

Foetale ontwikkeling en schizofrenie: evidentie uit post mortem onderzoek.

L.M. Talamini en J. Korf

Gepubliceerd in 1994, no. 10

Samenvatting

Post mortem onderzoek heeft dusver geen, of weinig, consistente aanwijzingen geleverd voor een dopaminerge pathogenese van schizofrenie. Wel is er evidentie voor een aandoening van de limbische allocortex, met name van het entorhinale gebied. Gezien het type afwijkingen dat gevonden wordt en de afwezigheid van gliosis, of een gliotisch litteken, is een laat letsel niet aannemelijk; de evidentie wijst eerder op een stoornis van de neurale aanleg. Het is denkbaar dat de frontale associatie gebieden, vanwege hun nauwe connectie met de aangedane allocorticale gebieden, secundair gestoord zijn in hun connectionele ontwikkeling en volwassen fysiologie. Dringend noodzakelijk voor verder onderzoek naar de pathogenese van schizofrenie is een betere beschikbaarheid van post mortem materiaal met een kort post mortem delay en een klinisch goede diagnose. Voor biochemische studies is vooral materiaal van relatief jonge schizofrenen gewenst, ter uitsluiting van effecten van farmacotherapie.

De oorzaak van schizofrenie is vooralsnog niet bekend. Toch zijn er inmiddels steeds meer aanwijzingen die duiden op een ontwikkelingsstoornis van het centraal zenuwstelsel. Deze aanwijzingen zijn merendeels afkomstig uit post mortem onderzoek. Daarbij kan op directe wijze de cellulaire pathologie van een aandoening worden bestudeerd, hetgeen belangrijk inzicht kan verschaffen in de pathogenese. In het geval van schizofrenie heeft post mortem onderzoek inmiddels een aantal opmerkelijke gegevens opgeleverd waarvan in het volgende een beperkt overzicht zal worden gegeven.

Algemene bevindingen

Een aantal wat oudere bevindingen uit post mortem onderzoek betreft het verlaagde hersengewicht en de abnormale grove hersenmorfologie bij sommige schizofrene patiënten. Dit soort afwijkingen blijkt te correleren met cognitieve dysfuncties en premorbiditeitsstoornissen (Jakob en Beckman, 1986). Ook werd herhaaldelijk aangetoond dat de incidentie van specifieke focale hersenpathologie verhoogd is (met 35-50%). Hoewel dit type afwijkingen doorgaans gepaard gaat met fibrillaire gliose, blijkt uit een groot aantal studies dat gliose en andere markers van neurodegeneratie niet direct met de neuropathologie van schizofrenie geassocieerd zijn (Stevens e.a., 1988; Horton e.a., 1993).

Een belangrijke stap in het onderzoek naar schizofrenie kwam voort uit vele studies die ventrikelverwijding aantoonde in de laterale en soms in de derde ventrikels. De verwijding bleek het meest geprononceerd in de postero-temporale tak van de linker laterale ventrikel (Brown e.a., 1986; Suddath e.a., 1990). Deze bevinding werd verondersteld verband te houden met een reductie van het aanliggende weefsel in het mediale deel van de temporale kwab.

Histologische bevindingen; afwijkingen in de allocortex

Morfometrische studies van volume, dwarsdoorsnede oppervlak, celdichtheid en totaal celaantal in de hippocampus rapporteren soms een reductie en soms geen verandering (Bogerts e.a., 1990; Heckers e.a., 1991). Dergelijke studies gedaan in de entorhinale cortex (figuur 1) rapporteren wel consequent een reductie van deze parameters (Brown e.a., 1986; Falkai e.a., 1988). Bovendien beschrijven twee afzonderlijke studies cytoarchitectonische afwijkingen in dit gebied (Jakob en Beckmann, 1986; Arnold e.a., 1991a). Beide groepen constateren een onvolledige gelaagdheid van de entorhinale cortex bij schizofrene patiënten, die het meest opvallend is in de oppervlakkige cellagen. Voorts worden neuronen uit de bovenste cellaag (laag II) die normaal een geklusterde organisatie vertoont, heterotypisch aangetroffen in de onderliggende cellaag (laag III). Volgens een morfometrische studie (Falkai e.a., 1988) is het celtekort in de entorhinale cortex bij schizofrenie inderdaad het grootst in de bovenste cellaag (laag II; 20%), iets minder geprononceerd in de diepere cellagen (lagen IV, V en VI; 14%) en het kleinst in de diepe delen van de tweede cellaag (laag III; 11%). Ten slotte worden ook abnormale invaginaties van de entorhinale cortex beschreven. Dit type afwijkingen is zeer waarschijnlijk congenitaal en volgens de auteurs mogelijk het gevolg van een foutieve neuronale migratie in de vierde à vijfde maand van de zwangerschap.

De entorhinale cortex is een van de twee belangrijkste input-gebieden van de hippocampus en projecteert via de 'perforant path' naar de gyrus dentatus. In verband hiermee is een publicatie interessant die alleen een verlaagd celaantal vindt in de hilus van de linker gyrus dentatus (Jeste en Lohr, 1989). Een andere groep schrijft hun vondst van een licht verlaagd volume in de linker hippocampus toe aan een reductie van de witte stof, omdat de celdichtheid onveranderd wordt bevonden (Heckers e.a., 1991). Gezien het bovenstaande en de algehele discordantie in de post mortem literatuur omtrent de hippocampus, is het denkbaar dat de afwijkingen die zo nu en dan in dit gebied worden aangetroffen vooral gerelateerd zijn aan een abnormale projectie vanuit de entorhinale cortex.

Het andere belangrijke input gebied van de hippocampus is de cingulaire cortex. Het anterieure deel van de cingulaire cortex vertoont evenals de entorhinale cortex een geklusterde organisatie van de meest oppervlakkige cellaag. Volgens Benes en Bird (1987) zijn deze clusters bij schizofrene patiënten kleiner in doorsnede en zijn de onderlinge afstanden gemiddeld groter. Ook zouden de aantallen kleine neuronen in deze cellaag en de neuronen in de pyramidale laag V verlaagd zijn (Benes e.a., 1991b) en zou het aantal verticale axonen in de anterieure cingulaire cortex verhoogd zijn (Benes e.a., 1987). De laatste observatie wordt door de auteurs tentatief genterpreteerd als een verhoging van het aantal cortico-corticale, oftewel associatieve projecties. Ten slotte wordt ook in de ventrale insula een afgenomen aantal cellen in de oppervlakkige cellagen geconstateerd (Jakob en Beckmann, 1986).

De tot dus ver genoemde hersen gebieden (hippocampus, entorhinale cortex, cingulaire cortex en ventrale insula) behoren zonder uitzondering tot de allocortex. Dit is het phylo- en ontogenetisch oudere deel van de cortex, dat voor een groot deel overlapt met de zogenaamde limbische cortex. Morfometrische studies van andere gebieden zijn spaarzamer. Er zijn ons bijvoorbeeld geen studies bekend die een onafhankelijke volume reductie van frontale gebieden beschrijven, hoewel de prefrontale cortex van oudsher en door moderne PET (positron emission tomography) en SPECT (single photon emission tomography) studies met schizofrenie in verband is gebracht. Wel melden twee eerder genoemde studies (Benes e.a., 1986; 1991b) een reductie van het aantal kleine neuronen in laag II (bovenste cellaag) van de prefrontale cortex, alsmede een verhoogd aantal pyramidale neuronen in laag V (1991b). Ook de basale ganglia, die betrokken zijn bij de (bij)werking van antipsychotica, zijn morfometrisch weinig onderzocht en de beschikbare gegevens zijn bovendien tegenstrijdig. Enkele positieve bevindingen betreffen de reductie van de nucleus accumbens (Pakkenberg, 1990) en het interne pallidum (Bogerts e.a., 1990). De weinige bevindingen aangaande de amygdala zijn allen

negatief (Pakkenberg, 1990).

Receptor bindingsonderzoek en de dopamine hypothese

Hoewel morfologische afwijkingen in de dopaminerge kernen van schizofrene patiënten nooit zijn aangetoond, is wel herhaaldelijk een afwijkende dopamine transmissie gerapporteerd. Deze rapportages zijn gebaseerd op receptor bindingsstudies. Dit is een relatief moderne aanpak in post mortem onderzoek, waarbij receptoren en hun dichtheden gemeten worden aan de hand van de binding van radioactief gelabelde liganden. In het onderzoek naar schizofrenie zijn de dopamine receptoren uitgebreid onderzocht in verband met de hoge affiniteit van de typische antipsychotica voor de dopaminerge D2 receptor. Verhoogde binding aan de D2 receptor, maar niet aan de D1 receptor werd herhaaldelijk gevonden in de nucleus caudatus, het putamen en de nucleus accumbens van schizofrene patiënten (Mackay e.a., 1982; Cross e.a., 1981; Seeman e.a., 1987). Een van deze studies rapporteert tevens een verhoogde dopamine concentratie (Mackay e.a., 1982). Volgens Seeman en collega's vertoont de D2 receptor binding bij schizofrene patiënten een bimodaal patroon. Dat wil zeggen dat in ongeveer de helft van de gevallen een D2 receptor dichtheid wordt gevonden die in de 'range' ligt van normale controle personen, terwijl de andere helft een hogere dichtheid vertoont. Deze verdeling suggereert dat de verhoogde receptor dichtheden niet oorzakelijk betrokken zijn bij schizofrenie, maar secundair optreden, of een effect zijn van farmacotherapie. Zo is het bekend dat met toenemende leeftijd zowel dopamine gehalte als D2 binding in de hersenen omlaag gaan (Brucke e.a., 1991), terwijl behandeling met neuroleptica dopamineniveaus (Deakin e.a., 1990) en D2 receptorbinding juist verhoogt (Burt e.a., 1977; Clow e.a., 1980; Seeman e.a., 1987; Mackay e.a., 1982; Cross e.a., 1981).

De laatste jaren zijn middels moleculair-biologische technieken nog een aantal andere dopamine receptoren gekarakteriseerd (Van Tol e.a., 1992; Sokoloff e.a., 1990; Sunahara e.a., 1991). Op het moment dat dit stuk geschreven wordt is er sprake van vijf, door verschillende genen gecodeerde, dopamine receptoren (D1, D2, D3, D4 en D5), alsmede verscheidene subtypen (Van Tol e.a., 1992). De 'nieuwe' D3 en D4 receptoren staan op het moment in de belangstelling in verband met hun mogelijke betrokkenheid bij de therapeutische effecten van het atypische antipsychoticum clozapine. In een recente studie (Seeman e.a., 1993), die echter gebruik maakt van een discutabele meetmethode, wordt een verhoogde dichtheid van dopamine D4 receptoren bij schizofrene patiënten aangetoond. Ook de D3 receptor is inmiddels bestudeerd op mRNA niveau; met behulp van semi-kwantitatieve 'polymerase chain reaction' (PCR) amplificatie werd een specifiek verlies van D3 mRNA gemeten in de pariëtale en motor cortex van 'schizofrene' breinen (Schmauss e.a., 1993). Evenals in het geval van de receptorbindingsstudies kan deze bevinding zowel gerelateerd zijn aan oorzakelijke aspecten, als aan het verloop van schizofrenie. Ze kan zelfs een effect van medicatie zijn, daar de meeste breinen in post mortem onderzoek afkomstig zijn van farmacotherapeutisch behandelde patiënten. Bij histologische studies is over het algemeen een eenduidiger interpretatie van de resultaten mogelijk, daar celmorfologie en weefselarchitectuur in het volwassen organisme veel minder plastisch zijn dan parameters die gerelateerd zijn aan synaptische transmissie, zoals bijvoorbeeld receptordichtheden en transmitter concentraties. Dientengevolge worden histologische en celmorfologische studies minder ernstig gecompliceerd door medicatie, leeftijds-, en andere interfererende factoren.

Phencyclidine en de rol van glutamaterge transmissie

De idee van een afwijkende glutamaat transmissie bij schizofrenie werd ongeveer 30 jaar geleden voor het eerst gesuggereerd (Luby e.a., 1962) naar aanleiding van de psychotomimetische effecten van het farmacon phencyclidine (PCP). PCP grijpt aan in het kanaal van de glutamaterge NMDA receptor en blokkeert, non-competitief, de transmissie hierover. Het induceert in normale personen een sterk op schizofrenie gelijkende staat met zowel positieve als negatieve symptomen. Bovendien lokt PCP cognitieve stoornissen uit die ook geassocieerd zijn met schizofrenie. Amfetamine, dat een

dopaminerg effect heeft, induceert daarentegen slechts een beperkt spectrum aan psychotische symptomen (vijandigheid, agitatie, paranoïde wanen). Er is wel geopperd dat de amfetamine psychose gelijkt op psychosen in het algemeen en niet specifiek op schizofrenie.

Een tweetal onderzoeksgroepen heeft de binding aan verschillende typen glutamaatreceptoren in de hersenen van schizofrene patiënten gemeten. Hun studies suggereren dat radioactieve ligandbinding aan hoge-affiniteits-kainate-bindende glutamaat NMDA receptoren en presynaptische glutamaat uptake plaatsen (Deakin e.a., 1990; Simpson e.a., 1992) bilateraal verhoogd is in de orbitofrontale cortex van schizofrene patiënten. Het aantal NMDA receptor-geassocieerde glycine 'sites' zou tevens verhoogd zijn in een aantal andere corticale gebieden (Ishimaru e.a., 1994). Subcorticaal, in het striatum, zou de binding aan pre-synaptische glutamaat uptake plaatsen juist verlaagd zijn (Simpson e.a., 1992). Zoals vaak het geval is in post mortem bindingsstudies, is het meeste hersenweefsel afkomstig van patiënten die onderhevig zijn geweest aan behandeling met neuroleptica, zodat medicatie-effecten wederom niet kunnen worden uitgesloten. Desalniettemin zijn de gegevens over glutamaat receptorbinding interessant, daar ze in overeenstemming zijn met zowel de werking van phencyclidine als morfologisch post mortem onderzoek. Dat laatste demonstreert immers afwijkingen in vooral de oppervlakkige lagen van de limbische allocortex, waarover cortico-corticale informatie overdracht wordt gemedieerd, via glutamaterge projecties. Het is hier interessant om aan een eerder genoemde studie van Benes en Majocha (1987) te refereren, die melding maakt van een verhoogde hoeveelheid cortico-corticale (en dus glutamaterge) projecties in de cingulaire cortex.

Een eerder genoemde studie meldt ook een verlaagde binding aan GABA receptoren in het pallidum en het putamen (Deakin e.a. 1990), terwijl Benes en collega's (1992) een verhoogde ([3H]muscimol) binding aan GABA A receptoren rapporteren in laag II en III van de anterieure cingulaire cortex. Oudere studies rapporteren echter normale concentraties van GABA en andere aminozuren bij schizofrene patiënten (Korpi e.a., 1987), alsmede een onveranderde GABA binding en GAD (glutamic acid decarboxylase; het GABA-synthetiserende enzym) activiteit (Bennet e.a., 1979). In de laatste studie werd wel een verlaagde binding aan de 5HT₂ (serotonine) receptor gevonden in de frontale cortex van schizofrene patiënten; een vondst die later werd gerepliceerd door Laruelle en collega's (1993). De 5HT₂ receptor staat momenteel in de belangstelling in verband met het farmacologisch profiel van enkele atypische anti-psychotica.

Immunohistochemische ondersteuning voor de hypothese van een temporale ontwikkelingsstoornis

Recentelijk is een aantal publicaties verschenen die gebruik maken van immunohistochemische technieken in post mortem onderzoek naar schizofrenie. Zo toonden Akbarian en collega's (1993a; 1993b) significante veranderingen aan in de verdeling van nicotinamide-adenine dinucleotide fosfaat-diaphorase (NADP-d) in de dorsolaterale pre-frontale en in de temporale neocortex. Vergelijkbare veranderingen, zij het minder prominent, werden aangetroffen in de hippocampus en parahippocampale witte stof. In het normale volwassen brein worden NADP-d bevattende neuronen aangetroffen in de witte stof onmiddellijk onder laag VI van de cortex. Zij worden geacht over te blijven van de subplaat, een vroeg gevormde transitoire structuur die een sleutelrol speelt in corticale ontwikkeling en connectievorming. In de studie van Akbarian en collega's lagen de NADPH-d immunoreactieve neuronen bij schizofrene patiënten gemiddeld dieper dan bij normale controles. Evenals Jakob en Beckmann (1986) en Arnold (1991) op basis van hun bevindingen in de entorhinale cortex, suggereren Akbarian e.a. een defect in de corticale ontwikkeling bij schizofrenie. Het moet echter opgemerkt worden dat door Jakob en Beckmann (1986) geen cytoarchitectonische afwijkingen werden gevonden in de posterieure temporale neocortex van schizofrene patiënten.

Een andere immunohistochemische studie (Arnold e.a., 1991) rapporteert een afwijkende distributie van twee microtubulus geassocieerde proteïnen, MAP2 en MAP5, in het subiculum en de entorhinale cortex van schizofrene patiënten. De verminderde immunoreactiviteit van MAP2 in de entorhinale cortex beperkt zich in twee van de zes gevallen tot de oppervlakkige lagen. De verminderde aanwezigheid van deze twee MAP's wordt geopperd ten grondslag te liggen aan de eerder beschreven cytoarchitectonische afwijkingen bij schizofrenie, daar MAP's de driedimensionale vorm en stevigheid van de cel mede bepalen.

Convergentie met andere takken van onderzoek

Over de hele linie bekeken lijken de gegevens uit post mortem onderzoek naar schizofrenie te wijzen op een pathogenese waarin een abnormale ontwikkeling van allocorticale associatiegebieden een rol speelt. Een ontwikkelingsdefect in deze gebieden wordt gesuggereerd door de abnormale cytoarchitectuur die er wordt aangetroffen, daar het onwaarschijnlijk is dat deze zich na de foetale ontwikkeling nog zou kunnen instellen. Verder maakt de afwezigheid van gliose, of een 'gliotisch litteken', een neurodegeneratief proces onwaarschijnlijk, terwijl een eventueel traumatisch letsel zou moeten zijn opgetreden vóór de ontwikkeling van het immuunsysteem. Ook een aantal follow-up studies bij schizofrene patiënten suggereert een niet progressief verloop van de ventrikel verwijding (Reveley e.a., 1988; Illowsky e.a., 1988). Ondersteuning voor de idee van een 'vroeg' letsel komt van de vondst van ventrikelverwijding bij een 10-jarige schizofrene patiënt (Woody e.a., 1987) en van twee jonge adolescenten die CT-scanning ondergingen vóór het optreden van de eerste schizofrene symptomen (O'Callaghan e.a., 1988; Weinberger e.a., 1988).

De post mortem gegevens wijzen vooral op afwijkingen in de oppervlakkige cellagen van de limbische allocortex. Daar de oppervlakkige cortextlagen, via glutamaterge projecties, de cortico-corticale informatie overdracht bewerkstelligen, suggereert dit dat de glutamaterge transmissie tussen de aangedane en andere corticale gebieden aangetast zou kunnen zijn bij schizofrene patiënten (tot de cortex moet overigens ook de hippocampus gerekend worden). De idee van een abnormale glutamaterge transmissie bij schizofrenie is in overeenstemming met de psychotomimetische effecten van PCP en andere NMDA receptor antagonisten bij gezonde personen.

De entorhinale cortex en de cingulaire cortex zijn de belangrijkste inputgebieden van de hippocampus en stellen deze in verbinding met de verschillende hogere orde- en associatieve gebieden in de neocortex (figuur 1). De neocorticale afferenten naar de cingulaire cortex zijn sterk topologisch georganiseerd. De anterieure cingulaire cortex staat bijvoorbeeld in verbinding met de prefrontale cortex. In het geval van een aberrante transmissie over zowel de entorhinale- als de anterieure cingulaire cortex zal de prefrontale associatie cortex over geen van zijn twee toegangswegen meer met de hippocampus kunnen communiceren. Bovendien projecteert de entorhinale cortex, via de nucleus accumbens en het ventrale striatum terug naar de prefrontale cortex. Gezien de aanzienlijke interconnecties is het aannemelijk dat morfologische afwijkingen in de entorhinale en anterieure cingulaire cortex het normaal functioneren van de prefrontale cortex zouden kunnen belemmeren.

Deze gedachtengang suggereert dat prefrontale hypofunctie, zoals evident in PET (Buchsbaum e.a., 1992a) en SPECT studies (Weinberger e.a., 1992) en de mediotemporale afwijkingen uit post mortem onderzoek, in principe in een coherente hypothese omtrent de pathogenese van schizofrenie zijn te vatten. Hierbij zouden de functionele frontale deficiënties secundair zijn aan een primaire lesie in het mediotemporale gebied en niet per se gepaard hoeven gaan met opvallende anatomisch- morfologische abnormaliteiten in de prefrontale cortex. Een belangrijke ondersteuning voor een geunificeerde pathogenese van schizofrenie komt voort uit studies van Weinberger en collega's (1992) van tweelingen discordant voor schizofrenie. De tweelingen ondergingen zowel een MRI als een SPECT scan gedurende een prefrontale activatie test, waarna bleek dat de mate van mediotemporale reductie

en van prefrontale hypofunctie in de schizofrene tweelingen gecorreleerd waren. In overeenstemming met een primair mediotemporale defect wijzen andere PET en SPECT studies uit dat prefrontale hypofunctie alleen correleert met een prominente negatieve symptomatologie, terwijl mediotemporale hypofunctie zowel gerelateerd is aan een positief als aan een negatief symptoom beeld (Tamminga e.a., 1992).

Lateralisatie van afwijkingen en de ontwikkelingshypothese

Vele publicaties omtrent de temporale kwab bij schizofrene patiënten rapporteren grotere afwijkingen in de linker dan in de rechter hemisfeer. Ook tonen verschillende in vivo studies correlaties aan tussen rechtszijdige afwijkingen en negatieve symptomatologie, terwijl positieve symptomen sterker met links- dan met rechtszijdige afwijkingen correleren (Degreef e.a., 1992). Het een en ander is te verklaren uitgaande van een ontwikkelingsstoornis van de entorhinale cortex bij schizofrenie: daar de normale ontwikkeling van de linker temporale cortex een à twee weken achterloopt op de rechter, zal elke factor die beide simultaan remt, de linker entorhinale cortex sterker benadelen dan de rechter. Aangezien de entorhinale cortex een van de vroegst ontwikkelende corticale gebieden is zouden nauw verbonden gebieden, die zich later in de embryologie ontwikkelen, een abnormale connectionele ontwikkeling kunnen doormaken. De gebieden waarvoor dit bij uitstek zou gelden zijn de hippocampus en de multimodale associatie cortexen. Om voor de hand liggende reden zouden deze 'secundaire' afwijkingen eveneens meer geprononceerd zijn in de linker hemisfeer dan in de rechter.

Neurobiologie en symptomatologie

Bij mensen en andere primaten is de prefrontale cortex een sterk gedifferentieerde structuur, die een belangrijke rol speelt in het visualiseren en afwegen van de gevolgen van toekomstige acties ten behoeve van het 'plannen' van gedrag. Omvangrijke lesies van frontale corticale gebieden, die ook delen van de limbische associatie cortex omvatten, resulteren bijna altijd in aandachts- en motivatiestoornissen, welke ook typische negatieve symptomen zijn in schizofrenie. De hippocampale formatie en zijn allocorticale inputgebieden, die samen een groot deel van het limbische systeem uitmaken, lijken betrokken te zijn bij geheugenfuncties zoals de vorming van associaties tussen stimuli van verschillende modaliteit, en de aan tijd en ruimte gerelateerde aspecten van leren. Het is denkbaar dat bij schizofrenie een verstoring van de normale informatie overdracht tussen de prefrontale cortex en de hippocampale formatie, de capaciteit van de patiënt vermindert om eerder opgedane ervaringen te betrekken bij het afwegen van een nieuwe situatie. Anders geformuleerd: de schizofrene patiënt is mogelijk niet, of slecht in staat de realiteit te toetsen aan de hand van eerder opgestelde modellen van de werkelijkheid.

Verscheidene aan frontale, of aan mediotemporale gebieden toegeschreven functies lijken aangedaan bij schizofrenie (Kolb en Whishaw, 1983). Het defect in de entorhinale cortex zou naar verwachting echter ook de functie van de andere associatie gebieden moeten beïnvloeden. Dit lijkt in overeenstemming met bepaalde symptomen in schizofrenie. Zo zijn hallucinaties opgewekt bij epileptici door elektrische stimulatie van de hogere-orde cortex van de temporale kwab. Een belangrijke ondersteuning voor de betrokkenheid van de entorhinale cortex bij cognitieve dysfuncties komt voorts van een studie van Braak en Braak (1992). In deze uitgebreide studie werden afwijkingen in de oppervlakkige cellagen van de entorhinale cortex gerelateerd aan de cognitieve symptomen die voorkomen bij neurologische aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson en de ziekte van Huntington. Een gangbare observatie in de kliniek is de schijnbaar verhoogde pijndrempel van schizofrene patiënten. Dit verschijnsel kan begrepen worden vanuit een abnormale functie van de anterieure cingulaire cortex, daar deze laatste een belangrijke rol speelt in, met name, de emotionele component van pijnperceptie.

Post mortem onderzoek vereist samenwerking

De belangrijkste beperkende factor bij post mortem onderzoek is het weefsel zelf. Het is schaars en moeilijk verkrijgbaar, zeker bij een aandoening als schizofrenie, waarbij de patiënt vaker niet dan wel in een gehospitaliseerde omgeving komt te overlijden. In Nederland bestaat tot op heden geen georganiseerde inzameling van 'schizofrene' breinen. Onderzoekslaboratoria, zoals het onze, zijn daarom genoodzaakt zich te wenden tot buitenlandse hersenbanken. De ervaring leert echter dat deze collecties vaak in de eerste instantie bestemd zijn voor gebruik door enkele locale onderzoeksgroepen. Mede hierdoor is de beschikbaarheid van weefsel voor derden over het algemeen niet groot.

Het een en ander heeft tot gevolg dat er wereldwijd slechts een zeer beperkt aantal groepen post mortem onderzoek doet van schizofrenie. Dit is spijtig omdat met intensief post mortem en daaraan gerelateerd onderzoek nieuwe inzichten omtrent de pathogenese en behandeling van schizofrenie niet al te ver buiten bereik lijken te liggen. Met name van technieken die relatief recent in post mortem onderzoek zijn geïntroduceerd mag in de nabije toekomst belangrijke vooruitgang worden verwacht. Deze technieken, zoals immunohistochemie, receptor autoradiografie en in situ hybridisatie vereisen een kort post mortem 'delay' en een techniekspecifieke preparatie van het weefsel. Overleg en samenwerking tussen onderzoekers en klinici is daarom bij een eventuele inzameling vereist. Uit het bovenstaande mag blijken dat er grote behoefte is aan een betere beschikbaarheid van post mortem hersenmateriaal van schizofrene patiënten. Daarom is het van belang dat, ook in Nederland, een brug wordt geslagen tussen onderzoekslaboratorium en kliniek, opdat, mogelijk in de toekomst, het aanzienlijke aantal mensen dat aan schizofrenie lijdt beter geholpen zal kunnen worden.

Kernpublicaties

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

Arnold, S.E., V.M.-Y. Lee, R.E. Gur, e.a. (1991b), Abnormal expression of two microtubule-associated proteins (MAP2 and MAP5) in specific subfields of the hippocampal formation in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88, 10850-10854.

Arnold, S.E., B.T. Hyman, G.V. Van Hoesen, e.a. (1991a), Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Archives General Psychiatry* 48, 625-632.

Benes, F.M., en E.D. Bird (1987), An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Archives General Psychiatry* 44, 608- 616.

Deakin, J.F.W., P. Slater, M.D.C. Simpson, e.a. (1990), Disturbed brain glutamate and GABA mechanisms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 3, 33.

Jakob, H., en H. Beckmann (1986), Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *Journal of Neural Transmission* 65, 303-326.

Falkai, P., B. Bogerts, en M. Rozumek (1988), Limbic pathology in schizophrenia: The entorhinal region-A morphometric study. *Biological Psychiatry* 24, 515- 521.

Summary: Foetal development and schizophrenia: evidence from post mortem research

Post mortem research has, thusfar, provided little or no consistent evidence for a dopaminergic pathogenesis of schizophrenia. The evidence, instead, points to an affection of the limbic allocortex, particularly of the entorhinal cortex. The type of abnormalities that are found and the absence of gliosis, or a gliotic scar, make a 'late' injury unlikely and point, instead, in the direction of an ontogenetic disturbance. It is probable that the intricate connections between the affected allocortical areas and the frontal association areas would result in a secondary disturbance of the connectional development and adult physiology of the latter areas. Imperative for further research of the pathogenesis of schizophrenia is an increased availability of post mortem material with a short post mortem delay and a good clinical diagnosis. For biochemical studies, material from relatively young schizophrenics is needed, in order to avoid effects of long term pharmacotherapy.

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