

Non-monoaminerge systemen bij schizofrenie.

door B.N.M. van Berckel, J.M. van Ree en R.S. Kahn

Gepubliceerd in 1994, no. 10

Samenvatting

Vooraf monoaminerge systemen, met name dopaminerge systemen, hebben in het onderzoek naar de ontstaanswijze en behandeling van schizofrenie veel aandacht gekregen. Er is daarentegen slechts weinig bekend omtrent het aandeel van diverse niet-monoaminerge systemen hierin. Het belang van enkele van deze systemen, met name excitatoire aminozuren, cholecystokinine,

s

-receptoren en

g

-type endorfinen, in de pathofysiologie van schizofrenie wordt besproken. De meeste studies die verricht zijn met cholecystokinine preparaten en

g

-type endorfinen hebben over het algemeen (nog) niet geleid tot klinische toepassingen. Het belang van sigma-receptoren en excitatoire aminozuren in de pathologie van schizofrenie is veel minder onderzocht en meer studies naar hun rol in de pathologie van schizofrenie lijken gerechtvaardigd.

Inleiding

Naast de monoaminen dopamine, adrenaline en serotonine bestaan er andere, "non-monoaminerge" neurotransmitters, zoals peptiden en aminozuren. De non-monoaminerge systemen die waarschijnlijk van belang zijn in de pathofysiologie van schizofrenie zijn de excitatoire aminozuren, zoals glutamaat en aspartaat, cholecystokinine (CCK),

s

(sigma) receptor systemen en de

g

-type endorfinen. Zowel het directe effect van deze neurotransmitters op verschillende hersenfuncties, als hun invloed op andere, met name dopaminerge, neurotransmitter systemen lijken van belang voor het spectrum van symptomen van schizofrenie. Vanwege het belang dat aan dopamine in de pathologie van schizofrenie wordt toegekend, is voornamelijk onderzoek gedaan naar de invloed van de non-monoaminerge systemen op dopaminerge neurotransmissie. Er is veel minder bekend over de interacties tussen andere monoaminerge en non-monoaminerge systemen en hun rol in de symptomatologie van schizofrenie.

Het aandeel van dopamine in de pathologie van schizofrenie staat de laatste jaren ter discussie. In de klassieke dopamine hypothese van schizofrenie wordt gesteld dat schizofrenie een manifestatie is van een dopaminerge hyperactiviteit in de hersenen (Matthysse, 1973). Deze theorie is voornamelijk

gebaseerd op indirecte gegevens uit studies met dopaminerge agonisten en antagonisten. Zo is bijvoorbeeld de klinische effectiviteit van neuroleptica gerelateerd aan de specifieke binding van deze neuroleptica aan dopamine receptoren (Creese e.a. 1976). Daarnaast verergeren dopamine agonisten in het algemeen de psychotische symptomen van patiënten met schizofrenie (Janowsky e.a. 1973). Echter, de laatste jaren zijn er steeds meer onderzoeksgegevens beschikbaar gekomen die niet in overeenstemming zijn met de oorspronkelijke dopamine theorie. Zo is een belangrijk deel ($\pm 20\%$) van de schizofrene patiënten refractair voor de behandeling met dopamine antagonisten. Bovendien veroorzaken dopamine agonisten zelden schizofreniforme psychosen bij patiënten of proefpersonen die niet aan schizofrenie lijden. Ook zijn neuroleptica slechts voor een deel in staat de negatieve symptomen van schizofrenie te verbeteren, hetgeen suggereert dat de negatieve symptomen van schizofrenie een andere genese hebben (Andreasen en Olsen, 1982). Een hypothese waarin alleen de dopaminerge hyperactiviteit in de hersenen van schizofrene patiënten centraal staat lijkt derhalve te eenvoudig en in zijn algemeenheid niet houdbaar. Enerzijds is de afgifte van dopamine complexer dan werd aangenomen, anderzijds is het dopaminerge systeem in zijn geheel onderhevig aan diverse regulerende invloeden, zoals die van serotonine, excitatoire aminozuren,

g

- type endorfinen,

s

-receptoren en CCK. Vandaar dat er de laatste jaren meer aandacht is besteed aan het belang van de directe en indirecte effecten van non-monoaminerge systemen in de ontstaanswijze en pathologie van schizofrenie.

Excitatoire aminozuren

Algemeen

Excitatoire aminozuren spelen in de hersenen een belangrijke rol als neurotransmitter. Gezien hun hoge concentratie en wijde distributie beïnvloeden deze aminozuren waarschijnlijk veel functies van het centrale zenuwstelsel. Ze spelen onder andere een belangrijke rol in het leren en in het geheugen. Excitatoire aminozuren zijn de functionele tegenhangers van de inhibitoire neurotransmitter

g

-aminoboterzuur (GABA). Glutamaat is één van deze excitatoire aminozuren, naast glycine en aspartaat (Fagg en Foster, 1983). De excitatoire aminozuren hebben verschillende receptoren: de N-Methyl-D-Aspartaat (NMDA) receptor en de zg. non-NMDA receptoren. NMDA is een specifiek structureel analagon van aspartaat dat zeer selectief aan NMDA receptoren bindt. NMDA is geen endogene agonist, maar is een specifieke synthetische agonist voor NMDA receptoren. De endogene agonisten voor de NMDA receptoren zijn glutamaat en aspartaat.

De NMDA receptor is gekoppeld aan een kationkanaal, permeabel voor zowel Na, K en Ca (zie fig. 1). Het heeft bindingsplaatsen voor glutamaat en glycine en wordt verder nog gemoduleerd door de Zn en Mg (MacDermott e.a. 1986). Op de glutamaat bindingsplaats van de NMDA receptor grijpt niet alleen glutamaat aan maar ook aspartaat en het synthetische NMDA, op de glycine bindingsplaats niet alleen glycine maar ook serine en D-cycloserine.

Fig 1

: de NMDA receptor

Directe stimulering van de NMDA receptor via de glutamaat bindingsplaats, door bijvoorbeeld de endogene neurotransmitters glutamaat en aspartaat, opent het kationkanaal en vergroot de influx van kationen in het postsynaptische membraan. Stimulatie van de NMDA receptor via de glycine bindingsplaats heeft geen direct effect op de opening van het kationkanaal, maar versterkt alleen de werking van stoffen die op de glutamaat bindingsplaats aangrijpen (Thomson e.a. 1989). Het versterken van de respons van de endogene neurotransmitters glutamaat en aspartaat, via de glycine bindingsplaats van de NMDA receptor, wordt indirecte stimulatie genoemd.

Excitatoire aminozuren en schizofrenie

Een mogelijke rol van excitatoire aminozuren en hun receptoren in de pathologie van schizofrenie werd vermoed na de waarneming dat antagonist van glutamaat receptoren zoals, fencyclidine (PCP) en ketamine, de symptomen van schizofrenie kunnen nabootsen en verergeren (Javitt en Zukin, 1991). Deze bevindingen suggereren derhalve dat een verminderde glutamaterge functie een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van de symptomen van schizofrenie. Dat er bij schizofrenie inderdaad sprake zou kunnen zijn van een dysfunctionerend glutamaterg systeem, wordt ondersteund door postmortem studies. Deze vonden in diverse hersengebieden een toename van glutamaterge receptoren (Toru e.a. 1988). Dat er een toename van glutamaterge receptoren is gevonden, is mogelijk te verklaren als een compensatie voor een abnormale of verminderde functie van glutamaterge neuronen.

Studies met glutamaterge liganden bij patiënten met schizofrenie

Als verminderde glutamaterge functie inderdaad een rol speelt bij de symptomen van schizofrenie, dan zou men verwachten dat stimulatie van het glutamaterge systeem deze symptomen verbetert. Glutamaterge functie kan versterkt worden door stimulatie van glutamaterge receptoren; één van de glutamaterge receptoren is, zoals gezegd, de NMDA receptor. Stimulatie van de NMDA receptor is derhalve één van de manieren om glutamaterge functie te versterken. Zoals gezegd kan de NMDA receptor op twee manieren gestimuleerd worden: direct, via de glutamaat herkenningsplaats en indirect, via de glycine herkenningsplaats van deze receptor.

Directe stimulatie van de NMDA receptor via de glutamaat herkenningsplaats is mogelijk met glutamaat, aspartaat en het synthetische NMDA zelf, die op deze herkenningsplaats aangrijpen. Dit is echter niet ongevaarlijk; omdat de NMDA receptor gekoppeld is aan een kationkanaal, dat onder andere permeabel is voor Ca, is het mogelijk dat directe stimulatie van de NMDA receptor via de glutamaat herkenningsplaats tot een te grote instroom van Ca in het neuron leidt, hetgeen tot celdood kan leiden. Stoffen die aangrijpen via deze herkenningsplaats zijn derhalve minder geschikt voor klinische toepassingen. Indirect kan de NMDA receptor gestimuleerd worden via de glycine herkenningsplaats van deze receptor. Zoals gezegd grijpen glycine en serine aan op deze herkenningsplaats en versterken zo de respons van de endogene neurotransmitter glutamaat. Dit leidt niet tot een overmatige influx van Ca ionen en derhalve niet tot celdood. Stoffen die de NMDA receptor via de glycine herkenningsplaats stimuleren, zouden dus wél geschikt kunnen zijn voor klinische toepassingen.

Pogingen tot stimulatie van het NMDA receptor systeem via de glycine bindingsplaats door middel van glycine preparaten hebben bij patiënten met schizofrenie tot op heden wisselende resultaten laten zien. Glycine en milacemide, dat in de hersenen wordt omgezet tot glycine, zijn gebruikt in diverse klinische studies. De resultaten zijn wisselend, hoewel enkele patiënten profijt lijken te hebben van glycine therapie. Vooral de negatieve symptomen van schizofrenie lijken beïnvloed te kunnen worden

door glycine therapie (Javitt e.a. 1994). Echter glycine passeert de bloed-hersenbarrière nauwelijks, zodat het heel hoog gedoseerd moet worden en daardoor minder geschikt is voor klinische toepassing. Milacemide passeert de bloed-hersenbarrière beter dan glycine. Er is echter onvoldoende bekend over het directe effect van milacemide op het NMDA receptor systeem, zodat niet uitgesloten kan worden dat milacemide, voordat het in glycine wordt omgezet, zelf de NMDA receptor beïnvloedt. Milacemide lijkt geen antipsychotisch effect te hebben, een aantal patiënten verslechterden zelfs.

Geconcludeerd kan worden dat stoffen die de NMDA receptor indirect, via de glycine herkenningsplaats, stimuleren en die de bloed-hersenbarrière passeren bij zouden kunnen dragen aan de behandeling van patiënten met schizofrenie. Vooralsnog zijn dergelijke stoffen niet klinisch beschikbaar.

Cholecystokinine (CCK)

Algemeen

Het peptide cholecystokinine (CCK) is voor het eerst geïsoleerd in de tractus digestivus van de hond. Hier reguleert het de contractie van de galblaas en de exocriene secretie van de pancreas. Het CCK dat in de tractus digestivus voorkomt, is een peptide met 33 aminozuren (CCK- 33). Later bleek CCK niet alleen in de tractus digestivus, maar ook in de hersenen voor te komen, waar het als neurotransmitter of als neuromodulator fungeert (Vanderhaegen e.a. 1975).

CCK komt bij mensen voornamelijk voor als octapeptide (CCK-8) en in veel mindere mate als CCK-33 of als peptide met 4 aminozuren (CCK-4). CCK-8 bevindt zich in hoge concentraties in de frontale cortex, de hippocampus, de nucleus caudatus, de nucleus accumbens en de amygdala. Verder projecteert de frontoparietale cortex op de nucleus caudatus door middel van een gekruiste baan met CCK als neurotransmitter (Morino e.a. 1992).

Er zijn twee subtypes van de CCK receptor geïdentificeerd, de CCK en de CCK receptor (Wennogle e.a. 1985). De CCK receptor bevindt zich voornamelijk perifeer, en verder in sommige hersengebieden, zoals de nucleus tractus solitarius, de area postrema, het ruggemerg en de nucleus interpedicularis. De CCK receptoren komen daarentegen overal in de hersenen voor, vooral in de neocortex, de hippocampus, het tuberculum olfactorium, de nucleus accumbens, het putamen en de nucleus caudatus.

CCK en dopamine

Bij de mens en bij bepaalde proefdieren komen in het mesencephalon neuronen voor waarin CCK én dopamine, in hetzelfde neuron, als neurotransmitter fungeren. Dit zijn voornamelijk de neuronen die projecteren op delen van het mesolimbische systeem (Hokfelt e.a. 1980). Ook in de substantia nigra zijn CCK en dopamine in hetzelfde neuron gelokaliseerd. CCK-peptiden remmen dopamine afgifte en verminderen het aantal dopamine bindingsplaatsen in de meeste maar niet alle studies (voor review zie Nair e.a. 1985). Gezien het belang dat wordt gehecht aan een verhoogde activiteit van het mesolimbische dopaminerge systeem bij patiënten met schizofrenie (Meltzer en Stahl, 1976), zouden deze peptiden derhalve antipsychotische activiteit kunnen vertonen.

In dierexperimentele paradigma's, die gebruikt worden voor screening van neuroleptica, hebben CCK peptiden en antipsychotica vergelijkbare effecten. Dit suggereert dat CCK liganden inderdaad antipsychotische eigenschappen zouden kunnen bezitten (van Ree e.a. 1983).

CCK en schizofrenie

Er zijn inmiddels twee CCK peptiden getest bij patiënten met schizofrenie: CCK-8 en Ceruletide. Ceruletide, een decapeptide, is een analoog van CCK-8 dat in de radiodiagnostiek gebruikt wordt en minder gastrointestinale bijwerkingen heeft dan CCK. Aanvankelijk lieten diverse open trials van beide peptiden antipsychotische effecten bij enkele patiënten zien. Echter, open experimenten zijn onderhevig aan de subjectieve interpretatie van de onderzoeker, zodat maar weinig definitieve uitspraken op basis van deze experimenten gedaan kunnen worden. Bijna al de dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies met CCK en Ceruletide zijn verricht met patiënten die tegelijkertijd neuroleptica gebruikten, terwijl in de studies bij neuroleptica-vrije patiënten de aantallen gering waren. Bovendien betrof het meestal chronische, therapie resistente patiënten met weinig positieve symptomen. In het algemeen worden in deze dubbelblinde trials de positieve verwachtingen uit de open trials omtrent het gebruik van CCK peptiden bij patiënten met schizofrenie niet bevestigd (Lotstra e.a. 1984; Tamminga e.a. 1986; Itoh e.a. 1986).

s-receptoren

Algemeen

Aandacht voor de rol van

s

-receptoren (

s

-receptoren) ontstond na de waarneming dat bepaalde opiaten, de benzomorfan preparaten, in staat zijn een psychose te induceren (Keats en Telford, 1964). Men dacht dat deze effecten verliepen via een nieuwe receptor, die men de

s

-receptor noemde. Aanvankelijk leek de

s

-receptor een andere opiaat receptor te zijn, naast de al bekende

m

-,

d

-, en

k

-opiaat receptoren. Later bleek de

S

-receptor niet aan de klassieke criteria van opiaat receptoren te voldoen: het farmacologisch bindingsprofiel is verschillend van de klassieke opiaat receptoren en de effecten van middelen die aangrijpen op de

S

-receptor zijn niet te beïnvloeden met opiaat antagonisten zoals naloxon (Su, 1982).

S

-Receptoren zijn evenmin dopamine receptoren ondanks het feit dat verschillende dopamine (D) receptor antagonisten een sterke affiniteit voor

S

-receptoren hebben. Zo zijn

S

-receptoren ongevoelig voor dopamine en apomorfine, een dopamine agonist, en is de verdeling in de hersenen van

S

-receptoren verschillend van die van D-receptoren.

Lang is gedacht dat PCP-receptoren en

S

-receptoren één complex vormden, de PCP/

S

-receptor (Quirion e.a. 1981). Met de komst van meer, specifiekere middelen is een betere farmacologische identificatie van beide receptoren mogelijk geworden. Hieruit blijkt dat de PCP- en

S

-receptoren verschillende receptoren zijn. Met behulp van deze specifiekere stoffen is aangetoond dat ook de verdeling van deze receptoren verschillend is: PCP-bindingsplaatsen bevinden zich voornamelijk in de cortex, striatum en thalamus terwijl

S

-bindingsplaatsen zich vooral concentreren in de hypothalamus, het cerebellum, de hersenstamgebieden, het mesencephalon en de limbische frontale cortex. In de hippocampus zijn er hoge concentraties van zowel

S

- als PCP- bindingsplaatsen.

S

- Receptoren en PCP-receptoren hebben een hoge affiniteit voor PCP en voor benzomorfan preparaten. De PCP-receptor heeft echter een hogere affiniteit voor PCP en aanverwante stoffen, terwijl de

S

-receptor een hogere affiniteit heeft voor de benzomorfan preparaten.

s-receptoren en schizofrenie

Het aandeel van

S

-receptoren in de pathofysiologie van schizofrenie is onduidelijk. Zoals gezegd ontstonden de eerste ideeën over een rol van

S

-receptoren in de pathofysiologie van schizofrenie na de waarneming dat bepaalde opiaten uit de benzomorfan familie met een selectieve hoge specificiteit voor

S

-receptoren, zoals pentazocine (Fortral), psychosen kunnen veroorzaken. Daarnaast zijn klinisch effectieve antipsychotica, zoals haloperidol en bepaalde fenothiazine preparaten, krachtige

S

-antagonisten (Largent e.a. 1988). Zowel het D-antagonisme als het

S

-antagonisme van deze middelen zou het antipsychotisch effect ervan kunnen verklaren. Tenslotte zijn er postmortem in de hersenen van patiënten met schizofrenie afwijkingen aangetoond in de hoeveelheid corticale

S

-receptoren (Weissman e.a. 1991). De therapeutische mogelijkheden van specifieke

S

-antagonisten bij patiënten met schizofrenie lijken beperkt. De twee meest specifieke

s

-antagonisten, rimcazole en BMY- 14802, als ook de minder specifieke

s

-antagonisten tiospirone en gevetroline, hebben geen antipsychotische werking (Borison e.a. 1992; Gewirtz e.a. 1994). Vooralsnog zijn er weinig data beschikbaar die aanwijzingen geven dat

s

-antagonisten klinisch effectieve antipsychotica zouden kunnen zijn (Meltzer, 1991).

g-type endorfinen

Algemeen

Met de ontdekking van de endorfinen, neuropeptiden met opiaatachtige eigenschappen, werden in de jaren zeventig de endogene agonisten voor de opiaat receptoren in de hersenen geïsoleerd. Er zijn tot op heden drie endorfine families bekend met

b

-endorfine, met-enkefaline en dynorfine als prototypes.

b

-endorfine (

b

-E) wordt uit een groot voorloper molecuul, het pro-opiomelanocortine gevormd, vervolgens gesplitst tot

g

-endorfine (

g

-E) dat weer wordt omgezet in

a

-endorfine (

a

-E). Zowel de

g

- als

a

-endorfinen worden weer verder afgebroken tot des-tyrosine en des-enkefaline fragmenten die geen affiniteit meer hebben voor opiaat receptoren: voor het opiaat karakter van endorfinen is namelijk het N-terminale deel van het peptide essentieel. Verwijdering van het aminozuur tyrosine (des-Tyr) daarin of acetylering van het N-terminale deel elimineert de affiniteit voor de opiaat receptor (voor review zie van Ree e.a. 1986).

Endorfinen kunnen fungeren als neurotransmitter en spelen een rol in de regulatie van endocriene, autonome en gedragsfuncties. Een aantal van de biologische effecten van endorfinen worden niet gemedieerd door opiaat receptoren. In diverse diermodellen zijn

a

-en

g

-type endorfinen functionele antagonisten: de effecten van

a

-type endorfinen lijken sterk op die van psychostimulantia zoals amfetamine. De effecten van

g

- type endorfinen zijn daarentegen vergelijkbaar met de effecten van neuroleptica (van Ree e.a. 1980). Vooral de opiaat-inactieve

g

-type endorfinen, des-Tyr-endorfine (DT

g

E) en desenkephaline-

g

-endorfine (DE

g

E), zijn effectief in diverse modellen die voor het screenen van neuroleptica gebruikt worden (van Ree e.a. 1986).

g-type endorfinen en dopamine

DT

g

E interfereert niet met de binding van dopamine agonisten en antagonisten, hetgeen suggereert dat

g

-type endorfinen niet direct binden aan dopamine receptoren. Wel hebben

g

-type endorfinen indirect een effect op de dopaminerge neurotransmissie: zij beïnvloeden het via presynaptische dopamine receptoren. Verder zijn er aanwijzingen dat vooral het mesolimbische dopamine systeem een belangrijk aangrijpingspunt is van

g

-type endorfinen; chronische toediening van

g

-type endorfinen leidt bijvoorbeeld tot verminderde afgifte van dopamine in dit systeem. Gezien het belang dat wordt gehecht aan het aandeel van het mesolimbische dopamine systeem in de pathofysiologie van schizofrenie en het gegeven dat

g

-type endorfinen actief zijn in vele voor screening van neuroleptica gebruikte experimenten, is interesse ontstaan voor de rol van

g

-type endorfinen in de ontstaanswijze van schizofrenie (voor review zie van Ree e.a. 1986).

g-type endorfinen en schizofrenie

Vanuit het functionele antagonisme van

a

- en

g

-type endorfinen (de effecten van

a

-type endorphenen lijken veel op die van psychostimulantia terwijl de effecten van

g

-type endorphenen veel lijken op die van neuroleptica) is de

g

-type endorphenen hypothese voor schizofrenie ontstaan. Deze hypothese stelt dat er sprake is van een verstoring in de balans tussen

a

- en

g

-type endorphenen. Dit zou leiden tot een relatief tekort aan

g

-type endorphenen of een relatief overschot aan

a

-type endorphenen, hetgeen een aandeel zou kunnen hebben in de pathofysiologie van schizofrenie (de Wied, 1978). Uit postmortem onderzoek bij patiënten met schizofrenie bleek dat de concentraties van zowel

a

- en

g

- type endorphenen hoger waren maar dat de activiteit verminderd was ten opzicht van controles. Daarbij werden er geen veranderingen gevonden in de concentraties van

g

-endorfine. Dit suggereert een dysfunctie van het metabolisme van het

g

-endorphine. Echter, alle patiënten hadden langdurig neuroleptica gebruikt, zodat een medicatie-effect mogelijk is.

Als een stoornis in de functie van

g

-type endorphenen een aandeel zou hebben in de pathofysiologie van schizofrenie, dan zou substitutie met exogene, bioactieve

g

-type endorfinen antipsychotisch kunnen werken. Deze hypothese heeft geleid tot een aantal studies met

g

-type endorphine preparaten (DT

g

E, DE

g

E). Bij diverse patiënten zijn therapeutische effecten waargenomen (Verhoeven e.a. 1979) alhoewel zeker niet bij alle patiënten een positief effect waargenomen kon worden (Montgomery e.a. 1992). Vooral patiënten met hoofdzakelijk negatieve symptomen vertoonden een slechte respons op de behandeling met

g

- type endorfinen.

In de grote, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies met

g

-type endorfinen in de behandeling van patiënten met schizofrenie, zijn de resultaten tegenstrijdig. Azorin beschreef een significant antipsychotisch effect van 10 mg DE

g

E als het peptide naast standaard neuroleptica wordt gebruikt (Azorin e.a. 1990), een resultaat dat met 30 mg DE

g

E niet bevestigd kon worden (Verhoeven, 1994, niet gepubliceerde resultaten). Als monotherapie beschrijft Kissling in een dubbelblinde studie, waarin 3mg DE

g

E vergeleken werd met 10 mg haloperidol, een significant antipsychotisch effect van beide preparaten (Kissling e.a 1986). Echter, het antipsychotisch effect van DE

g

E kon niet bevestigd worden in een groot dubbelblind, placebo gecontroleerd, onderzoek met 96 patiënten waarin 10mg DE

g

E vergeleken werd met Thioridazide (Montgomery e.a. 1992). Verschillen in opzet en patiënten selectie zouden verklaringen kunnen zijn voor de uiteenlopende resultaten van de studies met

g

-type endorphenen (Verhoeven, 1994).

Conclusie

Er zijn diverse aanwijzingen dat non-monoaminerge systemen, zoals excitatoire aminozuren (glutamaat en aspartaat), cholecystokinine,

g

- type endorphenen en

s

-antagonisten, een aandeel zouden kunnen hebben in de pathologie van schizofrenie.

De waarneming dat glutamaterge antagonisten schizofreniforme symptomen kunnen veroorzaken, heeft geleid tot de stelling dat een verminderde glutamaterge functie een rol zou kunnen spelen in de pathologie van schizofrenie. Stimulatie van de glutamaterge functie met glycine lijkt vooral invloed te hebben op de negatieve symptomen van schizofrenie. Echter glycine passeert de bloedhersen-barrière matig, zodat het minder geschikt lijkt voor klinische toepassing. Tot op heden zijn er klinisch echter geen betere middelen beschikbaar die specifiek de glutamaterge functie zouden kunnen verbeteren. Afwezigheid van een meer specifiekere glutamaterge agonist die de bloed-hersenbarrière passeert, maakt nader onderzoek naar het aandeel van glutamaterge functie in de pathologie van schizofrenie vooralsnog moeilijk.

De gemeenschappelijke lokalisatie van CCK en dopamine in mesencephale neuronen die projecteren op het mesolimbisch systeem, alsmede de remmende werking van CCK op dopaminerge neurotransmissie, heeft geleid tot de hypothese dat CCK peptiden antipsychotische activiteit zouden kunnen bezitten. Met CCK preparaten zijn in diverse open studies aanwijzingen gevonden dat CCK-peptiden antipsychotische activiteit bezitten, maar dit effect wordt in dubbelblinde studies niet teruggevonden. In de meeste dubbelblinde studies worden de patiënten niet van hun medicatie afgehaald en hebben de patiënten een chronisch ziekte verloop met voornamelijk negatieve symptomen. Goed opgezette, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies met voldoende patiënten ontbreken nog.

Een rol van

s

-receptoren in de pathofysiologie van schizofrenie werd vermoed na de waarneming dat bepaalde opiaten uit de benzomorfan familie met een selectieve, hoge specificiteit voor

s

-receptoren psychosen kunnen veroorzaken. Daarnaast zijn sommige klinisch effectieve antipsychotica krachtige

s

-antagonisten. Tot op heden zijn er weinig studies met specifieke

s

-antagonisten gedaan. Ook hier ontbreekt goed opgezet, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek met voldoende neuroleptica vrije patiënten.

Schizofrenie zou een verstoring kunnen zijn van de balans tussen

a

- en

g

-type endorfinen, waarbij

g

-type endorfinen antipsychotische activiteit zouden kunnen bezitten. Inderdaad zijn bij diverse patiënten met

g

-type endorfinen therapeutische effecten waargenomen. Hierbij valt op dat vooral de patiënten met negatieve symptomen een slechte respons vertoonden. Als

g

-type endorfinen antipsychotische effecten zouden kunnen hebben, is dit hoogstwaarschijnlijk beperkt tot een nog nader te bepalen subgroep van patiënten met schizofrenie. Beter identificatie van de betreffende subgroep en beter trial design is noodzakelijk om tot definitieve uitspraken te kunnen komen over het aandeel van de

g

-type endorfinen in de pathofysiologie van schizofrenie.

In het patiënt-gebonden onderzoek naar de therapeutische effecten van CCK-peptiden,

s

-antagonisten, glutamaterge preparaten en

g

-type endorfinen valt op dat soms chronische, therapie resistente patiënten, met voornamelijk negatieve symptomatologie, deelnemen aan de studies. Deze selectie van patiënten maakt de kans kleiner dat er betrouwbare effecten gevonden worden. Verder ontbreken, zoals gezegd, in de meeste gevallen voldoende placebo-gecontroleerde studies bij medicatie-vrije patiënten en een adequate registratie van de positieve en negatieve symptomen van schizofrenie.

Samenvattend lijkt het aandeel van non-monoaminerge systemen in de pathofysiologie van schizofrenie interessante aanknopingspunten te bieden maar het is tot nu toe slecht onderzocht. De meeste studies zijn verricht zijn met cholecystokinine preparaten en

g

-type endorfinen. Aanvankelijk waren de eerste resultaten, in open en enkel-blinde experimenten, met deze peptiden in de behandeling van patiënten met schizofrenie veelbelovend. De conclusies van de beschikbare dubbelblinde onderzoeken zijn echter minder hoopgevend. Echter in beide gevallen zijn er nog onvoldoende, goed opgezette, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken beschikbaar om een definitief oordeel te geven over de rol van deze peptiden in de pathologie van schizofrenie. Het belang van sigma-receptoren en excitatoire aminozuren in de pathologie van schizofrenie is veel minder onderzocht en studies naar hun rol in de pathologie van schizofrenie lijken gerechtvaardigd.

Kernpublicaties

(een volledige referentielijst en tabellen van de klinische studies die verricht zijn met de diverse non-monoaminerge preparaten zijn verkrijgbaar bij de auteurs)

Andreasen, N.C. en Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.

Azorin, J.M., Blum, A., Charbaut, J., Escande, M., Granier, F., Huber, J.P., Metzger, J.Y., Richou, H., Sitsen, A., Van Amerongen, P. en et al. (1990). Des-enkephalin-gamma-endorphin in the treatment of schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 5, 205-215.

Borison, R.L., Pathiraja, A.P. en Diamond, B.I. (1992). Clinical Efficacy of Sigma Antagonists in Schizophrenia. In H.Y. Meltzer (Ed.). *Novel Antipsychotic Drugs* (pp. 203-210). Raven Press,Ltd.,: New York.

Creese, I.,Burt, D.R. en Snyder, S.H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192, 481-483.

de Wied, D. (1978). Psychopathology as a neuropeptide dysfunction. In J.M. Van Ree & L. Terenius (Eds.). *Characteristics, Function of Opioids* (pp. 113-122). Elsevier/North-Holland Biomedical Press: Amsterdam

Fagg, G.E. en Foster, A.C. (1983). Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system. *Neuroscience*, 9, 701-719.

Gewirtz, G.R., Gorman, J.M., Volavka, J., Macaluso, J., Gribkoff, G.,Taylor, D.P. en Borison, R. (1994). BMY 14802, a Sigma Receptor Ligand for the Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 10, 37-40.

Hokfelt, T., Rehfeld, J.F., Skirboll, L., Ivemark, B., Goldstein, M. en Markey, K. (1980). Evidence for coexistence of dopamine and CCK in meso-limbic neurones. *Nature*, 285, 476-478.

Itoh, H., Shimazono, Y., Kawakita, Y., Kudo, Y., Satoh, Y. en Takahashi, R. (1986). Clinical evaluation of ceruletide in schizophrenia: a multi-institutional cooperative double-blind controlled study. *Psychopharmacology Bulletin*, 22, 123-128.

Janowsky, D.S., el Yousel, M.K., Davis, J.M. en Sekerke, H.J. (1973). Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Archives of General Psychiatry*, 28, 185-191.

Javitt, D.C. en Zukin, S.R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia [see comments]. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1301-1308.

Javitt, D.C., Zylberman, I., Zukin, S.R., Heresco-Levy, U. en Lindenmayer, J. (1994). Amelioration of Negative Symptoms in Schizophrenia by Glycine. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1234-1236.

Keats, A.S. en Telford, J. (1964). Narcotic antagonists as analgetics. Clinical aspects. In R.F. Gould (Ed.). *Molecular modification in drug design: advances in chemistry* (pp. 170-176). American Chemical Society: Washington, DC.

Kissling, W., Möller, J.H., Cootjans, J., Roy, D., Husebø, B., Christiansen, P., & Godt, H.H. (1986). Multicenter double-blind comparison between des-enkephalin-gamma-endorphin (DEyE, Org.5878) and haloperidol concerning the efficacy and safety in the treatment of schizophrenia. *Psychiatry and its related disciplines, the next 25 years, World Psychiatric Association, Regional Symposium*, P178 (abstract).

Largent, B.L., Wilkström, H., Snowman, A.M. en Snyder, S.H. (1988). Novel antipsychotic drugs share high affinity for sigma receptors. *European Journal of Pharmacology*, 155, 345.

Lotstra, F., Verbanck, P., Mendlewicz, J. en Vanderhaeghen, J.J. (1984). No evidence of antipsychotic effect of caerulein in schizophrenic patients free of neuroleptics: a double-blind cross-over study. *Biological Psychiatry*, 19, 877-882.

MacDermott, A.B., Mayer, M.L., Westbrook, G.L., Smith, S.J. en Barker, J.L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones [published erratum appears in *Nature* 1986 Jun 26-Jul 2;321(6073):888]. *Nature*, 321, 519-522.

Matthysse, S. (1973). Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia?. *Federation Proceedings*, 32, 200-205.

Meltzer, H.Y. (1991). The Mechanism of Action of Novel Antipsychotic Drugs. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 263-287.

Meltzer, H.Y. en Stahl, S.M. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 2, 19-76.

Montgomery, S.A., Green, M., Rimon, R., Heikkila, L., Forsstrom, R., Hirsch, S.R., Hallstrom, C., Hippus, H., Naber, R., Khan, M.C. en et al. (1992). Inadequate treatment response to des-enkephalin-gamma-endorphin compared with thioridazine and placebo in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 97-103.

- Morino, P., Herrera Marschitz, M., Meana, J.J., Ungerstedt, U. en Hokfelt, T. (1992). Immunohistochemical evidence for a crossed cholecystokinin corticostriatal pathway in the rat. *Neuroscience Letters*, 148, 133-136.
- Nair, N.P.V., Lal, S. en Bloom, D.M. (1985). Cholecystokinin peptides, dopamine and schizophrenia - A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 9, 515-524.
- Quirion, R., Hammer, R.P., Herkenham, M. en Pert, C.B. (1981). Phencyclidine (angel dust)/ sigma "opiate" receptor: Visualization by tritium-sensitive film. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 78, 5881-5885.
- Su, T. (1982). Evidence for Sigma Opioid Receptor: Binding of [3H]SKF-10047 to Etorphine-Inaccessible Sites in Guinea-Pig Brain.. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 223, 284-290.
- Tamminga, C.A., Littman, R.L., Alphas, L.D., Chase, T.N., Thaker, G.K. en Wagman, A.M. (1986). Neuronal cholecystokinin and schizophrenia: pathogenic and therapeutic studies. *Psychopharmacology Berlin*, 88, 387-391.
- Thomson, A.M., Walker, V.E. en Flynn, D.M. (1989). Glycine enhances NMDA- receptor mediated synaptic potentials in neocortical slices. *Nature*, 338, 422- 424.
- Toru, M., Watanabe, S., Shibuya, H., Nishikawa, T., Noda, K., Mitsushio, H., Ichikawa, H., Kurumaji, A., Takashima, M., Mataga, N. en et al. (1988). Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78, 121-137.
- van Ree, J.M., Bohus, B. en de Wied, D. (1980). Similarity between behavioral effects of Des-Tyrosine-gamma- endorphin and haloperidol and of alfa-endorphin and amphetamine. In E. Leong Way (Ed.). *Endogenous and Exogenous Opiate Agonists and Antagonists* (pp. 459-462). Pergamon: New York.
- van Ree, J.M., Gaffori, O. en de Wied, D. (1983). In rats, the behavioral profile of CCK-8 related peptides resembles that of antipsychotic agents. *European Journal of Pharmacology*, 93, 63-78.
- van Ree, J.M., Verhoeven, W.M., Claas, F.H. en de Wied, D. (1986). Antipsychotic action of gamma-type endorphins: animal and human studies. *Progress in Brain Research*, 65, 221-235.
- Vanderhaegen, J.J., Signeau, J.C. en Gepts, W. (1975). New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigastrin antibodies. *Nature*, 257, 604-605.
- Verhoeven, W.M.A. (1994). Neuropeptides and Schizophrenia: a review and critical reappraisal. In J.A. den Boer, H.G.M. Westenberg & H.M. van Praag (Eds.). *Advances in the Neurobiology of Schizophrenia* (in press, uitgever Chichester: John Wiley and Sons, Ltd.)
- Verhoeven, W.M.A., van Praag, H.M., van Ree, J.M. en de Wied, D. (1979). Improvement of schizophrenic patients treated with [Des-Tyr]-gamma-endorphin (DT-gamma-E). *Archives of General Psychiatry*, 36, 294-298.
- Weissman, A.D., Casanova, M.F., Kleinman, J.E., London, E.D. en De Souza, E.B. (1991). Selective loss of cerebral cortical sigma, but not PCP binding sites in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 29, 41-54.

Wennogle, L.P., Steel, D.J. en Petrack, B. (1985). Characterization of central cholecystokinin receptors using a radioiodinated octapeptide probe. *Life Sciences*, 36, 1485-1492.

Summary: Non-monoaminergic systems in schizophrenia

In the past, schizophrenia research has focussed on mono-aminergic systems, particularly dopaminergic systems. Less is known about the contribution of non-monoaminergic systems in the pathology of schizophrenia. The significance of non-monoaminergic systems, like excitatory aminoacids, cholecystokinin,

s

-receptors and

g

-type endorphins, for schizophrenia research are discussed. Several trials have been performed with cholecystokinin and

g

-type endorphins. The results of open and single blind experiments with these peptides were promising. However the outcome of the first double-blind, placebo-controlled, studies were less positive. In both cases there are not enough double-blind, placebo-controlled studies available to give a definite judgement about the role of these peptiden in the pathology of schizophrenia. Far less studies have been done with

s

-receptors antagonists and excitatory aminoacids. Therefore more trials with

s

-receptors antagonists and excitatory aminoacids are needed to establish the role of these systems in the pathology of schizophrenia.

B.N.M. van Berckel is als toegevoegd onderzoeker en R.S. Kahn als hoogleraar psychiatrie werkzaam bij de divisie Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht. J.M. van Ree is als hoogleraar psychofarmacologie werkzaam bij het Rudolf Magnus Instituut van de Rijksuniversiteit Utrecht. Correspondentieadres eerste auteur: Academisch Ziekenhuis, divisie Psychiatrie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.