



Neuro-inflammatie in schizofrenie

**Corien Grit S1697862
Bachelorscriptie
Rijksuniversiteit Groningen
Afd. Moleculaire Neurobiologie
Begeleiders: Prof. Dr. U.L.M. Eisel &
Dr. H. C. Klein
December 2010/ Januari 2011**

Samenvatting

Naar schatting lijdt 1% van de wereldbevolking aan de psychische aandoening schizofrenie. Het aantal schizofrenie patiënten neemt echter toe. Niet alleen is schizofrenie een zware last voor de patiënt en de familie en omgeving van de patiënt, ook brengt de psychische aandoening hoge kosten met zich mee voor de maatschappij door productieverlies en hoge kosten van de behandeling van deze psychische stoornis. De precieze oorzaak van schizofrenie is echter nog onbekend, net als een geschikte therapie. Steeds meer bewijs komt er echter voor de betrokkenheid van het immuunsysteem. Verhoogde activiteit van microgliacellen en microglia afkomstige cytokines wordt gekoppeld aan schizofrenie. Er zijn bewijzen voor het ontstaan van een verschuiving in de immunreactie bij schizofreniepatiënten en aangetoond is dat er in verschillende stadia van schizofrenie verschillende immuun processen optreden. Ook andere hypothese omtrent schizofrenie kunnen worden gekoppeld aan het immuunsysteem. Zo lijkt er via kynurenine zuur (KYNA)¹ een koppeling te bestaan tussen het glutamaterge systeem en het immuunsysteem. Een andere mogelijke link tussen het glutamaterge systeem en het immuunsysteem ligt bij een Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) receptor. Daarnaast blijken sommige antipsychotica ontstekingsremmend te zijn, wat mogelijk duidt op de betrokkenheid van het immuunsysteem. De gevonden onderzoeksresultaten en hieruit te trekken conclusies vallen echter te bediscussiëren. In deze scriptie is aan de hand van onderzoeksresultaten onderzocht of er een aannemelijke link is tussen neuro-inflammatie en het ontstaan van schizofrenie.

Kernwoorden: Schizofrenie, neuro-inflammatie, immuunsysteem, microgliacellen, cytokines, NMDA-receptor, TNFR2, antipsychotica.

¹ Naar het engelse 'Kynurenine acid'.

Inhoudsopgave

	Pagina
Hoofdstuk 1: Introductie	4
- §1.1 Schizofrenie	4
- §1.2 Behandeling	4
- §1.3 Veroorzaking	5
Hoofdstuk 2: Microgliacellen	6
- §2.1 Geactiveerde microgliacellen	6
- §2.2 Toename in microgliacellen	7
- §2.3 PET studie	7
- §2.4 Microglia veroudering	8
Hoofdstuk 3: Cytokines	9
- §3.1 Cytokine afgifte	9
- §3.2 Infecties tijdens en na de zwangerschap	10
- §3.3 Type-1/Type-2 immuunreactie	10
- §3.4 Infecties tijdens en na de zwangerschap	11
- §3.5 Verstoring balans microgliacellen en astrocyten	11
Hoofdstuk 4: De glutamaat hypothese en het immuunsysteem	13
- §4.1 Glutamaat hypothese	13
- §4.2 Kynurenine zuur	13
- §4.3 Koppeling immuunsysteem	14
- §4.4 NMDA antagonisten	15
- §4.5 NMDA-receptor en TNFR2	15
Hoofdstuk 5: Antipsychotica	17
- §5.1 Huidige situatie	17
- §5.2 Anti-inflammatoire effecten	17
- §5.3 Minocycline en Aspirine	18
- §5.4 COX-2 remmers	19
Hoofdstuk 6: Discussie	21
- §6.1 Onderzoek naar het immuunsysteem	21
- §6.2 Tegenstrijdigheden	21
- §6.3 Samenhang componenten	22
Referenties	24

Hoofdstuk 1: Introductie

§1.1 Schizofrenie

Naar schatting lijdt 1% van de wereldbevolking aan de psychische aandoening schizofrenie. Schizofrenie wordt gekenmerkt door het optreden van psychoses, waarbij het contact van de patiënt met de buitenwereld ernstig verstoord is. Schizofrenie is een zeer complexe aandoening, die in verschillende vormen tot uiting komt in patiënten. Vroeger werd gedacht dat deze mensen een gespleten persoonlijkheid hadden (schizo phrenos betekent gespleten geest), tegenwoordig is deze opvatting achterhaald. Wat de werkelijke oorzaak is van het ontstaan van deze ziekte is nog altijd onbekend.

De ziekte manifesteert zich al op jonge leeftijd, de eerste symptomen doen zich meestal voor tussen het 15^e en 30^e levensjaar. Schizofrenie is een chronische stoornis, waarbij psychoses gekenmerkt worden door abnormale ideeën en veranderingen in waarneming, gedrag en gedachten. Tijdens een psychose worden waarnemingen niet meer goed getoetst aan de werkelijkheid. Door verstoring van het denkproces ontstaan er symptomen als hallucinaties, wanen en ongewone spraak en gedrag. Schizofrenie patiënten worden door deze symptomen beperkt in de omgang met andere mensen, hierdoor zonderen patiënten zich vaak af van de buitenwereld.

Een aantal bevindingen komen structureel terug bij schizofrenie patiënten, hierbij gaat het om vergrote hersenventrikels en afname van het hersenvolume en de corticale grijze stof in de hersenen. Al voordat de afwijkingen in de hersenen waarneembaar zijn, ontstaan er symptomen van schizofrenie, bestaande uit zogenoemde positieve en negatieve symptomen. De positieve symptomen omvatten de aanwezigheid van ongebruikelijke percepties, gedachten en gedragingen zoals wanen en hallucinaties. De negatieve symptomen worden juist gekenmerkt door afwezigheid van onder andere energie, concentratie, interesse en emoties (Perez-Costas et al., 2010). Het verloop van de ziekte wordt weergegeven in drie fasen. De prodromale fase is de eerste fase, voorafgaand aan de eerste psychose. Deze periode kan enkele dagen tot een aantal jaren duren. In deze fase zijn er vaak voortekenen zichtbaar, zoals veranderingen in het beschrijven van gevoelens en gedachten. Er zijn echter nog geen psychotische kenmerken. De acute of psychotische fase is de daaropvolgende fase. In deze fase van het verloop treden de eerste psychotische symptomen op, waaronder wanen, hallucinaties en denkstoornissen. Deze fase kan aanhouden gedurende drie maanden tot een half jaar, vaak wordt deze fase beëindigd door gebruik van juiste medicatie. Vervolgens volgt een herstel fase of stabiele fase, waarin de psychose verminderd is maar de patiënten zich vaak terugtrekken en gebrek aan initiatief vertonen (Agius et al., 2010). Het verdere verloop verschilt van persoon tot persoon. Vaak volgt een wisselend verloop met fasen van herstel en psychotische fasen. Sommige patiënten takelen langzaam af, met chronische verstoringen en afnemende cognitie tot gevolg. Één op de tien schizofrenie patiënten pleegt uiteindelijk zelfmoord.

§1.2 Behandeling

Het aantal schizofrenie patiënten neemt toe. Niet alleen is schizofrenie een zware last voor de patiënt en de familie en omgeving van de patiënt, ook brengt de psychische aandoening hoge kosten met zich mee voor de maatschappij door verlies op de arbeidsmarkt en hoge kosten van de behandeling van deze psychische stoornis. Een efficiënte behandeling is er nog niet. Op dit moment worden schizofreniepatiënten vaak behandeld met antipsychotica. Antipsychotica zijn opgesplitst in twee groepen: klassieke antipsychotica en atypische antipsychotica. De klassieke medicatie is vooral gericht op het voorkomen van positieve symptomen, deze medicijnen hebben echter veel bijwerkingen bij hogere doseringen. De atypische antipsychotica zouden werken op zowel positieve als negatieve symptomen van de psychose. Ook geeft deze atypische medicatie minder bijwerkingen

wat betreft bewegingsstoornissen. De klassieke antipsychotica zijn er op gericht om de dopaminerge werking in de hersenen te verlagen, door een antagonistische werking op de postsynaptische dopamine type-2 (D2) receptoren. De atypische antipsychotica werken op zowel de D2 receptoren als op serotonine (5-HT) receptoren. (Tandon et al., 2010). De precieze werking van de antipsychotica is niet bekend, bovendien is er een grote groep patiënten voor wie de antipsychotica geen verbetering brengen. Op het gebied van medicatie voor schizofrenie patiënten valt dus nog een sterke verbetering te behalen.

§1.3 Veroorzaking

Voor de ontwikkeling van een goede therapie voor schizofrenie, is verder inzicht in de veroorzaking van schizofrenie noodzakelijk. Over de mogelijke oorzaken van schizofrenie wordt nog altijd veel gespeculeerd. Vroeger werd gedacht dat schizofrenie ontstond door slechte opvoeding of een zwakke wil. Tegenwoordig wordt er veel fundamenteel onderzoek gedaan en worden er steeds meer processen bekend die betrekking hebben op schizofrenie. Hieruit blijkt wederom hoe complex deze aandoening is. De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat vele factoren invloed hebben op het ontstaan van schizofrenie. De grootste risicofactor is de genetische vatbaarheid, het overerven van de aandoening. Andere factoren die in de afgelopen jaren zijn gekoppeld aan schizofrenie zijn prenatale maternale infecties, complicaties bij de geboorte, sociale condities met veel stress, drugsgebruik en zelfs sterke verstedelijking (Murphy, 2010). Op de vraag hoe deze factoren invloed kunnen hebben op het ontstaan van schizofrenie, op welke mechanismen deze factoren aangrijpen, is tot nu toe nog geen duidelijk antwoord. Wel zijn er verschillende hypothesen ontstaan naar aanleiding van resultaten uit fundamenteel onderzoek, veel daarvan beslaan de betrokkenheid van neurotransmitters. Veel voorkomende hypothesen zijn: de betrokkenheid van het dopaminerge systeem, betrokkenheid van het glutamaterge systeem, betrokkenheid van het cholinerge systeem, abnormale hersenontwikkeling en betrokkenheid van het immuunsysteem.

Geen van bovenstaande hypothesen heeft tot op heden in detail het ontstaan en ontwikkelen van schizofrenie kunnen verklaren. Uit studies naar neurotransmitters, met name dopamine, zijn tot nu toe weinig consistente en overtuigende resultaten gekomen. Bovendien laten de huidige antipsychotica, aangrijpend op het dopaminerge en serotonerge systeem, te wensen over. Steeds meer bewijs komt er echter voor de betrokkenheid van het immuunsysteem. Verhoogde activiteit van microglia-cellen en microglia afkomstige cytokines wordt gekoppeld aan schizofrenie. Ook andere hypothesen omtrent schizofrenie kunnen worden gekoppeld aan het immuunsysteem. Bovendien blijken sommige antipsychotica ontstekingsremmend te zijn, wat mogelijk duidt op de betrokkenheid van het immuunsysteem (Monji et al., 2009).

In deze scriptie zal er worden ingegaan op de hypothese omtrent neuro-inflammatie in schizofrenie. De onderbouwing van deze hypothese wordt geëvalueerd aan de hand van onderzoeksresultaten. Er wordt onderzocht of er een aannemelijke link is tussen neuro-inflammatie en het ontstaan van schizofrenie.

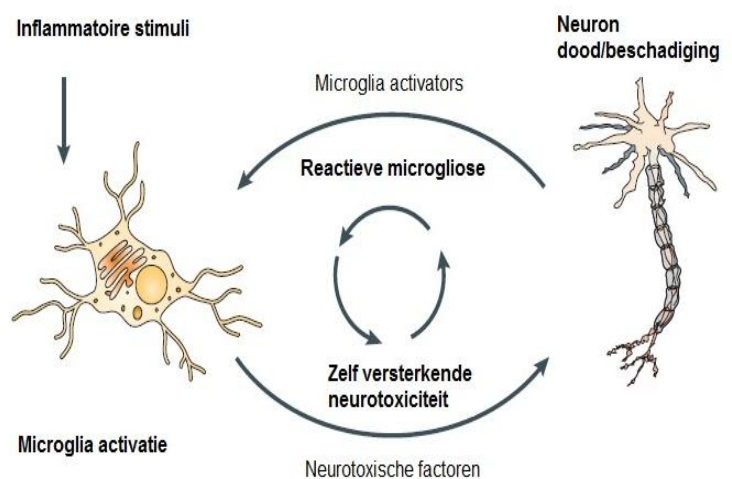
Hoofdstuk 2: Microgliacellen

§2.1 Geactiveerde microgliacellen

Microgliacellen zijn gespecialiseerde macrofagen die in actie komen bij beschadiging of infecties in het hersenweefsel. Bovendien zijn microgliacellen mogelijk betrokken bij ontwikkelingsprocessen in de hersenen (Monier et al., 2007). Microgliacellen beslaan ongeveer 12% van het totale hersenvolume. In gezonde hersenen bevinden de microgliacellen zich in een rustend stadium. De rustende microgliacellen zijn gekenmerkt door een vertakte morfologie en lange uitlopers van het cellichaam in de omgeving en hebben een controlerende functie (Doorduyn et al., 2009). De microgliacellen merken kleine veranderingen in de omliggende omgeving op, met behulp van oppervlakte receptoren, immunoglobulines, adhesiemoleculen, receptoren voor complement fragmenten en inflammatoire stimuli (Nimmerjahn et al., 2005).

De controle van de omgeving gebeurt door het constant verlengen en terugtrekken van uitlopers, waarmee extracellulaire signalen worden waargenomen. Bij aanwezigheid van pathogenen, vreemd materiaal en stervende of dode cellen ondergaan microgliacellen een verschuiving van slapend naar een geactiveerde toestand. Geactiveerde microgliacellen veranderen van morfologie naar een amoebioïde vorm met korte uitlopers. Daarnaast ontstaan er ook veranderingen in de celsignalering en genexpressie. In reactie op deze veranderingen verhogen microgliacellen de expressie van oppervlakte receptoren, neurotrofe factoren en verhogen de productie van pro- en anti-inflammatoire cytokines. Hierdoor worden T-cellen naar de plaats van infectie geleid. Bovendien geeft verhoogde expressie van MHC-receptoren de microgliacellen een sterker antigeen presenterende werking (Lull & Block, 2010). Dit alles met doel de infecterende bronnen en beschadigd hersenweefsel te verwijderen. De aanwezigheid van geactiveerde microglia is dan ook een sterke aanwijzing voor de aanwezigheid van een ontstekingsreactie (Doorduyn et al., 2009).

In neurologische aandoeningen ontstaan vaak ongecontroleerde microglia activatie. De chronische activering van microgliacellen beslaat het proces van reactieve microgliose (Fig. 1). Tijdens reactieve microgliose ontstaat een positieve feedback waarbij chronisch geactiveerde microgliacellen rustende microgliacellen activeren, dit effect is dus cumulatief (Lull & Block, 2010). Er bestaat nog altijd twijfel over de rol van microglia activatie bij neurodegeneratie; het is nog onduidelijk of geactiveerde microgliacellen neuronbeschermend zijn (Streit, 2002). De betrokkenheid van microglia activatie en daarmee dus neuro-inflammatie, is aangetoond in neurodegeneratieve ziektes als multiple sclerose, de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer (Doorduyn et al., 2008). Over de betrokkenheid van geactiveerde microgliacellen bij psychische aandoeningen als schizofrenie is echter nog veel minder bekend.



Figuur 1. Reactieve microgliose. Tijdens reactieve microgliose ontstaat een positieve feedback waarbij chronisch geactiveerde microgliacellen rustende microgliacellen activeren door productie van inflammatoire stimuli. Ook kan er chronische microglia activatie ontstaan door neuron beschadiging of sterfte (Block et al., 2007).

§2.2 Toename in microgliacellen

In de afgelopen jaren zijn er veel onderzoeken gedaan naar de aanwezigheid van geactiveerde microglia in hersenen van schizofrenie patiënten, om de betrokkenheid van neuro-inflammatie te onderbouwen. Sommige studies toonden een toegenomen dichtheid van microgliacellen aan in subpopulaties van schizofreniepatiënten. Bayer et al. (1999) hebben verhoogde dichtheden geactiveerde microglia gevonden. Ook Radewicz et al. (2000) hebben een specifieke toename in geactiveerde microglia aangetoond in de dorsolaterale prefrontale cortex en de superior prefrontale cortex. Steiner et al. (2006b) vonden echter enkel verhoogde aantallen microgliacellen in een gering aantal schizofreniepatiënten die zelfmoord hadden gepleegd tijdens een acute psychose. Het verhoogd aantal microgliacellen werd vooral aangetroffen in de anterior cingulate cortex en de mediodorsale thalamus. Berckel et al. (2008) hebben aangetoond dat geactiveerde microglia aanwezig zijn in schizofreniepatiënten tijdens de eerste vijf jaar waarin de ziekte zich voordoet. Andere studies vonden echter geen verschil in het aantal microgliacellen (Arnold et al., 1998; Kurumaii et al., 1997). De verschillen tussen deze studies liggen wellicht in het gebruik van verschillende celmarkers of in het onderzoeken van verschillende hersengebieden.

§2.3 PET studie

Doorduyn et al. (2009) hebben een interessant onderzoek uitgevoerd met behulp van positron emissie tomografie (PET). Tot nu toe zijn de meeste resultaten over geactiveerde microgliacellen afkomstig uit studies met post mortem onderzoek en dan vooral in slechts enkele hersengebieden. Door gebruik te maken van PET technologie kan op een niet invasieve methode de aanwezigheid van neuro-inflammatie worden aangetoond. Uit eerdere *post mortem* onderzoeken is gebleken dat er vooral bij patiënten die zelfmoord hebben gepleegd, gedurende een actieve psychose, een verhoogd niveau geactiveerde microgliacellen te vinden is (Steiner et al., 2006b). Doorduyn et al. hebben zich daarom vooral gericht op schizofreniepatiënten tijdens een acute psychose. Geactiveerde microgliacellen hebben een verhoogde expressie van perifere benzodiazepine receptoren (PBRs) op het membraan van mitochondriën. Met de PET-tracer ^{11}C -(R)-PK11195, een antagonist van PBR, werd in dit onderzoek de neuro-inflammatie zichtbaar gemaakt.

Dit onderzoek heeft aangetoond dat in vergelijking met gezonde vrijwilligers, er bij schizofreniepatiënten een statistisch significante toename van de PBR-binding in de hippocampus aanwezig is. Ook de grijze stof en witte stof PBR-binding zijn hoger dan in gezonde vrijwilligers, deze verhoging is echter niet statistisch significant. Een verhoogde, maar niet statistisch significante PBR-binding werd ook aangetroffen in de middenhersenen, in de basale ganglia, de pons en het cerebellum (Tab. 1).

Tabel 1. PBR-binding in verschillende hersengebieden.
Resultaten Doorduyn et al. (2009).

Hersengebieden	Gezonde vrijwilligers	Patiënten	P
Frontaalkwab	1.76 ± 0.75	2.08 ± 0.76	0.459
Occipitaalkwab	1.83 ± 1.20	1.93 ± 0.74	0.892
Temporaalkwab	1.28 ± 0.34	1.64 ± 0.56	0.079
Parietaalkwab	1.77 ± 0.93	2.28 ± 1.22	0.720
Basale ganglia	1.39 ± 0.28	1.82 ± 0.59	0.017
Thalamus	1.61 ± 1.44	1.49 ± 0.35	0.742
Hippocampus	1.37 ± 0.30	2.07 ± 0.42	0.004*
Middenhersenen	1.68 ± 0.60	2.63 ± 0.40	0.014
Cerebellum	1.11 ± 0.22	1.45 ± 0.48	0.040
Pons	1.54 ± 0.32	2.85 ± 1.42	0.027

Alle patiënten uit bovenstaand onderzoek waren echter onder behandeling met antipsychotica, wat de activatie van microglia zou kunnen hebben beïnvloed. Uit voorgaand onderzoek is daarentegen meerdere malen een remmend effect van antipsychotica op microgliacellen gevonden (Kato et al., 2007; Laan, 2008). Het lijkt er dus op dat de antipsychotica juist een ontstekingsremmende werking hebben en de bovenstaande resultaten hooguit neutraliserend hebben beïnvloed.

De verhoogde PBR-binding kan bovendien ontstaan zijn doordat geactiveerde astrocyten eveneens PBRs tot expressie brengen. Het is dus niet duidelijk wat de verhoogde binding van deze PET-tracer betekent (Chen & Guilarte, 2008). Owen et al. (2011) hebben onderzoek gedaan naar de binding van PET-tracers. Daarvoor hebben zij gebruik gemaakt van de binding van PET-tracers aan TSPO, een eiwit dat belangrijk is voor transport van eiwitten over het celmembraan en dat tot expressie komt in microgliacellen en macrofagen. PET-tracers binden in verschillende patiënten met verschillende affiniteit aan TSPO; er zijn patiënten met lage, gemiddelde en hoge bindingsaffiniteit voor TSPO. Door dit verschil kan de binding van deze PET-tracers niet altijd op de juiste wijze worden geïnterpreteerd. Owen et al. (2011) vonden dat veel PET-tracers als PBR28, PBR06, PBR111, DPA713 en DAA1106 een groot verschil in bindingsaffiniteit laten zien. De PET-tracer PK11195 bindt echter met een zelfde affiniteit aan de verschillende affiniteitvarianten van TSPO en is daardoor een geschikte weergave van de dichtheid van microgliacellen. Deze PK11195 PET-tracer werd ook gebruikt in de eerder genoemde onderzoeken van Doorduyn et al. (2009) en Berckel et al. (2008). Doorduyn et al. (2009) en Berckel et al. (2008) vonden verhoogde concentraties van geactiveerde microgliacellen met behulp van deze PET-tracer. Het lijkt er dus op dat er een belangrijke rol is weggelegd voor het immuunsysteem bij de ontwikkeling van schizofrenie.

§2.4 Microglia veroudering

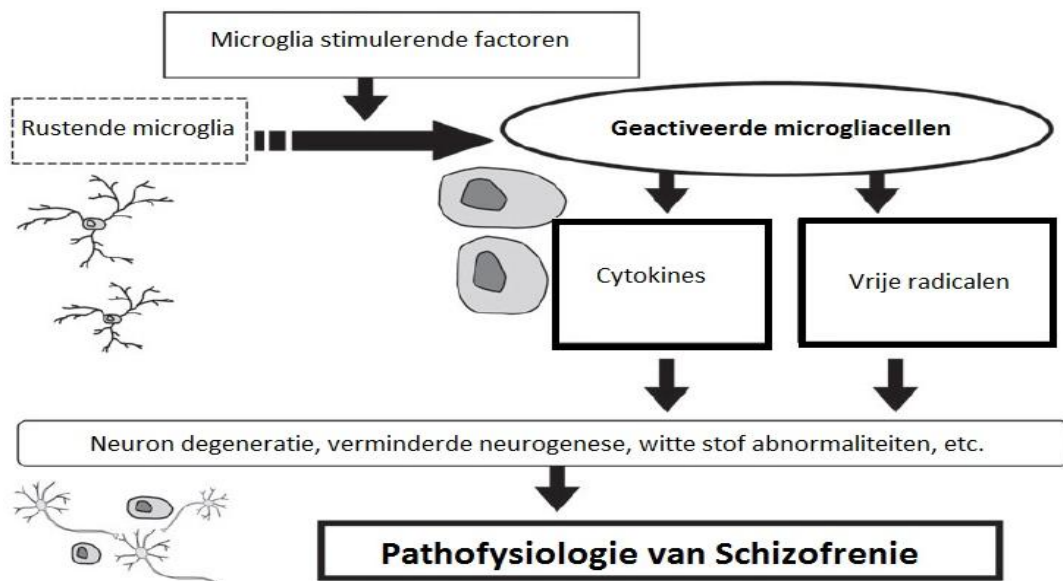
Wierzba-Bobrowicz et al. (2005) hebben door kwantitatieve analyse van geactiveerde microgliacellen aangetoond dat er een verandering in microgliacellen optreedt in de frontale en temporale kwab van hersenen van schizofreniepatiënten. Microgliacellen veranderen van goed ontwikkelde, vertakte cellen naar beschadigde cellen met beschadigde of verkorte uitlopers tijdens de ontwikkeling van schizofrenie. De beschadigde microgliacellen kunnen hun neuronbeschermende functie hierdoor niet goed uitoefenen, waardoor neurondegeneratie ontstaat. Wierzba-Bobrowicz et al. (2005) concluderen dat er een belangrijke rol is weggelegd voor microgliacellen bij processen in de hersenen die de hersenen beschermen en herstellen, evenals een rol in de ontwikkeling van structurele, moleculaire en functionele veranderingen bij schizofrenie. Zij stellen dat mogelijk een verstoord calcium evenwicht en de productie van antilichamen door het immuunsysteem kunnen leiden tot een cascade aan signalen waardoor microgliacellen beschadigd raken en voor verstoorde inter-neuronale verbindingen zorgen bij schizofrenie.

Uit resultaten van bovenstaande onderzoeken blijkt een mogelijke betrokkenheid van microglia activatie bij de ontwikkeling van schizofrenie, wat duidt op betrokkenheid van het immuunsysteem. Om verdere bewijzen te vinden voor de betrokkenheid van het immuunsysteem bij de ontwikkeling van schizofrenie is ook veel onderzoek gedaan naar stoffen geproduceerd door geactiveerde microgliacellen, waaronder cytokines.

Hoofdstuk 3: Cytokines

§3.1 Cytokine afgifte

Geactiveerde microgliacellen produceren onder andere pro- en anti-inflammatoire cytokines. Deze cytokines zijn onderdeel van de cellulaire communicatie van het immuunsysteem. Cytokines zijn onderdeel van het verworven immuunsysteem en zorgen voor de signaaloverdracht tussen verschillende immuuncellen. Ook reguleren cytokines allerlei cellulaire componenten van het immuunsysteem, waaronder ook het aangeboren immuunsysteem (Müller & Schwarz, 2010). Tijdens de hersenontwikkeling zijn verschillende cytokines betrokken, maar ook in het volwassen brein reguleren cytokines neuronale activiteiten. Bovendien spelen cytokines een belangrijke rol in de neuro-immun-endocrine communicatie. Voorbeelden van cytokines die betrokken zijn bij het centraal zenuwstelsel zijn: Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interferon (IFN) en Interleukines (IL) (Watanabe, 2010). De exacte rol van vele cytokines afkomstig van het centraal zenuwstelsel is nog onbekend. Tijdens verstoorde homeostase van het centraal zenuwstelsel, zoals gebeurt bij trauma, beroerte of infectie, zijn verschillende cytokines in verhoogde concentraties aanwezig in de getroffen gebieden in de hersenen en in de cerebrospinale vloeistof (CSF)². Deze verhoogde concentraties van cytokines kunnen worden veroorzaakt door migratie van immuuncellen naar de hersenen, aangetrokken door geactiveerde microgliacellen (Monji et al., 2009). Een mogelijke hypothese over de betrokkenheid van microgliacellen in de pathofysiologie van schizofrenie is opgesteld door Monji et al. (2009), zoals weergegeven in figuur 2.



Figuur 2. Hypothese over microglia activatie, naar een idee van Monji et al. (2009). Immunologische stimuli activeren microglia in het centraal zenuw stelsel. Geactiveerde microgliacellen produceren pro-inflammatoire cytokines en vrije radicalen. Dit veroorzaakt neuron degeneratie, witte stof abnormaliteiten en verminderde neurogenese.

² Naar het engelse 'cerebrospinal fluid'.

§3.2 Infecties tijdens en na de zwangerschap

De betrokkenheid van het immuunsysteem is onder de aandacht gekomen door resultaten van epidemiologische studies. Waaruit is gebleken dat een virale infectie tijdens de zwangerschap en complicaties tijdens de bevalling het risico voor het ontwikkelen van schizofrenie sterk verhogen. Bij deze omgevingseffecten is er voor het kind sprake van verhoogde ontstekingsprocessen (Ashdown et al., 2006; Nawa H & Takei N, 2006). Rond het tweede trimester van de zwangerschap worden verhoogde concentraties cytokines als IL-8, in het bloed van de moeder geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van schizofrenie (Brown et al., 2004). Verhoogde concentraties cytokines als IL-8 van de moeder rond het tweede trimester van de zwangerschap zijn geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van schizofrenie (Brown et al., 2004). Evenals zuurstofgebrek bij het kind voor of tijdens de geboorte (Mittal et al., 2008). Bovendien is er bij een infectie van het centraal zenuwstelsel in de vroege jeugd een vijfvoudig verhoogd risico op het ontwikkelen van psychoses (Gattaz et al., 2004). Rantakallio et al. (1997) hebben epidemiologisch onderzoek gedaan naar infectie van het centraal zenuwstelsel tijdens de jeugd en het voorkomen van schizofrenie bij volwassenen. In dit onderzoek werden kinderen gevolgd, voor een duur van maximaal achtentwintig jaar, die in 1966 in Finland zijn geboren. In dit onderzoek werd een significante afhankelijkheid gevonden tussen infectie van het centraal zenuwstelsel tijdens de jeugd en het ontstaan van schizofrenie tijdens de volwassenheid. Dit bewijst een verhoogd risico op het ontwikkelen van schizofrenie na infectie van het centraal zenuwstelsel vlak na de geboorte of tijdens de jeugd. Dit duidt op een grote rol van het immuunsysteem in het ontwikkelen van schizofrenie, in dit geval al voor of tijdens de geboorte.

Naar aanleiding van deze onderzoeksresultaten zijn er diermodellen opgesteld voor schizofrenie waarbij complicaties rond de zwangerschap en bevalling zijn nagebootst. Door een maternale infectie of injectie van polyinosinic-polycytidylic zuur werden deze complicaties geconstrueerd. Vervolgens werd aangetoond dat het nageslacht gedragingen en pathologiën laat zien die lijken op schizofrenie (Boksa, 2004).

§3.3 Type-1/Type-2 immuunreactie

Een indeling die gehanteerd wordt voor cytokines, is de indeling in type-1 en type-2 cytokines en deze worden gecorreleerd met gelijknamige immuunreacties. De type-1 immuunreactie is gericht tegen intracellulaire pathogenen en stimuleert de cel-gemedieerde immuunreactie. De type 2 immuunreactie is gericht op extracellulaire pathogenen en deze stimuleert B-cel maturatie en de humorale immuunreactie, waaronder de productie van antilichamen (Müller, 2008). Belangrijke type-1 cytokines, betrokken bij de typ-1 immuunreactie, zijn IL-2 en IFN- γ . Type-2 cytokines, betrokken bij de type-2 immuunreactie, zijn IL-4, IL-10 en IL-13. De verschillende groepen cytokines hebben een tegengestelde werking, door de eigen type immuunreactie te stimuleren en de andere immuunreactie te onderdrukken (Müller & Schwarz, 2010).

Een veel voorkomende bevinding bij schizofrenie is een afname van de type-1 cytokines IL-2 en IFN- γ (Wilke et al., 1996; Arolt et al., 2000; Müller et al., 2000). Hiernaast wijst ook de afname van neoptrine, een product van geactiveerde monocytten en macrofagen, dat gezien wordt bij schizofreniepatiënten op een verminderde type-1 reactie (Sperner-Unterwiesing et al., 1999). Een andere onderbouwing voor de verminderde type-1 reactie is de verminderde reactie van lymfocyten na stimulatie met specifieke antigenen (Müller et al., 1991). Verder wijzen ook afgenomen concentraties van intracellulaire adhesie moleculen en een verlaagde huidreactie in de Multitest Immignost, een weergave van de cellulaire immuunreactie van de huid, op een verminderde type-1 reactie (Schwarz et al., 2000; Riedel et al., 2007).

Tegelijkertijd lijkt er een toename te zijn van de type-2 immuunreactie. Bij schizofreniepatiënten worden verhoogde concentraties IL-6 aangetroffen als gevolg van geactiveerde monocytten en activatie van de type-2 immuunreactie (Müller et al., 2000). Andere bevindingen die op een verhoogde type-2 immuunreactie wijzen zijn: verhoogde productie van IgE (Schwarz et al., 2001) en toegenomen concentraties van IL-4 in de CSF van jonge schizofreniepatiënten (Mittleman et al., 1997).

Deze hypothese stelt dus dat er tijdens schizofrenie een verschuiving optreedt in het immuunsysteem. Hierbij worden de type-1 cytokines geremd en zijn type-2 cytokine concentraties verhoogd.

§3.4 Verstoring balans microgliacellen en astrocyten

Er zijn echter ook aanwijzingen gevonden voor de betrokkenheid van astrocyten. De microgliacellen scheiden type-1 cytokines uit, terwijl astrocyten juist type-2 cytokines uitscheiden en de productie type-1 cytokines remmen (Aloisi et al., 1997). Bij de verschuiving van de immuunreactie tijdens de ontwikkeling van schizofrenie lijkt een verstoorde balans te ontstaan tussen de activatie van astrocyten en microgliacellen. De activatie van astrocyten en microgliacellen is echter sterk afhankelijk van omgevingsomstandigheden, wat onderzoek naar deze cellen bemoeilijkt. Rothermundt et al. (2004) hebben met behulp van de astrocyten activatie merker S100B onderzoek gedaan in onbehandelde schizofreniepatiënten. Zij vonden verhoogde concentraties S100B, wat duidt op activatie van astrocyten. Dit werd ook bevestigd door Steiner et al. (2006a).

Monji et al. (2009) beweren echter dat het momenteel niet duidelijk is waar de S100B merker aan bindt en het is dus ook niet duidelijk of de S100B wel als merker voor astrocyten activatie gebruikt kan worden. Ook is de invloed van S100B op microgliacellen en het immuunsysteem niet duidelijk en daardoor zou S100B onderzoeksresultaten kunnen beïnvloeden. Volgens Monji et al. (2009) zal er eerst meer onderzoek naar deze astrocyten marker gedaan moeten worden voordat uit onderzoek met S100B markers duidelijke conclusies kunnen worden getrokken.

§3.5 Immунprocessen in verschillende stadia

Zoals eerder is vermeld hebben Müller et al. (2000) verhoogde concentraties IL-6 aangetroffen bij schizofreniepatiënten. Deze bevinding wordt gesteund door resultaten uit meerder onderzoeken (Schmitt et al., 2005; García-Miss Mdel et al., 2010). Er zijn echter ook studies die tegensprekende resultaten hebben gevonden (Kim et al., 2000; Singh et al., 2009). Een mogelijke verklaring voor deze verschillende resultaten zou kunnen liggen in gebruik van verschillende patiëntgroepen voor deze onderzoeken. Er lijkt namelijk een verband te zijn tussen IL-6 concentraties en het verloop van de ziekte. Vooral patiënten met een ongunstig verloop van schizofrenie hebben hoge IL-6 serum concentraties (Lin et al., 1998). Dit is ook gevonden in patiënten met een lange duur van schizofrenie (Ganguli et al., 1994). Müller et al. (1997) vonden een significant verband tussen IL-6-receptor concentraties in het CSF en de paranoïde en hallucinatie symptomen bij schizofreniepatiënten. Dit resultaat wordt echter tegengesproken in andere onderzoeken (Maes et al., 1995; O'Brien et al., 2008).

Deze eerder vermelde bevindingen in combinatie met bewijzen voor tegensprekende IL-6 concentraties in verschillende stadia van de ziekte, zouden kunnen betekenen dat er verschillende immuunprocessen plaatsvinden tijdens de verschillende stadia van schizofrenie. Müller & Schwarz (2010) stellen dan ook de hypothese dat de verminderde type-1 immuunreactie vooral in de vroege ontwikkeling van schizofrenie plaatsvindt en de type-2 immuunreactie de overhand neemt in een latere fase, gekenmerkt door chronische ontstekingen. Dit zou ook de verhoogde IL-6 concentraties

kunnen verklaren. Omdat IL-6 een rol speelt bij het induceren van auto-immuunreacties, zijn er theorieën die stellen dat in latere stadia van schizofrenie ook auto-immuunreacties een rol spelen (Hanson & Gottesman, 2005).

De verschillende geproduceerde cytokines hebben naast hun rol in het immuunsysteem ook invloed op andere processen. Het zou dus mogelijk kunnen zijn dat het immuunsysteem door middel van verschuiving van de type-1 naar een type-2 immuunreactie ook andere processen beïnvloedt die vervolgens een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van schizofrenie.

Hoofdstuk 4: De glutamaat hypothese en het immuunsysteem

§4.1 Glutamaat hypothese

Naast de hypothese over de betrokkenheid van het immuunsysteem bestaan er ook andere hypothesen, waarvoor veel ondersteunend bewijs is gevonden. De glutamaat hypothese is hier één van. Deze hypothese stelt dat schizofrenie niet alleen wordt veroorzaakt door verstoring van het dopaminerge systeem, omdat de aflatende werking van antipsychotica laat zien dat er betrokkenheid moet zijn van meer dan alleen het dopaminerge systeem. Deze glutamaathypothese stelt dat schizofrenie wordt veroorzaakt door een verstoorde balans tussen het remmen van dopaminerge en glutamaterge neuronen. Hierdoor ontstaat hypofunctie van glutamaat en de N-methyl-D-aspartaat-receptor (NMDA-receptor), waaraan glutamaat bindt. De NMDA-receptor is onder andere betrokken bij synaps plasticiteit en geheugenvorming. Hypofunctie van de NMDA-receptor kan verstoring van dopamine concentraties veroorzaken waardoor ongecontroleerde stromen van sensorische informatie naar de cortex ontstaan (Müller N, 2008).

De glutamaat hypothese is ontstaan naar aanleiding van lage glutamaat concentraties in de cerebrospinale vloeistof (CSF) bij schizofreniepatiënten (Kim et al., 1980). Bovendien is aangetoond dat amfetamine afhankelijke toename van dopamine veel hoger is bij schizofreniepatiënten dan bij controle groepen (Laruelle et al., 1996). Amfetamine zorgt namelijk voor verhoogde dopamine concentraties in de hersenen, NMDA-receptor antagonisten hebben juist een remmend effect op dopamine afgifte. Onderzoeken naar NMDA antagonisten als phencyclidine (PCP)³, ketamine en MK-801 hebben laten zien dat meer symptomen van schizofrenie optreden bij schizofreniepatiënten, door hypofunctie van het glutamaatsysteem (Krystal et al., 1994; Olney & Farber, 1995). Pilowsky et al. (2006) hebben in een *in vivo* studie, met behulp van PET technieken, bewijs gevonden voor verstoorde NMDA-receptoren in onbehandelde schizofreniepatiënten. Dit duidt op de betrokkenheid van het glutamaat systeem bij het ontstaan van schizofrenie.

§4.2 Kynurenine zuur

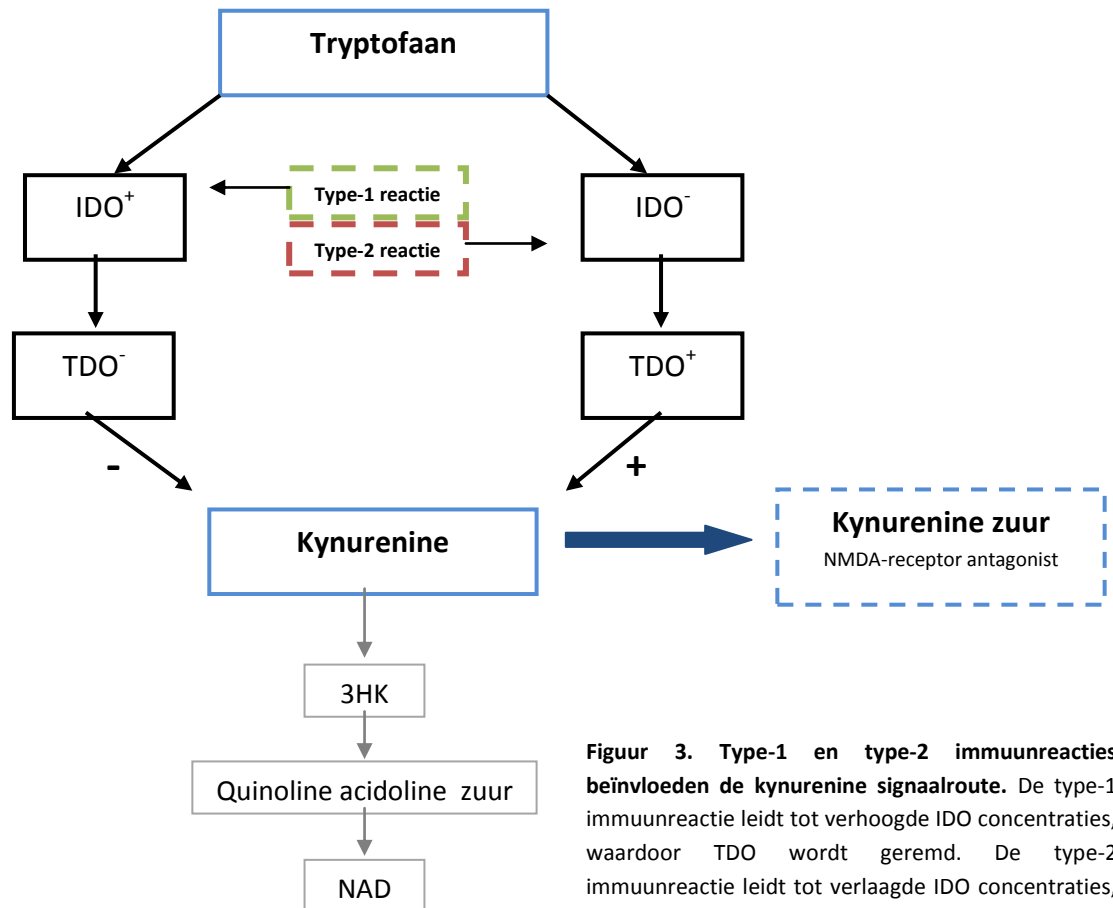
Nu ontstaat de vraag hoe het mogelijk is dat er zowel bewijzen worden gevonden voor deze glutamaat hypothese, als voor de neuro-inflammatie hypothese. Duidelijk is dat beide systemen nog niet geheel doorgrond zijn en beide hypothesen laten gaten open die nog moeten worden ingevuld. Het lijkt er op dat er ergens in de signaaltransductie een overlap bestaat tussen het glutamaatsysteem en het immuunsysteem.

De verschuiving van de type-1 naar de type-2 immuunreactie bij schizofreniepatiënten zorgt voor een verstoring in de balans van activatie van indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). Door de remming van IDO komt tryptofaan 2,3-dioxygenase (TDO) echter sterker tot expressie (Takikawa et al., 1986). IDO en TDO zijn enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van tryptofaan en katalyseren de eerste stap van dit proces; afbraak van tryptofaan naar kynurenine (KYN). Type-1 cytokines als IFN- γ en IL-2 verhogen de activiteit van IDO, terwijl type-2 cytokines als IL-4 en IL-10 een remmend effect hebben op IDO (Grohmann et al., 2003). De afname van de type-1 immuunreactie en het overwicht van de type-2 immuunreactie zorgen dus voor verlaagde IDO concentraties, waardoor TDO toeneemt. Door deze verandering, ontstaat er ook een verschuiving in tryptofaan afbraak (Takikawa et al., 1986). Miller et al. (2004) hebben post mortem in hersenen van schizofreniepatiënten aangetoond dat er sprake is van overexpressie van TDO. Ook hebben zij gevonden dat bij schizofreniepatiënten de TDO

³ Afgeleid van de volledige naam 1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine.

expressie verhoogd was, vergeleken met de IDO expressie. Deze verhoogde TDO expressie werd vooral gevonden in astrocyten (Aloisi et al., 2000).

Door de verschuiving die IDO en TDO veroorzaken in de afbraak van tryptofaan wordt ook de KYN productie beïnvloed. De kynurenine signaalroute die hierbij wordt beïnvloed, bestaat uit omzetting van tryptofaan via KYN, KYN metabolieten als 3-hydroxkynurenine (3HK) en quinoline acidoline zuur, naar NAD. In een zijtak van deze signaalroute wordt kynurenine zuur (KYNA)⁴ geproduceerd (Schwarcz & Pellicciari, 2002). KYNA zou de mogelijke link kunnen zijn tussen het glutamaatsysteem en het immuunsysteem (Fig. 3).



Figuur 3. Type-1 en type-2 immuunreacties beïnvloeden de kynurenine signaalroute. De type-1 immuunreactie leidt tot verhoogde IDO concentraties, waardoor TDO wordt geremd. De type-2 immuunreactie leidt tot verlaagde IDO concentraties, waardoor TDO wordt gestimuleerd. Hierdoor ontstaat overmatige productie van de NMDA-receptor antagonist kynurenine zuur bij verschuiving van de type-1 naar de type-2 immuunreactie.

§4.3 Koppeling KYNA en het immuunsysteem

KYNA is een neuro-actieve stof en is interessant omdat het de enige bekende natuurlijk voorkomende NMDA-receptor antagonist is in de mens. KYNA blokkeert de glycine co-agonistische bindingplaats van de NMDA receptor (Hilmas et al., 2001). Volgens deze theorie wordt door de verschuiving van een type-1 naar een type-2 immuunreactie IDO geremd en TDO gestimuleerd, waardoor verhoogde productie van KYNA optreedt. Door overmaat aan KYNA wordt de NMDA-receptor geremd en ontstaat er hypofunctie. Bovendien is de verschuiving in immuunreactie gekoppeld aan een verstoring van de balans in activatie van astrocyten en microglia cellen.

⁴ Naar het engelse 'Kynurenine acid'.

Astrocyten zijn de voornaamste bron van KYNA en door overwicht van de astrocyten ontstaat er een nog grotere overmaat aan KYNA (Heyes et al., 1997; Aloisi et al., 2000; Guidetti et al., 2007). Erhardt et al. (2001) hebben verhoogde concentraties KYNA gevonden in de CSF van schizofreniepatiënten. Deze studie is uitgevoerd met onbehandelde schizofreniepatiënten zodat de toename van KYNA niet kan zijn veroorzaakt door werking van de antipsychotica. Gebruik van antipsychotica bij schizofreniemodellen in ratten laat bovendien een afname zien van KYNA concentraties (Ceresoli-Borroni et al., 2006).

KYNA werkt bovendien als een non-competitieve remmer van de $\alpha 7$ nicotinerge acetylcholine receptor ($\alpha 7nAChR$) (Hilmas et al., 2001). Suzuki et al. (2006) hebben laten zien dat $\alpha 7nAChR$ -agonisten microglia activatie kunnen omzetten naar een neuronbeschermende functie door onderdrukking van de ontstekingsreactie en versterking van de beschermende functie van het immuunsysteem. Lieberman et al. (2008) toonden aan dat deze $\alpha 7nAChR$ -agonisten de cognitieve disfunctie bij schizofrenie verbeteren.

§4.4 NMDA antagonisten

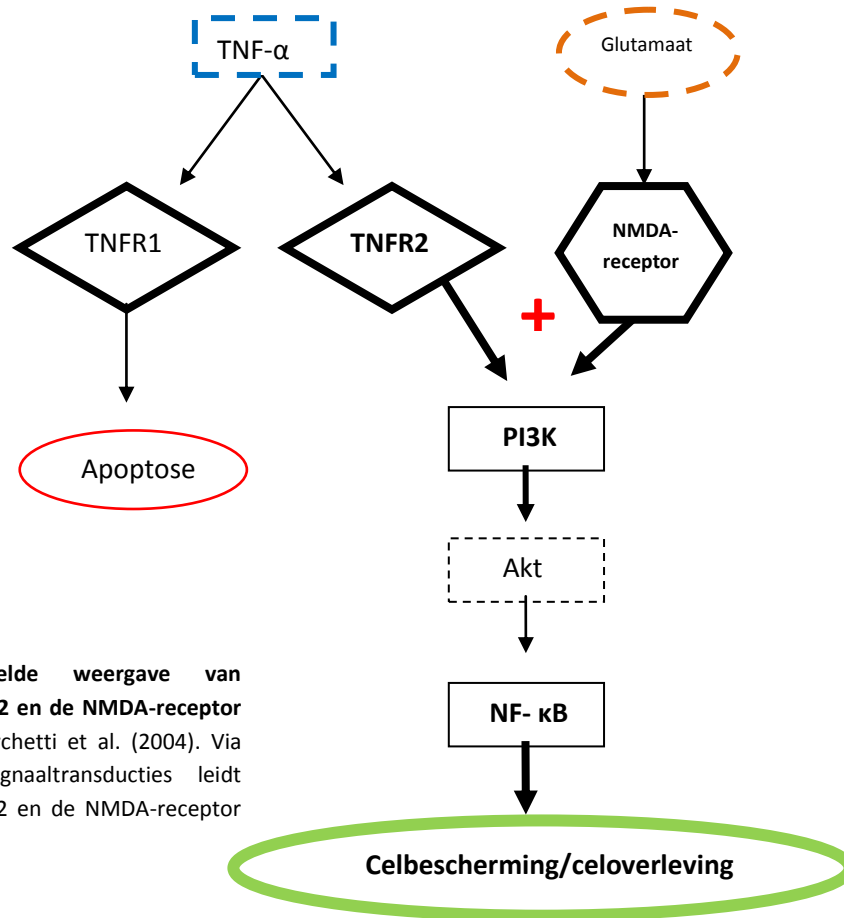
Een ander argument voor een mogelijke koppeling van het immuunsysteem en het glutamaatsysteem bij de ontwikkeling van schizofrenie komt uit onderzoek van Näkki et al. (1995). In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van NMDA antagonisten zoals phencyclidine, ketamine en MK-801. Deze antagonisten bewerkstelligen NMDA-receptor hypofunctie en kunnen als model dienen voor schizofrenie. Met dit model werd aangetoond dat verandering in de glutamerge transmissie, zoals bij schizofrenie, microglia activatie induceert in knaagdieren. Dit is ook gebleken uit onderzoek van Fix et al. (1995).

§4.5 NMDA-receptor en TNFR2

Zoals eerder is genoemd, is Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) één van de cytokines betrokken bij immuunreacties in de hersenen. TNF- α kan binden aan twee receptoren: TNF-receptor 1 (TNFR1) en TNF-receptor 2 (TNFR2). Deze receptoren spelen een belangrijke rol bij neuronale cel sterfte (Vlantis & Pasparakis, 2010).

Marchetti et al. (2004) hebben onderzoek gedaan naar de signaaltransductie routes van deze TNF-receptoren. In een voorgaand onderzoek hebben zij een antagonistische functie van TNFR1 en TNFR2 aangetoond. Uit dat onderzoek is gebleken dat activatie van TNFR1 leidt tot neurodegeneratie, terwijl activatie van TNFR2 juist een neuronbeschermende werking heeft door de activatie van fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) (Fontaine et al., 2002). PI3K is een enzym dat betrokken is bij de intracellulaire signaaltransductie die onder andere leidt tot een actieve immuunreactie (Ghigo et al., 2010).

Marchetti et al. (2004) hebben zich gericht op de neuronbeschermende werking van TNFR2. Hiervoor construeerden zij glutamaat geïnduceerde excitotoxiciteit in primaire corticale neuronen, als *in vitro* model voor inductie van apoptose. Door de overmatige stimulatie van glutamaatreceptoren, waaronder NMDA-receptoren, gaan neuroncellen over tot apoptose. Uit dit onderzoek bleek dat neuroncellen van TNF transgene muizen die TNF produceren, beschermd zijn tegen excitotoxiciteit. TNFR1 $-/-$ muizen waren ook bestand tegen glutamaat geïnduceerde apoptose, terwijl TNFR2 $-/-$ muizen over gingen tot apoptose na blootstelling aan glutamaat of TNF- α . Dit duidt dus op een beschermende functie van TNFR2. In dit onderzoek werd ook aangetoond dat door TNFR2 activiteit langdurige activatie van Nucleaire Factor-kappaB (NF- κ B) ontstaat als gevolg van verhoogde PI3K activiteit, zoals weergegeven in figuur 4. NF- κ B is een transcriptiefactor betrokken in processen van het immuunsysteem (Mémet, 2006).



Figuur 4. Versimpelde weergave van cosignalering van TNFR2 en de NMDA-receptor naar een idee van Marchetti et al. (2004). Via een cascade van signaaltransducties leidt cosignalering van TNFR2 en de NMDA-receptor tot celbescherming.

Bovendien werd in dit onderzoek aangetoond dat voor de verhoogde activatie van PI3K en NF-κB costimulatie nodig is van de NMDA-receptor. Remming van de NMDA-receptor, door antagonisten als MK801 en LY294002, verlaagt de NF-κB activiteit. Dit duidt op een cosignalering van TNF-α, via TNFR2, met neurotransmittersystemen als NMDA (Marchetti et al., 2004). Hier ligt dus nog een mogelijke koppeling tussen het immuunsysteem en het glutamaatsysteem: door activatie van TNFR2 door TNF-α en costimulatie van de NMDA-receptor, geactiveerd door glutamaat, worden neuronen via langdurige activatie van PI3K en NF-κB beschermd. Door NMDA hypofunctie bij schizofreniepatiënten wordt dus mogelijk de activiteit van PI3K en NF-κB verstoord, waardoor de neuronbescherming wordt belemmerd en neuronen afsterven.

Bovenstaande onderzoeken naar koppeling van het immuunsysteem met andere systemen laten zien dat er mogelijke verbindingen zijn tussen het immuunsysteem en omliggende processen. Deze verbindingen hebben mogelijk een sterke invloed op de behandeling van schizofrenie en kunnen een verklaring zijn waarom huidige antipsychotica niet het gewenste resultaat geven.

Hoofdstuk 5: Antipsychotica

§5.1 Huidige situatie

De huidige generatie schizofreniepatiënten wordt behandeld met antipsychotica, om negatieve en/of positieve symptomen van schizofrenie tegen te gaan. Veel gebruikte klassieke antipsychotica zijn: haloperidol, perfenazine, pimozide en zuclopenitixol. Veel gebruikte atypische antipsychotica zijn: risperidon, quetiapine, olanzapine, clozapine en aripiprazol. Er bestaat echter een groep schizofreniepatiënten voor wie deze huidige antipsychotica weinig tot geen effect heeft. Hoe de antipsychotica werken op de schizofrenie symptomen is bovendien nog altijd onduidelijk. Er zijn sterke aanwijzingen dat de antipsychotica werken op de dopaminerge transmissie in de hersenen, dit lijkt echter niet de enige signaalroute te zijn (Stone et al., 2009). De onduidelijkheid over de werking van antipsychotica wordt veroorzaakt door de verschillende beschikbare antipsychotica, die elk (deels) een ander effect bewerkstelligen en ook elk (gedeeltelijk) andere signaalroutes beïnvloeden. Door de voornamelijk onbekende aangrijppunten en de aflatende werking van de antipsychotica, wordt er veel onderzoek verricht naar verschillende antipsychotica. Met de toenemende kennis over de mogelijke pathofysiologie van schizofrenie, ontstaan steeds meer mogelijke aangrijppunten voor nieuwe antipsychotica.

§5.2 Anti-inflammatoire effecten

Aan de hand van onderzoeken waarin is aangetoond dat antipsychotica mogelijk neurotrofe, neurogenetische en neuroprotectieve effecten hebben, stellen Monji et al. (2009) de hypothese dat antipsychotica een anti-inflammatoir effect zouden hebben. Atypische antipsychotica als olanzapine en risperidon verminderen bijvoorbeeld de afname van hersenvolume tijdens schizofrenie (Chakos et al., 2005; Lieberman et al., 2005; Massana et al., 2005; Girgis et al., 2006). Daarnaast hebben Lü et al. (2004) laten zien dat atypische antipsychotica als clozapine en risperidon de serum concentraties van cytokines als IL-2, IL-6 en TNF- α doen afnemen. Deze cytokines zijn betrokken bij de activatie van microglia in het centraal zenuwstelsel.

Er zijn ook een aantal *in vitro* studies gedaan naar de invloed van antipsychotica op microglia activatie die de hypothese betreffende de anti-inflammatoire effecten van antipsychotica ondersteunen (Tab. 2). Uit deze onderzoeken is gebleken dat verschillende antipsychotica een remmende werking hebben op microglia activatie. Flupentixol en trifluoperidol zijn antipsychotica die productie van TNF- α en stikstofmonoxide (NO)⁵, afkomstig van microglia cellen, remmen. Flupentixol, trifluoperidol, chlorpromazine en loxapine verminderen de productie van IL-1b en IL-2 door microglia cellen (Kowalski et al., 2004; Labuzek et al., 2005). Ook het klassieke antipsychoticum spiperon remt NO, IL-1b en TNF- α afgegeven door microglia cellen en is bovendien neuroprotectief (Zheng et al., 2008). Er lijkt echter veel verschil te zijn tussen de verschillende antipsychotica. Zo remt olanzapine de NO productie van microglia cellen, terwijl haloperidol en clozapine dit niet doen (Hou et al., 2006).

Bovendien hebben Monji et al. (2009) in eerder onderzoeken resultaten gevonden die de hypothese omtrent de anti-inflammatoire effecten van antipsychotica ondersteunen. Risperidon remt bijvoorbeeld de productie van NO en cytokines als IL-1b, IL-6 en TNF- α , afkomstig van microglia cellen geactiveerd door IFN- γ (Kato et al., 2007). Deze onderdrukking van microglia activatie is ook gevonden bij antipsychotica als perospiron en quetiapine (Bian et al., 2008).

⁵ Naar het engelse 'Nitric oxide'.

Er worden veel suggesties gedaan over de werking van de verschillende antipsychotica door verschillende onderzoeksgroepen. Een duidelijk mechanisme achter deze werking is echter nog niet bekend. Bovendien komen veel resultaten slechts uit *in vitro* studies en is het effect *in vivo* vaak onbekend. De betrokkenheid van het immuunsysteem bij schizofrenie en de invloed van antipsychotica op componenten van het immuunsysteem lijken aannemelijk door de vele onderzoeksresultaten die wijzen in deze richting. Er is echter nog steeds geen duidelijkheid en meer onderzoek zal moeten uitwijzen of en hoe het immuunsysteem wordt aangegrepen door antipsychotica.

Tabel 2. Effecten van antipsychotica op microglia activatie Monji et al. (2009).

Antipsychotics	Microglia	Activator	Pro-inflammatory cytokines	Nitric oxide	Reference
Flupentixol	Primary culture	LPS	IL-1 β and IL-2, TNF- α : Inhibited	Inhibited	Kowalski <i>et al.</i> (2003, 2004) ^{76,77}
Trifluoperidol		LPS	IL-1 β and IL-2, TNF- α : Inhibited	Inhibited	
Chlorpromazine	Primary culture	LPS	IL-1 β and IL-2: Inhibited	-	Labuzek <i>et al.</i> (2005) ⁷⁸
Loxapine		LPS	IL-1 β and IL-2: Inhibited	-	
Haloperidol	Cell line (N9)	LPS	-	Not inhibited	Hou <i>et al.</i> (2006) ⁷⁹
Clozapine		LPS	-	Not inhibited	
Olanzapine		LPS	-	Inhibited	
Haloperidol	Cell line (6-3)	IFN- γ	IL-1 β , IL-6 and TNF- α : Inhibited	Slightly inhibited	Kato <i>et al.</i> (2007) ⁸⁰
Risperidone		IFN- γ	IL-1 β , IL-6 and TNF- α : Inhibited	Inhibited	
Quetiapine	Cell line (6-3)	IFN- γ	TNF- α : Inhibited	Inhibited	Bian <i>et al.</i> (2008) ⁸¹
Perospirone		IFN- γ	TNF- α : Inhibited	Inhibited	
Ziprasidone		IFN- γ	TNF- α : Activated	Inhibited	
Aripiprazole	Cell line (6-3)	IFN- γ	TNF- α : Inhibited	Inhibited	Kato <i>et al.</i> (2008) ⁸²
	Primary culture	LPS	-	Inhibited	
Spiperone	Cell line (BV-2)	LPS	IL-1 β , TNF- α : Inhibited (mRNA)	Inhibited	Zheng <i>et al.</i> (2008) ⁸³
	Primary culture	ATP	-	Inhibited	

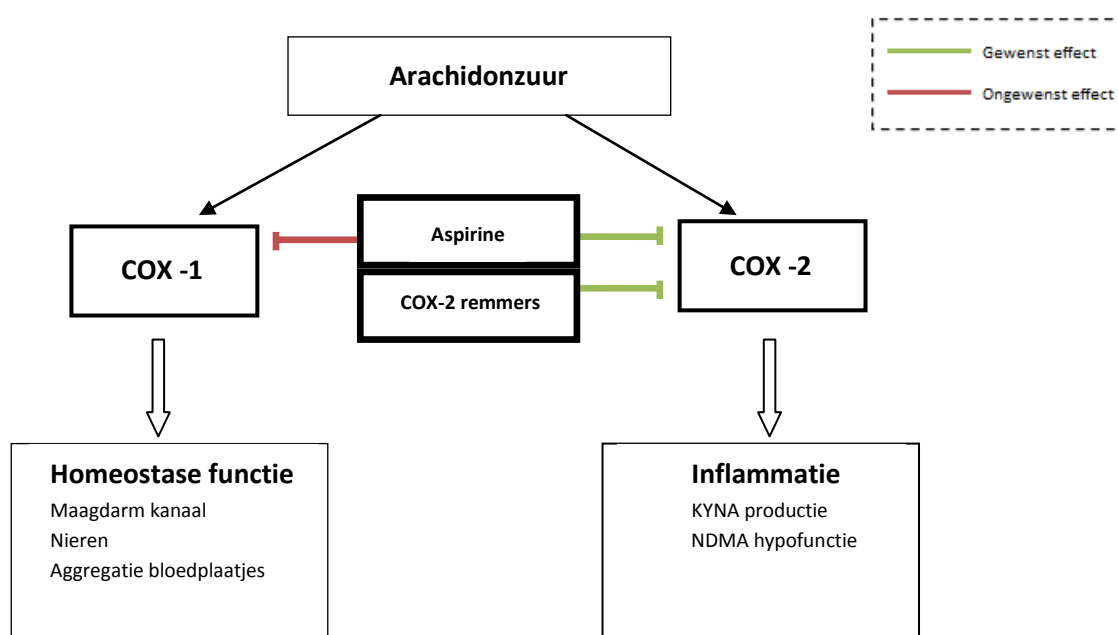
ATP, adenylyl triphosphate; IFN- γ , interferon- γ ; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; TNF, tumor necrosis factor.

§5.3 Minocycline en Aspirine

Naast de onderzoeken naar huidige antipsychotica wordt er ook gekeken naar nieuwe therapieën of mogelijkheden naast de bestaande medicatie. Bijvoorbeeld de toediening van minocycline naast de huidige antipsychotica. Minocycline is een antibioticum met een remmende werking op microglia activatie. Resultaten uit deze studie lieten een positief effect zien op de symptomen van schizofreniepatiënten (Miyaoaka et al., 2007; Miyaoaka et al, 2008).

Ook heeft aspirine effect op de behandeling van schizofrenie: door toevoeging van aspirine aan de behandeling met antipsychotica gedurende drie maanden worden symptomen van schizofrenie sterk verminderd (Laan, 2008). Aspirine is de merknaam van de stof Acetylsalicylzuur en werkt pijnstillend, koortsverlagend en ontstekingsremmend. De werking van aspirine betreft ook de remming van cyclooxygenase (COX), die betrokken is bij de omzetting van arachidonzuur naar prostaglandine. Deze prostaglandines spelen een belangrijke rol bij onder andere aggregatie van bloedplaatjes, zenuwcel overdracht en processen betrokken bij koorts (Vane & Botting, 2003). Prostaglandine concentraties zijn verhoogd bij schizofreniepatiënten (Kaiya et al., 1989). Deze prostaglandines zijn als pro-inflammatoire stimuli verantwoordelijk voor de verhoogde concentraties type-2 cytokines als IL-4, IL-5, IL-6 en IL-10 in schizofreniepatiënten. Bovendien worden type-1 cytokines als IFN- γ , IL-2 en IL-12 geremd door prostaglandine (Stolina et al., 2000). Door behandeling met aspirine naast de bestaande medicatie worden dus COX en prostaglandine geremd.

Het remmen van de aggregatie van bloedplaatjes veroorzaakt echter ook de bijwerkingen van aspirine, namelijk bloedingen van de maagwand. Dit wordt veroorzaakt doordat aspirine beide varianten van de cyclo-oxygenase, COX-1 en COX-2 remt (Gorelick & Weisman, 2005). COX-1 is altijd aanwezig in cellen en is nodig voor de prostaglandine voorziening in de maag en darmen, welke de maag- en darmwanden beschermen. Bovendien heeft COX-1 een remmende werking op KYNA, waardoor NMDA hypofunctie wordt voorkomen (Schwieler et al., 2005). COX-2 is aanwezig in de hersenen en het ruggenmerg, waar het betrokken is bij zenuwcel overdracht bij pijn en koorts. COX-2 wordt geïnduceerd in het lichaam als er ontstekingen optreden (Vane et al., 1998). Daarnaast heeft COX-2 een stimulerend effect op KYNA productie, waardoor NMDA hypofunctie kan ontstaan (Schwieler et al., 2005). Door gebruik van aspirine worden dus de schadelijke effecten van COX-2 geremd, maar ook de beschermende functie van COX-1. Er zijn echter ook nieuwe therapieën ontdekt die alleen de COX-2 variant remmen, zonder de COX-1 variant te beïnvloeden (Fig. 5).



Figuur 5. Werking van Aspirine en COX-2 remmers op COX-1 en COX-2. Aspirine remt zowel COX-1 als COX-2, waardoor de homeostase functie van COX-1 ook wordt geremd. COX-2 remmers hebben alleen een remmende invloed op COX-2 en verminderen op deze manier alleen de chronische inflammatie.

§5.4 COX-2 remmers

De nieuwe COX-2 remmers grijpen alleen aan op de COX-2 variant. Rofecobix en celecobix zijn bekende voorbeelden van COX-2 remmers (Laan, 2008). Door het remmen van COX-2 lijken type-2 cytokines te worden geremd en nemen type-1 cytokines toe. Er ontstaat dus een verschuiving van de type-2 immuunreactie naar een overhand van de type-1 immuunreactie. Er ontstaat een opnieuw ingestelde balans tussen type-1 en type-2 immuunreacties, door het remmen van prostaglandine en IL-6 (Litherland et al., 1999).

COX-2 remmers hebben ook invloed op KYNA concentraties in de hersenen. COX-2 remmers verlagen de concentraties KYNA in schizofreniepatiënten wat, door het herstellen van de balans tussen type-1

en type-2 immuunreacties, voor positieve effecten bij schizofreniepatiënten kan zorgen (Schwieler et al., 2005).

Müller en Schwarz (2002) hebben een studie uitgevoerd waarbij de COX-2 remmer celecoxib is toegevoegd aan de bestaande medicatie als risperidon. Zij vonden een positief effect op de symptomen van schizofreniepatiënten. Andere onderzoekers vonden een verhoogde type-1 immuunreactie (Müller et al., 2004b). De werking van de COX-2 remmers lijkt te worden beïnvloed door het stadium van schizofrenie waarin de patiënt zich bevindt. Vooral in het eerste jaar waarin de symptomen van schizofrenie zich voordoen, hebben COX-2 remmers het grootste effect (Müller et al., 2004a). Vooral de resultaten over chronische schizofrenie zijn niet eenduidig, mogelijk wordt dit veroorzaakt door verschil in gebruikte onderzoeksmethodes (Watanabe, 2010).

Het nadeel aan deze studies is, dat ze allemaal zijn uitgevoerd met COX-2 remmers als extra medicatie naast bestaande antipsychotica als risperidon. Het effect van COX-2 remmers zelf is hierdoor niet volledig te verklaren. Het uitvoeren van een studie waarin alleen COX-2 remmers worden gebruikt, zou mogelijk meer duidelijkheid kunnen verschaffen.

Meer onderzoek zal nodig zijn voor het vinden van nieuwe therapieën waarmee de ontwikkeling van schizofrenie kan worden geremd of zelfs kan worden voorkomen. In de toekomst zullen onderzoeksresultaten wellicht aangrijpingspunten kunnen leveren voor nieuwe therapieën die het welbevinden van schizofreniepatiënten verhogen.

Hoofdstuk 6: Discussie

§6.1 Onderzoek naar het immuunsysteem

Uit de enorme hoeveelheid publicaties van onderzoeksresultaten met betrekking tot schizofrenie blijkt wel dat er dringend gezocht wordt naar een verklaring voor het ontstaan van schizofrenie of mogelijke nieuwe therapieën om het ziekteverloop te beïnvloeden. Vele onderzoeksgroepen doen onderzoek naar kleine elementen in de complexe signaaloverdracht in de hersenen. De precieze oorzaak van schizofrenie en het complete mechanisme achter het verloop van deze psychische aandoening is echter nog steeds niet ontrafeld. Naar de verschillende hypothesen die in de loop der jaren zijn ontstaan, wordt uitvoerig onderzoek gedaan. Vele van deze onderzoeken wijzen op de betrokkenheid van het immuunsysteem bij de ontwikkeling van schizofrenie.

Verschillende onderzoeken tonen bijvoorbeeld de betrokkenheid van geactiveerde microgliacellen aan (Bayer et al., 1999; Radewicz et al., 2000; Wierzba-Bobrowicz et al., 2005; Steiner et al., 2006b; Berckel et al., 2008). Deze immuuncellen van de hersenen lijken vooral voor te komen in geactiveerd stadium in de prefrontale cortex, de cingulate cortex, de thalamus, de hippocampus en de pons, in ieder geval tijdens de eerste vijf jaar van het ziekteverloop (Steiner et al., 2006b; Berckel et al., 2008; Doorduyn et al., 2009). Er zijn veranderingen gevonden in de staat waarin microgliacellen verkeren bij schizofreniepatiënten. Microgliacellen kunnen mogelijk verouderen en daardoor beschadigd raken, waardoor neuronbeschermende functies niet meer kunnen worden uitgeoefend (Wierzba-Bobrowicz et al., 2005). In diverse onderzoeken zijn bovendien cytokines gevonden, geproduceerd door geactiveerde microgliacellen, die bewijs leveren voor de activatie van microgliacellen en betrokkenheid van het immuunsysteem (Wilke et al., 1996; Mittleman et al., 1997; Arolt et al., 2000; Müller et al., 2000). Bij de ontwikkeling van schizofrenie lijkt bovendien een verschuiving op te treden van een type-1 naar een type-2 immuunreactie (Monji et al., 2009). Ook zijn er aanwijzingen voor verhoogde kansen op de ontwikkeling van schizofrenie bij virale infecties of complicaties tijdens de geboorte (Brown et al., 2004; Ashdown et al., 2006; Nawa H & Takei N, 2006; Mittal et al., 2008). Bovendien verhogen infecties tijdens de vroege jeugd het risico van de ontwikkeling van schizofrenie (Rantakallio et al., 1997; Gattaz et al., 2004).

§6.2 Tegenstrijdigheden

Toch zijn de resultaten met betrekking tot de rol van het immuunsysteem niet eenduidig. Verschillende onderzoeksgroepen hebben verschillen laten zien in dichtheden van microgliacellen, verschillende locaties in het brein waar microgliacellen geactiveerd worden en verschil in cytokine concentraties (Kurumaii et al., 1997; Arnold et al., 1998; Bayer et al., 1999; Radewicz et al., 2000; Steiner et al., 2006b; Berckel et al., 2008). Anderen hebben aangetoond dat resultaten afhankelijk zijn van het stadium waarin de patiënt zich bevindt (Ganguli et al., 1994; Müller et al., 1997; Lin et al., 1998). Deze verschillen kunnen wellicht worden verklaard doordat gebruik gemaakt werd van verschillende markers om microglia activatie aan te tonen, waaronder de S100B marker waarvan de exacte werking niet bekend is (Monji et al., 2009). Daarnaast worden deze studies uitgevoerd met verschillende schizofreniepatiënten. Het is dus goed mogelijk dat de patiënten zich in verschillende stadia van het ziekteverloop bevinden, met daarbij variërende stadia van microglia activatie en cytokine productie. Er lijkt een verschil te zijn in hersenmorfologie van patiënten die zich al dan niet in een psychotische fase bevinden (Steiner et al., 2006b; Doorduyn et al., 2009). Bovendien wordt veel post mortem onderzoek gedaan op weefsel afkomstig van patiënten die zelfmoord gepleegd hebben. De mogelijke invloed van het gebruik van patiënten in verschillende stadia van schizofrenie is tot dusver onbekend.

Een mogelijke oplossing voor het te kort aan onderzoek bij levende schizofreniepatiënten is het gebruik van PET-studies. Op een niet invasieve manier kan zo de aanwezigheid van neuro-inflammatie worden onderzocht. Met behulp van PET tracers is aangetoond dat er sprake is van verhoogde microglia activatie in de hippocampus van schizofreniepatiënten in een psychotische fase (Doorduyn et al., 2009). Dit lijkt de ideale onderzoeksmethode te zijn, er zijn echter ook punten van kritiek. Net als bij de gebruikte markers voor microglia activatie, is niet geheel duidelijk waar de PET tracers aan binden (Chen & Guilarte, 2008). Verhoogde binding van deze tracers, wijst niet noodzakelijk op verhoogde microglia activatie. Owen et al. (2011) beweren echter dat de door Doorduyn et al. (2009) gebruikte ^{11}C -(R)-PK11195 PET-tracer een betrouwbare weergave lijkt te zijn voor de dichtheid van geactiveerde microglia cellen.

Een groot struikelblok voor bovengenoemde PET-studies, maar ook in onderzoek naar schizofrenie in het algemeen, is het gebruik van antipsychotica. De precieze werking van antipsychotica is onbekend en daarmee ook de invloed die antipsychotica kunnen hebben op onderzoeksresultaten. Onderzoek naar schizofrenie wordt vaak uitgevoerd bij patiënten die al onder behandeling staan met bijvoorbeeld antipsychotica. Wellicht zorgen antipsychotica voor verhoogde microglia activatie of misschien beïnvloeden antipsychotica onderzoeken op geheel onbekende wijze.

Enkele onderzoeken hebben echter uitgewezen dat antipsychotica een remmend effect hebben op microglia cellen (Kowalski et al., 2004; Chakos et al., 2005; Labuzek et al., 2005; Lieberman et al., 2005; Kato et al., 2007; Bian et al., 2008; Zheng et al., 2008). Uit deze onderzoeken blijkt een ontstekingsremmende werking van antipsychotica. Uitgaande van deze resultaten zouden eerder gevonden onderzoeksresultaten hooguit op een neutraliserende manier beïnvloed kunnen worden door gebruik van antipsychotica. Daarnaast zijn er enkele resultaten uit onderzoeken met onbehandelde schizofreniepatiënten die ook betrokkenheid van het immuunsysteem aangeven (Rothermundt et al., 2004; Ceresoli-Borroni et al., 2006; Steiner et al., 2006a). Ook studies met nieuwe medicatie naast antipsychotica als ontstekingsremmers en COX-2 remmers zijn veelbelovend (Litherland et al., 1999; Müller en Schwarz, 2002; Müller et al., 2004b; Schwieler et al., 2005; Miyaoka et al., 2007; Laan, 2008; Miyaoka et al., 2008). Naast het feit dat er op deze manier verbeterde therapieën ontstaan waardoor het welbevinden van de patiënt wordt verhoogd, leveren onderzoeken naar ontstekingsremmers en COX-2 remmers ook bewijzen voor de betrokkenheid van het immuunsysteem bij schizofrenie op.

Concluderend zijn er verschillende onderzoeksgroepen die betrokkenheid van het immuunsysteem opwerpen. Maar er zijn nog veel onduidelijkheden en zelfs tegenstrijdigheden in de resultaten van onderzoeken naar de rol van ontstekingen bij de ontwikkeling van schizofrenie. Er ontbreken nog te veel details om de precieze oorzaken en gevolgen te verklaren en hoe deze samenhangen met het immuunsysteem. Toch klinkt deze hypothese veelbelovend omdat vele onderzoeksresultaten in dezelfde richting wijzen.

§6.3 Samenhang componenten

Er zijn ook onderzoekers die zich richten op andere hypothesen rond het ontstaan van schizofrenie, wat duidt op mogelijke betrokkenheid van andere componenten. Er zou mogelijke betrokkenheid kunnen zijn van het dopaminerge, cholinerge of glutamaterge systeem. Een aannemelijke verklaring voor het verschil in de gevonden onderzoekresultaten rond verschillende hypothesen zou kunnen liggen in een overlap tussen deze systemen met het immuunsysteem. Zo bestaat er een relatie tussen het glutamaterge systeem en het immuunsysteem via de NMDA antagonist KYNA en de verschuiving van de type-1/type-2 immuunreactie (Heyes et al., 1997; Aloisi et al., 2000; Erhardt et al., 2001; Hilmas et al., 2001; Guidetti et al., 2007). Een andere koppeling tussen het glutamaterge systeem en het immuunsysteem ligt bij de TNFR2 in cosignalatie met de NMDA-receptor (Marchetti

et al., 2004). Net zoals bovengenoemde koppelingen zullen mogelijk andere hypothesen deel kunnen uitmaken van de signaaltransductie routes betrokken bij het ontstaan van schizofrenie. Veel onderzoeksgroepen richten zich op één bepaalde component in het onderzoek naar schizofrenie. Voor de toekomst zou het veelbelovend kunnen zijn als er wordt gezocht naar mogelijke verbindingen die er bestaan tussen deze losse componenten.

Schizofrenie lijkt een complexe oorzaak te hebben, met vele risicofactoren daaraan verbonden. In de toekomst zal er nog veel onderzoek nodig zijn om de oorzaak en ontwikkeling van schizofrenie te ontrafelen. Dit is van groot belang om mogelijke aangrijppunten voor therapieën aan het licht te brengen. Huidig onderzoek heeft al veel bewijzen geleverd voor de betrokkenheid van het immuunsysteem, hoewel de precieze mechanismen nog onduidelijk zijn. Wel is duidelijk dat in toekomstig onderzoek de betrokkenheid van het immuunsysteem bij de ontwikkeling van schizofrenie niet genegeerd kan worden.

Referenties

- Agius M, Goh C, Ulhag S, McGorry P. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. *Psychiatria Danubia* 2010; **22**(2): 211-220.
- Aloisi F, Penna G, Cerase J, Menéndez Iglesias B, Adorini L. IL-12 production by central nervous system microglia is inhibited by astrocytes. *The Journal of Immunology* 1997; **159**(4): 1604-1612.
- Aloisi F, Ria F, Adorini L. Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunology Today* 2000; **21**(3): 141-147.
- Arnold S, Rojanowski J, Gur R, Blackwell P, Han L, Choi C. Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1998; **55**: 225-232.
- Arolt V, Rothermundt M, Wandinger K, Kirchner H. Decreased *in vitro* production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with Schizophrenia during treatment. *Molecular Psychiatry* 2000; **5**(2): 150-158.
- Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, Boksa P, Luheshi G. The role of cytokines in medicating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2006; **11**(1): 47-55.
- Bayer T, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illness. *Neuroscience Letter* 1999; **271**(2): 126-128.
- Berckel van B, Bossong M, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E, Luurtsema G, Windhorst A, Cahn W, Lammertsma A, Kahn R. Microglia activation in recent-onset Schizophrenia: A quantitative (*R*)-[11C]PK11195 Positron Emission Tomography study. *Biological Psychiatry* 2008; **64**: 820-822.
- Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H, Kanba S. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; **32**(1): 42-48.
- Block M, Zecca L, Hong J. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience* 2007; **8**(1): 57-69.
- Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to Schizophrenia. *Brain Research Reviews* 2004; **45**(1): 1-17.
- Brown A, Begg M, Gravenstein S, Schaefer C, Wyatt R, Bresnahan M, Babulas V, Susser E. Serological evidence of prenatal influenza in the etiology of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2004; **61**(8): 774-780.
- Ceresoli-Borroni G, Rassoulpour A, Wu H, Guidetti P, Schwarcz R. Chronic neuroleptic treatment reduces endogenous kynurenic acid levels in rat brain. *Journal of Neural Transmission* 2006; **113**(10): 1355-1365.
- Chakos M, Schobel S, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, Lieberman J. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with Schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 2005; **186**: 26-31.
- Chen M, Guilarte T. Translocator protein 18 kDa (TSPO): molecular sensor of brain injury and repair. *Pharmacology & Therapeutics* 2008; **118**(1): 1-17.
- Doorduyn J, Vries de E, Dierckx R, Klein H. PET imaging of the peripheral benzodiazepine receptor: monitoring disease progression and therapy response in neurodegenerative disorders. *Current Pharmaceutical Design* 2008; **14**: 3297-3315.
- Doorduyn J, Vries de E, Willemsen A, Groot de J, Dierckx R, Klein H. Neuroinflammation in Schizophrenia related psychosis: a PET study. *The Journal of Nuclear Medicine* 2009; **50**(11): 1801-1807.
- Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindström L, Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with Schizophrenia. *Neuroscience Letters* 2001; **313**(1-2): 96-98.
- Fix A, Wightman K, O'Callaghan J. Reactive gliosis induced by MK-801 in the rat posterior cingulate-retrosplenial cortex: GFAP evaluation by sandwich ELISA and immunocytochemistry. *Neurotoxicology* 1995; **16**(2): 229-237.
- Fontaine V, Mohand-Said S, Hanoteau N, Fuchs C, Pfizenmaier K, Eisel U. Neurodegenerative and neuroprotective effects of Tumor Necrosis Factor (TNF) in retinal ischemia: opposite roles of TNF receptor 1 and TNF receptor 2. *The Journal of Neuroscience* 2002; **22**(7): 1-7.
- Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa K, Brar J, Gubbi A, Rabin B. Serum interleukin-6 concentration in Schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Research* 1994; **51**(1): 1-10.

García-Miss Mdel R, Pérez-Mutul J, López-Canul B, Solís-Rodríguez F, Puga-Machado L, Oxté-Cabrera A, Gurubel-Maldonado J, Arankowsky-Sandoval G. Folate, homocystein, interleukine-6, and tumor necrosis factor alfa levels but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2010; **44**(7): 441-446.

Gattaz W, Abrahão A, Focaccia R. Childhood meningitis, brain maturation and the risk of psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004; **254**(1): 23-26.

Ghigo A, Damilano F, Braccini L, Hirsch E. PI3K inhibition in inflammation: Toward tailored terapie for specific disease. *BioEssays* 2010; **32**(3): 185-196.

Girgis R, Diwadkar V, Nutche J, Sweeney J, Keshavan M, Hardan A. Risperidone in first-episode psychosis: a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophrenia Research* 2006; **82**(1): 89-94.

Gorelick P, Weisman S. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. *Stroke* 2005; **36**(8): 1801-1807.

Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends in Immunology* 2003; **24**(5): 242-248.

Guidette P, Hoffman G, Melendez-Ferro M, Albuquerque E, Schwarcz R. Astrocytic localization of kynrenine aminotransferase II in the rat brain visualized by immunocytochemistry. *Glia* 2007; **55**(1): 78-92.

Hanson D, Gottesman I. Theories of Schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Medical Genetics* 2005; **11**: 6-7.

Heyes M, Chen C, Major E, Saito K. Different kynurenine pathway enzymes limit quinolinic acid formation by various human cell types. *Biochemical Journal* 1997; **326**(Pt 2): 351-356.

Hilmas C, Periera E, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque E. The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha 7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *The Journal of Neuroscience* 2001; **21**(19): 7463-7473.

Hou Y, Wu C, Yang J, He X, Bi X, Yu L, Guo T. Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated N9 cells. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2006; **30**(8): 1523-1528.

Kaiya H, Uematsu M, Ofuji M, Nishida A, Takeuchi K, Nozaki M, Idaka E. Elevated plasma prostaglandin E2 levels in Schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 1989; **77**(1): 39-46.

Kato T, Monji A, Hashioka S, Kamba S. Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglia activation *in vitro*. *Schizophrenia Research* 2007; **92**: 108-115.

Kim J, Kornhuber H, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on Schizophrenia. *Neuroscience Letters* 1980; **20**(3): 379-382.

Kim Y, Kim L, Lee M. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophrenia Research* 2000; **44**(3): 165-175.

Kowalski J, Labuzek K, Herman Z. Flupentixol and trifluoperidol reduce interleukin-1 beta and interleukin-2 release by rat mixed glial and microglial cell cultures. *Polish Journal of Pharmacology* 2004; **56**(5): 563-570.

Krystal J, Karper L, Seibyl J, Freeman G, Delaney R, Bremner J, Heninger G, Bowers Jr M, Charney D. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry* 1994; **51**(3): 199-214.

Kurumaii A, Wakai T, Toru M. Decrease in peripheral-type benzodiazepine receptors in postmortem brains of chronic schizophrenics. *Journal of Neural Transmission* 1997; **104**: 1361-1370.

Laan W. Proefschrift: Anti-inflammatory drugs and psychosis. *Geneeskunde proefschriften* 2008.

Labuzek K, Kowalski J, Gabrvel B, Herman Z. Chlorpromazine and loxapine reduce interleukin-1beta and interleukin-2 release by rat glial and microglial cell cultures. *European Neuropsychopharmacology* 2005; **15**(1): 23-30.

Laruelle M, Abi-Dargham A, Dyck van C, Gil R, D'Souza C, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi S, Baldwin R, Seibyl J, Krystal J, Charney D, Innis R. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *The Proceedings of the National Academy of Science Online U.S.* 1996; **93**(17): 9235-9240.

Lieberman J, Javitch J, Moore H. Cholinergic agonists as novel treatments for Schizophrenia: the promise of rational drug development for psychiatry. *The American Journal of Psychiatry* 2008; **165**(8): 931-936.

Lieberman J, Tollefson G, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn R, Keefe R, Green A, Gur R, McEvoy J, Perkins D, Hamer R, Gu H, Tohen M. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry* 2005; **62**(4): 361-370.

- Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura G, Jong de R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpé s, Maes m. The inflammatory response system in treatment-resistant Schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophrenia Research* 1998; **32**(1): 9-15.
- Litherland S, Xie X, Hutson A, Wasserfall C, Whittaker D, She J, Hofig A, Dennis M, Fuller K, Cook R, Schatz D, Moldawer L, Clare-Salzler M. Aberrant prostaglandin synthase 2 expression defines an antigen-presenting cell defect for insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 1999; **104**(4): 515-523.
- Lü L, Guo S, Chen W, Li Q, Cheng J, Guo J. Effect of clozapine and risperidone on serum cytokine levels in patients with first-episode paranoid Schizophrenia. *Academic journal of the first medical college of PLA: Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004; **24**(11): 1251-1254.
- Lull M, Block M. Microglial activation and chronic neurodegeneration. *The American Society for Experimental Neurotherapeutics* 2010; **7**(4): 354-365.
- Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer H. Interleukin-2 and interleukin-6 in Schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *Journal of Psychiatric Research* 1995; **29**(2): 141-152.
- Marchetti L, Klein M, Schlett K, Pfizenmaier K, Eisel U. Tumor Necrosis Factor (TNF)-mediated neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity is enhanced by *N*-Methyl-D-aspartate receptor activation. *The Journal of Biological Chemistry* 2004; **279**(31): 32869-32881.
- Massana G, Salgado-Pineda P, Junqué C, Pérez M, Baeza I, Pons A, Massana J, Navarro V, Blanch J, Morer A, Mercader J, Bernardo M. Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients treated with risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005; **25**(2): 111-117.
- Mémet S. NF- κ B functions in the nervous system: From development to disease. *Biochemical Pharmacology* 2006; **72**(9): 1180-1195.
- Miller C, Llenos I, Dulay J, Barillo M, Yolken R, Weis S. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with Schizophrenia. *Neurobiology of Disease* 2004; **15**(3): 618-629.
- Mittal V, Ellman L, Cannon T. Gene-environment interaction and covariation in Schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophrenia Bulletin* 2008; **34**(6): 1083-1094.
- Mittleman B, Castellanos F, Jacobsen L, Rapoport J, Swedo S, Shearer G. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *The Journal of Immunology* 1997; **159**(6): 2994-2999.
- Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with Schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007; **31**(1): 304-307.
- Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Minocycline as adjunctive therapy for Schizophrenia: an open-label study. *Clinical Neuropharmacology* 2008; **31**(5): 287-292.
- Monier A, Adle-Biasette H, Delezoide A, Evrard P, Gressens P, Verney C. Entry and distribution of microglial cells in human embryonic and fetal cerebral cortex. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2007; **66**(5): 372-382.
- Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and Schizophrenia: Microglia hypothesis of Schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; **63**: 257-265.
- Müller N. Inflammation and the glutamate system in schizophrenia: implications for therapeutic targets and drug development. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2008; **12**(12): 1487-1507.
- Müller N, Schwarz M. Immunology in anxiety and depression. In: Kasper S, Boer den J, Sitsen J (eds.) *Handbook of depression and anxiety*; New York: Marcel Dekker; 2002: 267-288.
- Müller N, Schwarz M. Immune system and Schizophrenia. *Current Immunology Reviews* 2010; **6**(3): 213-220.
- Müller N, Ackenheil M, Hofschuster E, Mempel W, Eckstein R. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Research* 1991; **37**(2): 147-160.
- Müller N, Dobmeier P, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Soluble IL-6 receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. *European Psychiatry* 1997; **12**(6): 294-299.
- Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz M. Cellular and humoral immune system in Schizophrenia: a conceptual evaluation. *World Journal of Biological Psychiatry* 2000; **1**(4): 173-179.
- Müller N, Riedel M, Dehning S, Spellmann I, Müller-Arends A, Cerovecky A, Goldstein- Müller B, Möller H, Schwarz M. Is the therapeutic effect of celecoxib in Schizophrenia depending from duration of disease? *Neuropsychopharmacology* 2004a; **29**(1): 176. Murphy B. Beyond the first episode: Candidate factors for a risk prediction model of Schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 2010; **22**(2): 202-223.

- Müller N, Ulmschneider M, Scheppach C, Schwarz M, Ackenheil M, Möller H, Gruber R, Riedel M. COX-2 inhibition as a treatment approach in Schizophrenia: immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004b; **254**(1): 14-22.
- Näkki R, Koistinaho J, Sharp F, Sagar S. Cerebellar toxicity of Phencyclidine. *The Journal of Neuroscience* 1995; **75**(3): 2097-2108.
- Nawa H, Takei N. Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in Schizophrenia: implication of specific cytokines. *Neuroscience Research* 2006; **56**(1): 2-13.
- Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglia cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*. *Science magazine* 2005; **308**(5726): 1314-1318.
- O'Brien S, Scully P, Dinan T. Increased tumor necrosis factor-alpha concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of Schizophrenia. *Psychiatry Research* 2008; **160**(3): 256-262.
- Olney J, Farber N. Glutamate receptor dysfunction and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1995; **52**(12): 998-1007.
- Owen D, Gunn R, Rabiner E, Bennacef I, Fujita M, Innis W, Pike V, Reynolds R, Matthew P, Parker C. Mixed-affinity binding in humans with 18-kDA translocator protein ligands. *The Journal of Nuclear Medicine* 2011; **52**(1): 24-32.
- Perez-Costas E, Melendez-Ferro M, Roberts R. Basal ganglia pathology in Schizophrenia: dopamine connections and anomalies. *Journal of Neurochemistry* 2010; **113**: 287-302.
- Pilowsky L, Bressan R, Stone J, Erlandsson K, Mulligan R, Krystal J, Ell P. First *in vivo* evidence of an NMDA-receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Molecular Psychiatry* 2006; **11**(2): 118-119.
- Radewicz K, Garey L, Gentleman S, Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2000; **59**(2): 137-150.
- Rantakallio P, Jones P, Morning J, Wendt von L. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset Schizophrenia and other psychoses: a 28 year follow-up. *International Journal of Epidemiology* 1997; **26**(4): 837-843.
- Riedel M, Spellman I, Schwarz M, Strassnig M, Sikorski C, Möller H, Müller N. Decreased T cellular immune response in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research* 2007; **41**(1-2): 3-7.
- Rothermundt M, Falkai P, Ponath G, Abel S, Bürkle H, Diedrich M, Hetzel G, Peters M, Siegmund A, Pedersen A, Maier W, Schramm J, Suslow T, Ohrmann P, Arolt V. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Molecular Psychiatry* 2004; **9**(10): 897-899.
- Schmitt A, Bertsch T, Tost H, Bergmann A, Henning U, Klimke A, Falkai P. Increased serum interleukin-1beta and interleukin-6 in elderly, chronic schizophrenic patients on stable anti-psychotic medication. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2005; **1**(2): 171-177.
- Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenes: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; **303**(1): 1-10.
- Schwarz M, Chiang S, Müller N, Ackenheil M. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity* 2001; **15**(4): 340-370.
- Schwarz M, Riedel M, Ackenheil M, Müller N. Decreased levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 2000; **47**(1): 29-33.
- Schwieler L, Erhardt S, Erhardt C, Engberg G. Prostaglandin-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis- opposite actions by COX-1 and COX-2 isoforms. *Journal of Neural Transmission* 2005; **112**(7): 863-872.
- Singh B, Bera N, Navak C, Chadhuri T. Decrease serum levels of interleukin-2 and interleukin-6 in Indian Bengalee schizophrenic patients. *Cytokine* 2009; **47**(1): 1-5.
- Sperner-Unterwiesing B, Miller C, Holzner B, Widner B, Fleischhacker W, Fuchs D. Measurement of neopterin, kynurenic acid and tryptophan in sera of Schizophrenic patients. In: Müller, N., (ed.) *Psychiatry, Psychoimmunology, and viruses*. Wien, New York: Springer; 1999. p. 115-119.
- Steiner J, Bielau H, Bernstein H, Bogerst B, Wunderlich M. Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first-onset schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein and neurone-specific enolase from glia of neurones. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2006a; **77**(11): 1284-1287.
- Steiner J, Mawrin C, Ziegeler A, Bielau H, Ullrich O, Bernstein H, Bogerts B. Distribution of HLA-DR-positive microglia in Schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathologica* 2006b; **112**(3): 305-316.

- Stolina M, Sharma S, Lin Y, Dohadwala M, Gardner B, Luo J, Zhu L, Kronenberg M, Miller PW, Portanova J, Lee J, Dubinett S. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restore antitumor reactivity by altering balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *The Journal of Immunology* 2000; **164**(1): 361-370.
- Stone J, Raffin M, Morrison P, McGuire P. Review: The biological basis of antipsychotic response in Schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2009; **24**(7): 953-964.
- Streit W. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 2002; **40**(2): 133-139.
- Suzuki T, Hide I, Matsubara A, Hama C, Harada K, Miyano K, Andrä M, Matsubayashi H, Sakai N, Kohsaka S, Inoue K, Nakata Y. Microglial alpha7 nicotinic acetylcholine receptors drive a phospholipase C/IP3 pathway and modulate the cell activation toward a neuroprotective role. *Journal of Neuroscience Research* 2006; **83**(8): 1461-1470.
- Takikawa O, Yoshida R, Kido R, Hayaishi O. Tryptophan degradation in mice initiated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Journal of Biological Chemistry* 1986; **261**(8): 3648-3653.
- Tandon R, Nasrallah H, Matcheri S, Keshavan C. Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention past, present and future. *Schizophrenia Research* 2010; **122**: 1-23.
- Vane J, Botting R. The mechanism of action of aspirin. *Thrombois Research* 2003; **110**(5-6): 255-258.
- Vane J, Bakhle Y, Botting R. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1998; **38**: 97-120.
- Vlantis K, Pasparakis M. Role of TNF in pathologies induced by nuclear factor kappaB deficiency. *Current Directions in Autoimmunity* 2010; **11**: 80-93.
- Watanabe Y, Someya T, Nawa H. Cytokine hypothesis of Schizophrenia pathogenesis : Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2010; **64**: 217-230.
- Wierzbica-Bobrowicz T, Lewandowska E, Lechowicz W, Stepień T, Pasennik E. Quatitative analysis of activated microglia, ramified and damage of processes in the frontal and temporal lobes of chronic schizophrenics. *Folia Neuropathologica* 2005; **43**(2): 81-89.
- Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Homberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1996; **246**(5): 279-284.
- Zheng L, Hwang J, Ock J, Lee M, Lee W, Suk K. The antipsychotic spiperone attenuates inflammatory response in cultured microglia via the reduction of proinflammatory cytokine expression and nitric oxide production. *Journal of Neurochemistry* 2008; **107**(5): 1225-1235.