed geactiveerd lijkt te kunnen worden dan bij gezonde mensen. Dit verschil kan in rust niet consistent aangetoond worden. De dichtheid van de dopamine receptoren bij patiënten zonder medicatie staat nog steeds ter discussie hoewel er weinig evidentie voor abnormale receptor dichtheden is. Veel onderzoek is verricht naar de mate waarin verschillende antipsychotica aan dopamine- (D- en D-) en serotonine-(5HT-)receptoren binden. Dit onderzoek heeft een geheel nieuw licht op het werkingsmechanisme van deze farmaca en de dopamine-hypothese geworpen.

Inleiding

De tegenwoordig algemeen veronderstelde biologische basis van schizofrenie is experimenteel zwak onderbouwd. Het meeste onderzoek is gericht op de hersenen en levert moeilijk interpreteerbare, vaak sterk variërende gegevens op. Dergelijk hersenonderzoek bij de mens heeft het karakter van het onderzoek naar de inhoud van een gesloten "black-box". Tot voor kort kon slechts m.b.v. indirecte benaderingen informatie worden verkregen over fysiologische en biochemische processen. Veel klinische literatuur is gebaseerd op metingen van hormonen en metabolieten in de urine, het bloed of de liquor cerebrospinalis. Meer conventionele technieken om ons een beeld te vormen van de levende hersenen zijn gebaseerd op "droge" fysiologische methoden, zoals electro- en pneumo-encefalografische en arteriografische afbeeldingen en in beperkte mate algemene radiologische methoden. Met deze methoden is men erin geslaagd om neurologische cerebrale pathologie in vivo te karakteriseren en te diagnosticeren; slechts zelden kon met deze benaderingen psychiatrische pathologie met cerebrale pathologie in verband worden gebracht. Belangrijke psychiatrische ziektebeelden als schizofrenie of andere psychotische toestandsbeelden kunnen niet echt gerelateerd worden aan morfologische hersenpathologie, hoewel er regelmatig hypothesen hieromtrent opduiken. De toepassing van de computer als hulpmiddel om veel informatie te kunnen verwerken en de ontwikkeling van nieuwe algoritmische methodieken stellen de klinikus en de hersenonderzoeker in staat andere benaderingen te volgen, waardoor twee of drie dimensionale

afbeeldingen van hersenstructuren routine is geworden.

De ontdekking van "computerized tomography" heeft het hersenonderzoek een zeer belangrijke nieuwe impuls, een extra dimensie, gegeven. Deze techniek, waarbij d.m.v. meervoudige projecties door de computer doorsnedes van de hersenen worden gereconstrueerd op een beeldscherm (tomografie), werd voor de klinische praktijk het eerst geïntroduceerd voor röntgen-opnames (CT-scanning); later volgde de NMR of MRI (magnetic resonance imaging), gebaseerd op de magnetische eigenschappen van bepaalde atoomkernen. Hieraan verwante en gedeeltelijk erop geïnspireerde technieken zijn de cerebrale elektro encephalografische tomografie (CER, ook wel bekend als BEAM, Brain Mapping), waarmee een meer-dimensioneel beeld wordt verkregen van de elektro-encephalografisch gemeten activiteit. Recent heeft een nieuwe loot aan de boom der tomografie het licht gezien, nl. behaviour imaging, waarmee getracht wordt de met neuropsychologische onderzoek verkregen informatie over gedragsdefecten meer- (twee- of drie-) dimensioneel te lokaliseren in de cerebrale cortex en te relateren aan klinische -vnl. neurologische- pathologie. Aldus vergeleek men de met CT en behaviour imaging verkregen lokalisaties, volgens de auteurs van een artikel hierover (Gur en Pearlson, 1993), niet zonder succes. In dit overzicht zullen we ons richten op twee tomografische technieken, nl. de enkelvoudige foton emissie tomografie (single photon emission computed tomography, SPECT) en de positron emissie tomografie (positron emission tomography, PET) en de betekenis van deze onderzoeksmethodes voor het onderzoek bij schizofrenie.

In tegenstelling tot de klassieke afbeeldingstechnieken, waarbij het te onderzoeken orgaan direct wordt afgebeeld, als op een gewone foto, zijn CT-afbeeldings technieken altijd reconstructie technieken: met behulp van mathematische transformatie (algoritmen) wordt een drie-dimensionaal beeld verkregen door reconstructie van dwarsdoorsneden op verschillende hoogtes (bv. opeenvolgende "plakken" (coupes) met telkens een dikte van bv. 5 mm). Deze reconstructie technieken vereisen niet alleen de toepassing van ingewikkelde berekeningstechnieken, die praktisch slechts met computers kunnen worden uitgevoerd, maar ook modellering, waarbij aannames over eigenschappen van het te onderzoeken object (hier dus de hersenen) en de gebruikte merkerstoffen (tracers of ook wel liganden: verbindingen die een beoogd fysiologisch proces ondergaan) moeten worden gemaakt. In een enkel geval zullen methodologische aspecten worden behandeld; de fysische en mathematische principes van het computer ondersteund tomografisch onderzoek komt hier niet aan de orde. Sedvall (1989) schreef een goede inleiding over principes en toepassingen van tomografische technieken.

SPECT

De techniek.

SPECT is net als PET gebaseerd op het gebruik van radioactieve tracers die zich in een beoogd fysiologisch, vaak een biochemisch proces, niet of voorspelbaar onderscheiden van de lichaamseigen verbindingen. Het verschil met de reeds lang bekende scintigrafische technieken is vooral gelegen in de toepassing van de CT-reconstructietechnieken, waardoor het mogelijk werd de ruimtelijke verdeling van de radioactiviteit vast te stellen. Ook geeft SPECT betere mogelijkheden om de gegevens te kwantificeren en biedt een hoger contrast van de opnames. Echter absolute hoeveelheden radioactiviteit per volume-eenheid (per voxel of per plak per pixel) zijn niet goed te verkrijgen, en vrijwel alle studies in de psychiatrie zijn gebaseerd op relatieve verdelingen van radioactiviteit. In dit opzicht onderscheidt PET zich gunstig ten opzichte van SPECT.

Bij SPECT worden de projecties van gamma-straling, vanuit het lichaam, opgevangen via een collimator door een of meer gamma-camera's. Globaal beschouwd is een collimator een dik loden filter, dat geperforeerd is om de straling beperkt door te laten. Het filter absorbeert alle stralen (gamma-kwanten), behalve die gammakwanten die net door een perforatie heen schieten. Omdat het

filter veel dikker is dan de doorsnede van de perforaties zijn de gammakwanten vrijwel uitsluitend afkomstig vanuit een emitterend isotoop in het verlengde van de as van de -in de regel cilindrisch gevormde- perforatie. De computer verwerkt de registraties van de gedetekteerde straling vanuit een bepaalde richting. Een ruimtelijke reconstructie is mogelijk door de gamma-camera telkens in een andere positie t.o.v. het lichaam te brengen. Nadat opnames vanuit alle hoeken zijn gemaakt, reconstrueert de computer dwarsdoorsneden door het lichaam (tomogrammen) in het vlak van de cirkel, waarlangs de camera rond het lichaam bewoog. Het ruimtelijk oplossend vermogen van de beste SPECT apparatuur ligt in de orde van 1x1x2.5 cm; bij de meeste apparatuur is dat veel slechter (2x2x5 cm).

Merkers en procedures

De meest gebruikte merkers voor SPECT zijn gebaseerd op de gamma- emitters 99m Technetium (Tc), 133 Xenon (Xe) en 123 Jodium (J). Met uitzondering van het edelgas Xe worden ze vlak voor de klinische toepassing ingebouwd in een chemische verbinding, en pas dan zijn ze een merker voor fysiologische processen. Voorbeelden van merkerstoffen die zijn gebruikt bij de meting van de cerebrale doorbloeding zijn het Tc-hexamethyl propyleen-aminoxim (Ceretec (R), TcHM- PAO) en het N-isopropyl J p-iodoamphetamin (IMP); verder wordt het Xenon onveranderd toegepast. De merkerstoffen worden door intra-arteriele, -veneuze injectie of door inademing als gas toegediend.

Een belangrijk aspect is de toestand van de patient (eigenlijk het brein, dus) waaronder gescand moet worden. In veel oudere studies is men van een soort rusttoestand uitgegaan, dat wil zeggen ogen dicht en weinig andere sensorische input. Tegenwoordig vergelijkt men vaak twee (of meer) toestanden met elkaar: min of meer selectieve aktivatie van de hersenen wordt met een zo goed mogelijk gestandaardiseerde rust-toestand vergeleken; een dergelijk protocol wordt dan uitgevoerd bij zowel patiënten als bij controles.

Door de ontwikkeling van nieuwe merkers groeien de mogelijkheden voor SPECT sterk. Zo kan inmiddels ook in toenemende mate neuroreceptor-onderzoek verricht worden, zoals bv. naar de dopamine(D)-receptoren met behulp van I-IBZM (Verhoeff e.a., 1991).

Toepassingen

In de neurologie biedt SPECT een vooruitgang bij de bestudering van de doorbloeding van de hersenen. Bij de diagnostiek van hersentumoren, -infarcten en intracraniale haematomen is SPECT duidelijk gevoeliger dan conventionele scintigrafie en heeft een plaats in het diagnostisch arsenaal verworven.

In de psychiatrie vindt SPECT nog weinig klinische toepassing. Er wordt wel veel wetenschappelijk onderzoek met behulp van SPECT gedaan. Zo wordt de regionale doorbloeding (rCBF) onderzocht om vast te stellen of er in de hersenen onder verschillende condities (rust of taakbelasting) verschillen ontstaan; tot dusver is er bij dergelijk onderzoek voornamelijk met Xe-gas gewerkt. De uitwascurve van het geïnhalerde Xe-gas wordt op verschillende plaatsen op de schedel, of in de hersenen, geregistreerd. De toestand, waarin de onderzochte persoon zich bevindt is de belangrijkste variabele, die de meetbare rCBF beïnvloedt.

Een belangrijke nadeel van SPECT is het probleem van de kwantificatie: er kan immers geen absolute blood flow worden berekend, maar dit kan meestal slechts relatief, in verhouding tot andere hersengebieden uitgedrukt worden. Hiertoe wordt per hemisfeer de totale radioactiviteit gemeten om daarna de relatieve aktiviteit per cortex regio als fractie ervan uit te drukken. Als in een bepaald gebied de opname van de merker erg hoog is, vanwege een verhoogde doorbloeding, dan zal de relatieve opname in een ander gebied, dat normaal doorbloed is zich als verlaagd voordoen.

Resultaten van SPECT-onderzoek worden om een zo goed mogelijk beeld van de stand van zaken te krijgen samen met die van PET besproken,

Positron emissie tomografie

De techniek

Bij positron emissie tomografie wordt gebruik gemaakt van radionucliden (isotopen) die positronen uitzenden. Op korte afstand (circa 3-5 mm) van de atoomkern, waaruit het positron afkomstig was, botst dit positief geladen kerndeeltje op een (negatief geladen) electron. Bij deze samenvoeging verliezen beide deeltjes hun massa (annihilatie), onder het uitzenden van twee gammakwanten (511 keV) onder een hoek van 180 graden, m.a.w. precies in elkaars verlengde. Wanneer een positron emitterend atoom wordt ingebouwd in een merker (tracer) en in het lichaam wordt gebracht, kan de ruimtelijke verdeling van de radioactiviteit (van de merker) in het lichaam met behulp van vele rond het lichaam opgestelde detectoren, verbonden met geavanceerde computerapparatuur, worden berekend. Rondom het te bemeten lichaam worden een ring van gamma-detectoren geplaatst, waarvan telkens de signalen van twee gelijktijdig geactiveerde detectoren, aangeslagen door twee gelijktijdig ontstane gammakwanten, worden geregistreerd. De reconstructie van de verdeling van de radioactiviteit is vooral zo nauwkeurig, omdat ervan uitgegaan mag worden, dat een gelijktijdige treffer wordt veroorzaakt door twee gammakwanten die uitgezonden zijn vanuit één annihilatie-punt. Dit punt moet dan liggen op de lijn tussen beide getroffen detectoren. Door nu enige tijd vanuit alle hoeken rondom het te onderzoeken lichaamsdeel deze gelijktijdige treffers te meten, verzamelt de computer voldoende gegevens (multipole projecties) om een dwarsdoorsnede te berekenen volgens de principes van CT.

Een moderne PET-camera bestaat uit meerdere ringen van vele detectoren, waarin het lichaamsdeel wordt verschoven (vgl. moderne CT- apparatuur). Niet alleen het aantal detectoren in de ring is bepalend voor het oplossend vermogen van de scanner, maar ook de hoeveelheid geregistreerde radio-aktiviteit. Hoe hoger het aantal (steeds kleinere) detectoren, des te geringer het aantal kwanten dat per tijdseenheid een detector treft, zodat de stralingsdosis moet worden verhoogd om tot een goede drie-dimensionale reconstructie te kunnen komen. Met de moderne apparatuur kan zo in vrij korte tijd voldoende informatie verkregen worden om dynamische processen in hun verloop te kunnen bestuderen.

Een belangrijk voordeel ten opzichte van SPECT is het feit dat gecorrigeerd kan worden voor de gammastraling in het weefsel, zodat de werkelijke verdeling van de radioactiviteit kan worden gekwantificeerd, terwijl met SPECT alleen relatieve tracer verdelingen kunnen worden vastgesteld.

De toegepaste positronen-emitterende nucliden onderscheiden zich van de voor SPECT gebruikelijke isotopen door hun relatief korte halverings tijden. De meeste vervallen zeer snel tot stabiele atomen ($t_{1/2}$ 2 uur) en moeten dus snel worden ingebouwd in een merker. De halverings tijd van enkele veel gebruikte radionucliden zijn: O, zuurstof met een $t_{1/2}$ van 2 min.; N, stikstof met een $t_{1/2}$ van 10 min.; C, koolstof met een $t_{1/2}$ van 20 min. en F, fluor met een $t_{1/2}$ van 112 min.. Het voordeel van deze korte halfwaarde-tijden is de geringe cumulatieve stralingsbelasting die dergelijk onderzoek met zich meebrengt, nadeel is echter dat deze nucliden daardoor onmiddellijk voorafgaand aan het PET-onderzoek gemaakt moeten worden. Hiervoor is een, nabij de PET-camera opgesteld, cyclotron (kerndeeltjes versneller) nodig. Aansluitend moet het nuclide chemisch ingebouwd moeten worden in een merker molecule (radiofarmacon), dat voordat het kan worden toegediend gezuiverd en op kwaliteit gecontroleerd moet worden. Een PET- centrum moet daarom naast de PET-camera en -computer beschikken over een (medisch) cyclotron en een daaraan gekoppeld productie-laboratorium voor merkerstoffen. In een PET centrum moeten daarom diverse specialisten aanwezig zijn en ze zijn

geruime tijd bezig voordat een afbeelding kan worden getoond. Een groot nadeel van PET zijn derhalve de hoge kosten van de infrastructuur en de benodigde gespecialiseerde staf.

De merkerstoffen

Enige veel gebruikte radiofarmaka (en hun onderzoeksdoel) zijn: O (zuurstof-consumptie en regionale doorbloeding); CO (zuurstof- consumptie en regionale doorbloeding); CO (regionaal bloedvolume); FDG, F-fluoro-desoxyglucose (glucose-metabolisme); C- methyl en F-spiroperidol (dopamine(D)- en serotonine(5HT) receptoren) en C-raclopride (dopamine(D)-receptoren).

Noodzakelijk bij de interpretatie van gegevens die door PET-scanning zijn verkregen is kennis over het biochemische gedrag van de merker in het lichaam. Het ontbreken van een juist (in de regel mathematisch geformuleerd) model over de verdeling en het metabolisme van de merker leidt vaak tot onbruikbare resultaten of onjuiste conclusies. Elk radiofarmakon heeft zijn eigen model nodig. Op deze modellen voor de verdeling over compartimenten en het metabolisme van de verschillende merkerstoffen wordt hier niet verder ingegaan.

Net als bij SPECT biedt PET een weergave van fysiologische processen en verhoudingen in het lichaam. Dit in tegenstelling tot CT en (in iets mindere mate) MRI die de anatomische structuur afbeelden. Soms is het erg moeilijk bij een PET-afbeelding de juiste anatomische lokalisatie van afgebeelde processen te bepalen. Koppeling van PET-scanning aan CT of m.n. MRI leidt tot een betere interpretatie van de resultaten.

Ten opzichte van SPECT heeft PET de volgende voordelen:

- hoger oplossend vermogen (gedetailleerdere afbeelding, er zijn resoluties van 5 a 7 mm. te bereiken)
- kortere duur van de opnames (min. 2 a 5 minuten) maakt vastlegging van dynamische processen mogelijk
- betere kwantitatieve metingen
- het gebruik van positron-emitters geeft veel meer mogelijkheden om verschillende fysiologische processen te onderzoeken.
- meer mogelijkheden om voor verschillende functies merkerstoffen te maken.

Door de zeer hoge kosten die PET-scanning met zich meebrengt is SPECT echter toegankelijker voor de klinische praktijk.

Enkele toepassingen

De tot de fantasie sprekende mogelijkheden van PET laten zich goed illustreren aan de hand van onderzoek naar hersenactiviteit bij normale proefpersonen. In rust blijkt dat de hersenen een karakteristiek patroon van de doorbloeding, de O-consumptie en het glucose-metabolisme hebben. De O₂-consumptie is in de grijze stof 4 maal hoger dan in de witte stof. De doorbloeding wordt vooral bepaald door de O-behoefte. Laat men proefpersonen mentale taken gedurende de meting verrichten, dan verandert het patroon van de doorbloeding van de betrokken hersengebieden.

De glucose-consumptie verschilt ook duidelijk van het ene gebied tot het andere in de hersenen. In de cerebrale cortex wordt de hoogste glucoseconsumptie gemeten, terwijl in b.v. de basale ganglia minder en in de witte stof het minst verbruikt wordt. De intensiteit en complexiteit van taken die men proefpersonen liet doen gedurende de metingen bleken in de regel gerelateerd te zijn aan de

glucoseconsumptie. Zo wordt het verbruik van glucose in de visuele cortex verhoogd door het openen van de ogen en door de complexiteit van wat de proefpersoon ziet. Daarnaast verhogen motorische, cognitieve en geheugen activiteiten de cerebrale doorbloeding en het glucose-metabolisme in verschillende delen van de hersenen.

De resultaten van onderzoek

Om een overzicht te krijgen van de betekenis van, met name PET en SPECT-onderzoek, voor de kennis van de pathogenese van schizofrenie en de werkingsmechanismen van geneesmiddelen, worden in deze paragraaf de resultaten van de verschillende onderzoeksmethoden gezamenlijk besproken.

Hersenmetabolisme en bloeddorstroming

Veel onderzoek bestaat uit vergelijking van patiënten met schizofrenie en normale proefpersonen om verschillen in regionale hersenactiviteit op te sporen. Daarnaast werd onderzocht of gevonden afwijkingen bij patiënten met schizofrenie gerelateerd waren aan ziekte duur, symptomatologie of medicatiegebruik. Aanvankelijk werd dit onderzoek verricht bij proefpersonen die in rust waren, of bij wie de activatietoestand in het geheel niet werd benoemd.

De laatste tijd richt de aandacht zich vooral op studies, waarbij proefpersonen worden onderzocht terwijl zij (neuro)psychologische taken verrichten, die specifiek gerelateerd zijn aan de activatie van bepaalde hersendelen.

Het onderzoek valt uiteen in studies gericht op de verhoudingen tussen voor en achterhersenen (bijv. hypofrontaliteit), links- rechts-verschillen en corticale versus subcorticale verschillen (i.h.b. t.o.v. basale ganglia). Een goed overzicht over onderzoek dat tot 1991 op dit gebied is verricht werd geschreven door Gur en Pearlson (1993).

Voor-achterwaardse gradiënt: Hypofrontaliteit

Het centrale onderzoeksthema bij studies, die de hersenactiviteit van voor- ten opzichte van achtergelegen hersenstructuren vergelijken, is hypofrontaliteit. Bij normale proefpersonen is de activiteit in de frontale hersenen groter dan in de meer richting occipitaal gelegen delen (vooral onderzocht m.b.v. bloeddorstromingsonderzoek). In een aantal studies, gericht op zowel het glucosemetabolisme als de centrale bloeddorstroming, werd gevonden, dat deze voor/achter gradiënt bij patiënten met schizofrenie was verstoord. Deze hypofrontaliteit werd echter niet bevestigd in andere studies. Sommigen vonden zelfs een verhoogde frontale activiteit bij patiënten met een schizofrenie, terwijl anderen zich afvroegen of hypofrontaliteit wel een specifiek fenomeen voor schizofrenie is, omdat zij vergelijkbare bevindingen hadden gedaan bij patiënten met affectieve stoornissen.

Berman en Weinberger (1990) konden ook geen afwijkingen in deze gradiënt vinden bij patiënten onder rustomstandigheden, maar vonden een duidelijke verminderde bloeddorstroming in de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFG) bij patiënten, die een voor dat hersengebied specifieke (neuro)psychologische taak (Wisconsin Card Sorting Task) moesten uitvoeren. Vergelijkbare bevindingen zijn gedaan door andere onderzoekers.

Negatieve symptomen lijken gerelateerd te zijn aan een verminderde frontale metabole activiteit (Andreasen e.a., 1992). Meestal valt de reductie van de hersenactiviteit in de rechter frontale cortex het meest op, maar met name bij patiënten met tweezijdige hypofrontaliteit trad ernstige negatieve symptomatologie op.

Bij patiënten die antipsychotische medicatie kregen konden minder bloeddorstomingsstoornissen, die wezen op hypofrontaliteit, worden gevonden dan bij onbehandelde patiënten. Mogelijk beïnvloedden antipsychotica de verstoorde gradient ten gunste (Andreasen e.a., 1992).

Weinberger e.a. (1992) onderzochten ook monozygote tweelingen met discordantie voor schizofrenie. Zij vonden dat de zieke leden van de tweelingen allen een verlaagde doorstroming van de DLPFC hadden in vergelijking met hun niet-zieke broer of zuster.

Links/rechts verschillen

Zowel in de hippocampus als in de temporale cortex zijn relatieve stijgingen of dalingen van het metabolisme gevonden. Hierbij bleken met name de in de linker hemisfeer gelegen stoornissen gerelateerd te zijn aan symptomen als denkstoornissen, auditieve hallucinaties en spraakstoornissen. Op momenten dat patiënten auditieve hallucinaties hadden nam de doorbloeding in de auditieve cortex toe. Ook andere onderzoekers beschrijven de relatie tussen positief psychotische symptomen en links/rechts verschillen in doorstroming of metabolisme in de hersenen, bijv. in de parahippocampale gyrus, de hippocampus, de amygdala, de temporaalkwab, in het bijzonder de area van Wernicke.

De corticale-subcorticale gradiënt

Stoornissen in de functie van de basale ganglia zijn met behulp van diverse PET-studies aangetoond. De relatieve vermindering van het metabolisme in de basale ganglia lijkt gerelateerd te zijn aan negatieve symptomen.

Toediening van antipsychotica heeft een vrij sterk effect op het metabolisme van de basale ganglia (Bartlett e.a., 1994). Met name in de basale ganglia blokkeren antipsychotica dopamine receptoren. Atypische antipsychotica zoals clozapine bleken vrijwel exclusief het metabolisme van het ventrale gedeelte van de basale ganglia te beïnvloeden, terwijl typische antipsychotica zoals haloperidol juist het metabolisme in het dorsale gedeelte verhoogden. Dit laatste is interessant omdat blokkade van dopamine receptoren in het ventrale striatum wel wordt gerelateerd aan de therapeutische werking van antipsychotica, terwijl de blokkade van dopamine receptoren in het dorsale striatum verantwoordelijk zou zijn voor de extrapyramidale bijwerkingen.

Bij normale proefpersonen bleek er een relatie te zijn in bloeddorstoming in de basale ganglia (nucleus caudatus) en de DLPFC. Onder taakbelasting met behulp van neuropsychologische taken, die specifiek zijn voor de DLPFC, bleek, dat gelijktijdig met de verhoging van de doorbloeding van de DLPFC de doorbloeding in de nucleus caudatus verminderde. Dit verband blijkt bij patiënten met schizofrenie afwezig, omdat bij hen zowel de stijging van de doorbloeding in de DLPFC als de daling ervan in de nucleus caudatus uitbleef.

Receptoronderzoek

Functioneel beeldvormend onderzoek richt zich met betrekking tot de receptoren voor neurotransmitters op twee onderwerpen: de pathogenese van schizofrenie (afwijkingen in receptordichtheid van met name dopamine receptoren) en op het werkingsmechanisme van psychofarmaca (door meting van hun specifieke affiniteit in vivo voor met name dopamine receptoren).

Ook met behulp van PET is er veel onderzoek gedaan naar de relevantie van de dopamine hypothese voor de pathogenese van schizofrenie en voor het werkingsmechanisme van antipsychotica. De dopamine hypothese is jarenlang het belangrijkste biologische verklaringsmodel voor schizofrenie geweest. Het werkingsmechanisme van antipsychotica, het antagonisme van dopamine receptoren,

verklaarde daarmee de werking van antipsychotica op psychotische toestandsbeelden (de farmacologische dopamine hypothese).

De dichtheid van dopamine-receptoren en de bindingsaffiniteit van farmaca worden met PET onderzocht met behulp van merkerstoffen, die specifiek aan de dopamine-receptor binden, zoals afgeleiden van (merkerstoffen op basis van) L-dopa en antipsychotica. Ook op dit gebied gaf Gur een goed overzicht van de stand van zaken tot 1991 (Gur en Pearlson, 1993).

Dopamine receptorstoornissen als pathogenese voor schizofrenie

In 1986 publiceerden Wong e.a., dat de dichtheid van dopamine receptoren bij patiënten met schizofrenie twee tot drie maal hoger was dan bij normale proefpersonen. Farde e.a. (1990) konden dit verschil echter niet repliceren. Deze twee onderzoeksgroepen gebruikten echter niet dezelfde merkerstoffen. Veel recent onderzoek wijst in de richting van fundamentele verschillen tussen beide stoffen. Raclopride (door Farde gebruikt) kan door endogeen dopamine van de receptor verdreven worden, terwijl het receptor-merker complex, dat spiperon (door Wong gebruikt) vormt, in de cel geïnternaliseerd kan worden. Dit zou betekenen, dat raclopride binding leidt tot onderwaardering van het aantal dopaminereceptoren, terwijl spiperon juist een verhoogde indruk zou geven. Ook is het mogelijk, dat raclopride slechts aan een deel van de D receptor bindt, terwijl spiperon ook aan dat deel van de receptor bindt dat door raclopride niet kan worden bereikt (Hall e.a., 1990; Louwerens e.a. 1992). Bovendien bindt spiperon in vivo niet alleen aan D, maar ook aan 5HT en alfa-2 receptoren. Ook bestaat er twijfel of de beide patiëntengroepen vergeleken kunnen worden.

Ook recente postmortem studies spreken elkaar in dezen trouwens tegen.

Het werkingsmechanisme van antipsychotica

Het belangrijkste onderzoeksgebied naar de centrale werking van antipsychotica betreft de dopamine receptoren, vooral van het D-type. Naarmate tijdens de behandeling met antipsychotica deze receptoren meer geblokkeerd zijn, zal een merkerstof zich minder kunnen binden aan de D-receptoren.

Een belangrijk probleem bij het onderzoek naar dopaminereceptoren is, dat veruit de hoogste concentratie van deze receptoren zich in de basale ganglia bevindt, terwijl geringere dichtheden zich in het limbische systeem (hippocampus, amygdala) de prefrontale cortex en de hypofyse bevinden. De dopamine neurotransmissie in de basale ganglia speelt een belangrijke rol bij de extrapyramidale motoriek en blokkade van de D- receptoren door antipsychotica is dan ook de oorzaak van extrapyramidale stoornissen, de belangrijkste bijwerking van antipsychotica. De antipsychotische werking van antipsychotica vindt echter naar alle waarschijnlijkheid niet via de basale ganglia plaats, maar via het limbische systeem. In de basale ganglia bevinden zich echter zoveel dopamine-receptoren, dat bij PET-onderzoek merker-binding aan deze receptoren de binding in andere regio's verre overschaduwde, zodat afbeelding en kwantitatieve bepaling van de binding buiten de basale ganglia vrijwel niet mogelijk is.

De meest gebruikte merkerstoffen zijn (C)raclopride en (C)N methyl-spiperone (NMSP) en (F)ethyl-spiperone. Raclopride bindt selectief aan de D-receptor terwijl spiperone ook aan de 5HT en in mindere mate aan de alfa-2-receptor bindt. De D-receptor is onderzocht met (C)SCH39166.

Belangrijk werk op dit gebied is gedaan in het Karolinska Instituut (Farde e.a., 1988; 1990). Zij toonden aan, dat alle klassieke antipsychotica bij patiënten met schizofrenie in vivo een zeer hoge affiniteit voor de D-receptor hebben. Zij constateerden, dat een blokkade van minimaal 75 %, gemeten met behulp van (C)raclopride, bereikt moest worden om een antipsychotisch effect te kunnen veroorzaken en dat veel hogere blokkades tot extrapyramidale stoornissen leidden. Zij rapporteerden

zelfs een dosis-afhankelijke antipsychotische effectiviteit. Ook demonstreerden zij, dat extrapyramidale stoornissen juist optreden bij een hoge mate van D-receptor-blokkade in de basale ganglia, met name bij blokkades van meer dan 75 %. Daarnaast onderzochten zij de mate van binding aan de D-receptor met behulp van (11C)SCH39166, maar vonden voor de mate van binding door antipsychotica aan deze receptor geen duidelijk verband met de antipsychotische effectiviteit of de bijwerkingen.

Coppens e.a. (1991) deden onderzoek bij patiënten, die therapieresistent voor de behandeling met antipsychotica waren. Zij vonden bij 6 patiënten, die al langdurig met relatief hoge doseringen antipsychotica behandeld werden, maar ernstige positief psychotische symptomen bleven behouden, een hoge mate van blokkade van de dopamine-receptoren, gemeten met (C) NMSP, een merker met spiperon als dopamine-antagonist.

Bij deze patiënten werd de farmacotherapie veranderd in clozapine. Hun toestand verbeterde aanzienlijk. De meeste van deze patiënten namen daarna deel aan een PET-studie naar de mate van blokkade van D- receptoren door clozapine. Aan deze studie namen in totaal 11 patiënten deel, die op klassieke antipsychotica therapieresistent waren, maar onder behandeling met clozapine goed herstelden. Als merker werd FESP, ook een merker op basis van spiperon, gebruikt. De resultaten waren opmerkelijk en kwamen overeen met die van Pilowsky e.a. (1992). Clozapine bleek slechts 50 % van de door de klassieke antipsychotica geblokkeerde receptoren te antagoniseren (Louwerens e.a., 1992). "Atypische" antipsychotica hebben niet allemaal een lage bindingsaffiniteit voor de D-receptor. Sulpiride en risperidon blijken een even hoge affiniteit te hebben als klassieke antipsychotica.

Uit het tot nu toe verrichte PET-onderzoek met receptor bindings merkerstoffen blijkt, dat er aanzienlijke verschillen in de resultaten, verkregen met verschillende merkerstoffen (in het bijzonder spiperon en raclopride), naar voren komen. Ook uit preklinisch onderzoek blijkt, dat raclopride en spiperon naar aller waarschijnlijkheid verschillend aan de D-receptor binden. Dit dwingt tot een kritische beoordeling van de theoretische modellen, die ten grondslag liggen aan de toegepaste rekenmethoden en de daaruit getrokken conclusies. Duidelijk is, dat gevonden resultaten sterk mede bepaald zijn door de kwaliteiten van de merkerstof, zodat absolute uitspraken op basis van dergelijk onderzoek niet gedaan kunnen worden.

Louwerens e.a. meenden ook binding aan serotonine (5HT) receptoren te kunnen vaststellen. Er bleek in de genoemde studie specifieke binding van FESP in de occipetale hersengebieden plaats te vinden bij proefpersonen en patiënten met schizofrenie, die met "klassieke" antipsychotica behandeld werden. Bij patiënten met clozapine of risperidon werd geen specifieke occipetale binding vastgesteld. Dit komt overeen met studies van Farde e.a. en wijst op een sterke 5(HT)-antagonisme van deze twee antipsychotica.

Tenslotte

PET en in mindere mate SPECT zijn onderzoeksmethoden die ons nieuwe inzichten in het functioneren van de hersenen kunnen opleveren. De fysiologische interpretatie van de vele en diverse gegevens die met PET en SPECT verkregen kunnen worden is in veel gevallen nogal moeilijk. De verwarring over het wel of niet bestaan van hypofrontaliteit, de controverse omtrent de verhoogde receptordichtheden bij schizofrenie en de verschillende resultaten t.a.v. de bindingsaffiniteit van antipsychotica zijn daar voorbeelden van. Daarom zal de verdere ontwikkeling van deze beeldvormingsmethoden zich dan ook, naast technische aspecten als het tijd- en ruimtelijk oplossend vermogen en de gevoeligheid van de apparatuur, vooral moeten richten op de neurofysiologische aspecten van de interactie die een merkerstof aangaat met het organisme onder gezonde en pathologische omstandigheden. De onderzoeksvragen, waarbij PET in de psychiatrie goed kan worden

ingezet, liggen volgens ons bij het onderzoek naar regionaal cerebraal metabolisme (en doorbloeding) en naar neurotransmissie-patternen. Met deze benadering kan zowel in rusttoestand als tijdens externe stimulatie, of tijdens de uitvoering van (neuropsychologische) taken of zelfs tijdens verbale (psycho) therapieën de activiteit van de cerebrale cortex (met SPECT en PET) of van dieper gelegen hersenstructuren (vooral met PET) dynamisch worden bestudeerd. De laatste ontwikkelingen op het gebied van de MRI maken met geavanceerde technieken onderzoek van hersenfuncties mogelijk met een "hoog oplossend vermogen in de tijd", hetgeen het mogelijk maakt om fysiologische processen in hun dynamische verhoudingen nog beter te bestuderen. Wat betreft de neurotransmissie problematiek in de psychiatrie is er nog veel onderzoek met PET te doen. Hier is de nadruk gelegd op de dopamine receptor, maar andere typen en subtypen receptoren of metabole processen zijn en worden met PET bestudeerd.

Zowel het onderzoek naar het hersenmetabolisme als naar de receptorbindingskarakteristieken brengt theoretische vragen met zich mee, die voorlopig onvoldoende beantwoord kunnen worden. Mogelijk biedt standaardisering van de cognitieve toestand en cerebrale activiteit door het uitvoeren van cognitieve functietaken gedurende de meetprocedure bij metabolisme-studies nieuwe mogelijkheden. Het blijkt dat zo de variantie bij herhaalde metingen per proefpersoon met ruim 60% kan worden teruggebracht. De klinische toepassingen van PET en SPECT in de psychiatrie zijn momenteel nog zeer beperkt. Het diagnostisch onderscheid tussen dementie en depressie kan waarschijnlijk verscherpt worden en de biologische beschikbaarheid van neuroleptica zou bij moeilijk verlopende behandelingen bepaald kunnen worden.

Literatuur:

Andreasen N.C., Rezai K, Alliger R., Swayze II V.W., Flaum M., Kirchner P., Cohen G. en O'Leary D.S. (1992), Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives General Psychiatry*

49, 943- 958.

Bartlett E.J., Brodie J.D., Cimkowitz P., Wey S.L. de, Rusinek H., Wolf A.P., Fowler J.S., Volkow N.D., Smith G., Wolkin A., en Cancro R. (1994), Effects of haloperidol challenge on regional cerebral glucose utilization in normal human subjects. *American Journal Psychiatry*. 151, 681-686.

Berman K.F., Weinberger D.R. (1990), Lateralization of cortical function during cognitive tasks: Regional cerebral blood flow studies of normal individuals and patients with schizophrenia. *Journal Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 53, 150-160.

Coppens H.J., Slooff, C.J., Wiegman, T., Paans., A.M.J., Vaalburg, W., en Korf J. (1991), High central D2-dopamine receptor occupancy as assessed with positron emission tomography in medicated but therapy resistant schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*. 29, 629-634.

Farde L., F.A. Wiesel, C. en Halldin, G. (1988), Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Archives General Psychiatry* 45, 71-76.

Farde, L., Wiesel, F.-A., Stone-Elander, S., Halldin, C., Nordstrom, A.L., Hall H., en G. (1990), Dopamine receptors in neuroleptic naïve schizophrenic patients. *Archives General Psychiatry* 47, 213-219.

Gur R.E. en Pearlson G.D. (1993), Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin*. 19, 337-353.

Hall H., Wedel I., Halldin C., Kopp J. en Farde L. (1990), Comparison of the in vitro receptor binding properties of N-[H]methylspiperone and [H]raclopride to rat and human brain membranes. *Journal of Neurochemistry*. 55, 2048-2057.

Louwerens J.W., Buddingh J.A., Zijlstra S., Pruim J., Korf J., Paans A.M.J., Vaalburg W., en Slooff C.J. (1992), Dopamine (D)-Receptor Occupancy in Clozapine- Treated Patients as Measured by Positron Emission Tomography Using FESP. In: *New Generation of Antipsychotic Drug: Novel Mechanisms of Action*. International Academy for Biomedical and Drug Research. Basel, Karger.

Pilowsky L.S., Costa D.C., Ell P.J., Murray R.M., Verhoeff N.P.L.G., en Kerwin R.W. (1992), Clozapine single photon emission tomography and the D-dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 340, 199-202.

Sedvall G. (1989), Brain imaging. In: H.I. Kaplan en B.J. Sadock, Eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Vol. 1, 5th edition. Baltimore, Williams and Wilkins.

Verhoeff N.P.L.G., Bobeldijk M., Feenstra M.G.P., Boer G.J., Maas M.A.W. Erdtsieck-Ernste E., Bruin K. de, en Royen E.A. van. (1991), In vitro and in vivo dopamine D2-receptor binding with I-S(-)-iodobenzamide (I-IBZM) in rat and human brain. *Nucl. Med. Biol.* 18, 837-846.

Weinberger D.R., Berman K.F., Suddath R., Torrey E.F. (1992), Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*. 149, 890-897.

Wong D.F., H.N. Wagner, L.E. Tune, R.F. Dannals, G.D. Pearlsson, J.M. Links, C.A. Tamminga, e.a. (1986), Positron emission tomography reveals elevated D2-dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science* 234, 1558-1563.

Summary: On the imaging of physiological processes in the brain of schizophrenic patients using SPECT or PET

A review is given of the principles, some possibilities and limitations of single photon and positron emission tomography, SPECT and PET, respectively. The article covers thus far published results in the field of schizophrenia. Concerning the pathogenesis of the disease particular emphasis is given to the concept of hypofrontality and dopamine receptor overactivity. Concerning hypofrontality both supporting as well as refuting data have been published when patients were investigated during resting conditions. Yet, the prefrontal cortex seems to be substantially less activated during performance of specific cognitive tasks in patients as compared to normals. Regarding dopamine receptor activity the scientific debate hasn't ceased yet, but there is a growing consensus that non- (or never) medicated schizophrenic subjects have no elevated receptor densities. Much research has been aimed at the binding properties of antipsychotic drugs to dopamine- (D- en D-) and serotonin-(5HT) receptors. These studies resulted in new opinions on the mechanism of action of these drugs and the dopamine hypothesis.

De auteurs zijn als psychiater resp. hoogleraar neurobiochemische psychofarmacologia werkzaam bij de vakgroep Psychiatrie van de Rijksuniversiteit Groningen. Correspondentieadres eerste auteur: Academisch Ziekenhuis, sectie Biologische Psychiatrie Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.