

Ingurune aberastuaren eragina eskizofrenian

Harkaitz Bengoetxea*¹, Irantzu Rico-Barrio¹, Naiara Ortuzar¹,
Enrike G. Argandoña², Jose Vicente Lafuente¹

¹ Neurozientziak Saila, Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
(UPV/EHU)

² Leioako Erizaintzako Unibertsitate Eskola
(UPV/EHU)

* harkaitz.bengoetxea@ehu.es

Jasoa: 2014-05-26

Onartua: 2014-10-08

Laburpena: Eskizofrenia gure gizarteari eragiten dioten patologia psikiatriko ohikoen eta minusbaliagarrietakoa da. Besteak beste, ikasteko zailtasunak eta oroimenaren hutssegiteak dira zailtasun garrantzitsuak gizarte-integrazioari begira. Eskizofrenia, degenerezko gaixotasun kronikoa da eta denboran zehar larritzen doa, baina gaur egungo ikerketa desberdinek erakusten dute terapia-estrategia egoki batek posible egin dezakeela gaixotasuna pairatzen duten kideen integrazioa hobetzea egungo gizartean. Nahiz eta eragin handiko patologia izan, bere jatorri etiopatogenikoa ez da guztiz ezaguna, bere sorreran parte har baitezakete hainbat eta hainbat faktore desberdinek, hala nola inflamazioak, substantzia psikoaktiboak eta batik bat neurona-zirkuitu kitzikatzaileen eta inhibitzailen arteko desorekak garapenean zehar. Nerbio Sistema Zentralaren jaio ondorengo garapenean oso funtsezkoa da neurona kitzikatzaileek sortzen dituzten seinale aferenteen eta interneurona GABAergikoek bideratutako zirkuitu inhibitzailen arteko oreka.

Bizimoduaren eta eskizofreniaren larritasun mailen arteko korrelazio zuzena dago, eta ikusi da sedentarisismoak sintomatologia areagotzen duela. Patologia neurologikoak eta neuropsikiatrikoak aztertzeke erabiltzen diren animalia modeloetan, ikusi izan da ingurune aberastua dela efektuak murrizteko ahalmena duen tresnetako bat. Ingurune aberastuak, zentzumenen erabilera, ariketa fisikoa eta gizarte-elkarrekintza areagotzen ditu. Ingurunea aberasteak ikas ahalmenen eta oroimena areagotzea eragiten ditu, bai baldintza patologikoetan, baita baldintza arruntetan ere. Halaber, aberastutako ingurunean hazitako animaliek neurogenesia, gliogenesia eta dendriten adarkatze handiago bat erakutsi dute eta horrek lagun dezake hainbat neurodegenerazio gaixotasunen efektuei aurka egiten.

Eskizofreniaren ezaugarri etiopatogenikoen alderdian, garrantzi handia hartzen dute sistema sensorialen garapenean inhibizio-zirkuituei gertatzen zaizkien eraldaketek. Hori dela eta, ingurune aberastuak eskizofreniako animalia modeloetan duen eragin positiboa aztertuko dugu.

Hitz gakoak: unitate neurogliobaskularra; eskizofrenia; ingurune aberastua; interneuronak; areagotze kognitiboa.

Abstract: Schizophrenia is one of the most common and disabling psychiatric disorders that affect our society. Its main clinical manifestations are deficiencies in various aspects of learning and memory, which involve significant difficulties to access full social integration. Schizophrenia is a chronic degenerative disease that leads to distress over time, but current studies show how it is possible for people who suffer it to improve successful social integration with the appropriate therapeutic strategies. Despite its high incidence, pathogenetic origins of schizophrenia are not fully known, and there seem to be important contributory factors, such as inflammation, the use of psychoactive substances and especially the imbalance of excitatory and inhibitory neuronal circuits during development. In postnatal Central Nervous System development the correct balance between neurons producing afferent signals and the regulation of inhibitory circuitry mediated by GABAergic interneurons is an essential element.

There is a direct correlation between lifestyle and levels of severity of schizophrenia in humans. A sedentary lifestyle is an aggravating factor of symptomatology. In animal models of neurological and neuropsychiatric disorders there is an element which can play a crucial role minimizing the effects of pathologies such as environmental enrichment, which is the combination of sensory stimulation, physical exercise and social interaction. Environmental enrichment improves learning and memory in both normal and pathological conditions. Animals raised in an enriched environment have shown increased hippocampal neurogenesis, gliogenesis and the dendritic arborization, in addition to an increase in the formation of synapses in different brain areas that can help mitigate the effects of neurodegenerative diseases.

Given the etiopathogenic features of schizophrenia, with an origin that involves alterations in the formation of the common process of maturation of the sensory system during the critical period of cortical inhibitory circuits, we revised the beneficial effects of environmental enrichment in schizophrenia animal models.

Keywords: neurogliovascular unit; schizophrenia; enriched environment; interneurons; cognitive enhancement.

1. SARRERA

Eskizofrenia patologiak gizartearen % 1ari eragiten dio [1]. Eskizofreniaren ikuspegi klinikotik azpimarratzekoak dira ikasteko zailtasuna eta oroimenaren hutsegiteak eta honek eskizofrenia pairatzen duten kideen gizarte-integrazioa eragozten du. Patologiaren ezagutzaren hastapenetan, itzulerarik gabeko patologia gisa deskribatu zen, baina gaur egun gero eta ikerketa gehiago daude egiaztapen hau gezurtatzen dutenak. Gaur egungo datuek diote, terapia-estrategia egokiak erabiliz, posible dela gizaki hauen erabateko gizarte-integrazioa lortzea [2].

Nahiz eta eragin handiko patologia izan, bere jatorri etiopatogenikoa ez da guztiz ezaguna. Substantzia psikoaktiboen kontsumoa eta garapenean zehar gertatzen diren neurona-zirkuitu kitzikatzaileen eta inhibitzaileen arteko desorekak egon daitezke gaixotasun honen sorreraren atzean. Kitzi-

katze-inhibizio zirkuituen arteko garapen egokia ezinbestekoa da Nerbio Sistema Zentralaren jaio ondorengo garapen egoki batean, non oreka bat mantendu behar den neurona kitzikatzailerak sortzen dituzten seinale aferenteen eta interneurona GABAergikoen bideratutako zirkuitu inhibitzaileen artean. GABA (azido gamma-aminobutirikoa) garuneko neurotransmisore inhibitzaile nagusia da. Glutamatoetik sortzen da bi entzimari esker, batetik GAD67 (glutamiko azido deskarboxilasa), egoera basalean GABAren sintetizatzaile garrantzitsua dena, eta bestetik GAD65, hainbat metabolismo-eskaerari aurre egiteko neurotransmisorea sortzen duena [3, 4]. Eskizofreniaren kasuan, seinalizazio GABAergikoak duen eragina zabal ikertu da. Gainera, orain dela gutxi egindako lan batean, patokonektoma terminoa proposatu da zirkuitu kortikalen ezohiko garapena erakusten duten patologien oinarri gisa, eta azken hauen artean kokatzen da eskizofrenia [5].

2. KITZIKAPEN/INHIBIZIO DESOREKA

Jaio ondorengo Nerbio Sistema Zentralaren garapenean berebiziko garrantzia du neurona kitzikatzailerak sortzen dituzten seinale aferenteen eta zirkuitu inhibitzaileen hauen gainean duten funtzio erregulatzailerak arteko oreka [6]. Oreka hau interneurona GABAergikoen bideratzen dute. Kortexeko neuronen %40a osatzen dute interneurona hauek eta beraien artean konplexutasun morfologiko handia erakusten dute [7]. Hala ere, desberdintasunak daude kortexeko geruzaren, espeziaren eta erregioaren arabera, baina orokorrean 3 talde handitan sailka ditzakegu interneuronak: paralbumina positiboak (%40), somatostatina positiboak (%30) kalretinina positiboekin koespresatzen direnak, eta serotonina positiboak (%30); azken hauen barruan sartuko genituzke VIP (peptido basointestinal) positibo guztiak [8, 9]. Ezaugarri neurofisiologiko, morfologiko eta neurokimiko desberdinak izateaz gain, interneuronek enbrioi aldiko jatorri desberdinak dituzte [10].

Zirkuitu hauen eraketa sakonki ikertu da garapenean zehar eta batik bat zentzumenen kasuan. Zentzumen-seinaleak kortexera iristen dira eta interneurona GABAergikoen gidaturiko seinaleak askatzen dituzte; hauei esker egitura kortikal heldua ezartzen da. Erregulazio prozesu hau batik bat interneurona paralbumina positiboak (PV+) esker gertatzen da. Kitzikapenen areagotze bat ematen bada edo kitzikapenen murrizte bat ematen bada, zirkuitu hauen eraketa aldatu daiteke, heldze prozesua aurreratuz edo atzeratuz [11].

Kitzikapen/inhibizio orekaren funtsezko funtzioak gain seinale hauen desoreka autismoa, Rett-en sindromea eta eskizofrenia bezalako patologiek lotu da. Patologia hauetan, neurona PV+en beherakada bat behatu

da [4, 12, 13]. Bestalde, pentsatzen da jaio ondorengo garapen goiztiarrean dagoela eskizofreniaren sorrera, baina patologia honetan oso garrantzi handia du garuneko kortex prefrontala izeneko eskualdeak, garapen berantiarrekoak.

3. UNITATE NEUROGLIOLIBASKULARRA

Urte askoan zehar, pentsatu izan da neuronak zirela garunaren funtsezko ardatza edo ardatz bakarra, eta garunaren gainontzeko osagaiek bigarren mailako funtzio bat betetzen zutela. Gaur egun badakigu, eragile guztiek dutela berebiziko garrantzia eta horregatik, Unitate Neurogliobaskular hitza erabiltzen da garunaren 3 osagai garrantzitsuenak aipatzeko: neuronak, odol-hodiak eta glia (nerbio-sistemako zelula ez-neuronalak: astrozitoak, oligodendrozitoak eta mikroglia). Unitate honen garrantzia ez da odol-hodi sistemarekin zerikusia duten patologietan soilik ikusten. Gero eta argiago ikusten da degeneraziozko patologia guztietan unitate honek garrantzi handia duela. Hala da alzheimerrean, esklerosi lateral amiotrofiakoan... [14, 15].

Eskizofreniari dagokionez, lehen esan dugun bezala, oraindik ez dago oso argi neuronen funtzioa patologia honetan, baina lan batzuetan ikusi da inflamazioak zerikusia izan dezakeela bere sorreran [16] eta inflamazioan funtzio garrantzitsua duten zelulek garrantzia handia hartzen dute unitate neurogliobaskularren mantenuan [17]. Unitatea osatzen duten hiru eragileen alterazioa gertatzen da eskizofrenian. Neuronen kopurua eta batik bat interneuronena gutxitua dago garuneko hainbat eremutan, batez ere kortex prefrontalean [18, 19]. Gliarengan gertatzen diren aldaketak ere nabariak dira, baina batik bat mikroglia da gertatzen den neurona-galerari aurre egiteko aldaketak jasaten dituen [20, 21]. Eta azkenik, odol-hodiek ere aldaketak jasaten dituzte. Ez da hala gertatzen odol-hodien luzeran, dentsitatean edo neurona/odol-hodi ratioan [22]. Izan ere, bere ezaugarri genetikoetan, eta inflamazio prozesuetan parte hartzen duten geneak aktibatzen dira eta hesi hematoentzefalikoaren integritatea arriskuan jartzen da [23].

Patologietatik kanpo, aski ezaguna da unitate neurogliobaskularren gainean ingurunea aberasteak, hau da, kitzikapenen areagotzeak edo murrizketek duten eragina [24, 25].

4. ANGIOGLIONEURINAK

Esana dugu unitate neurogliobaskularra dela kortexeko unitate funtzionala. Unitate hau modulatu duten osagaiek ere hainbat funtzio betetzen

dituzte eta izen propio bat ere hartu dute: angioglioneurinak [26]. Molekula hauek unitate neurogliobaskularra erregulatzen duten peptido talde bat dira eta bertan kokatzen dira neuronengan, odol-hodiengan eta gliarengan eragina duten faktoreak, hala nola VEGFa, BDNFa, NGFa, EPOa, IGFa... Peptido hauek guztiek hainbat ezaugarri komun dituzte: odol-hodi berrien sorreran parte hartzen dute (angiogenikoak dira), neurona berriak sortzen dituzte (neurotrofikoak dira) eta glia zelula berrien sorreran parte hartzen dute (gliogenikoak dira), eta gainera neuronen babesa edo biziraupena bermatzen dute (neurobabesleak dira). Gure orain arteko lanetan VEGFa izan da gure lanen ardatz, bere funtzioak ondoen ikertu diren angioglioneurina delako [27].

VEGFaren funtzioak ondo ezagutzen diren arren, patologia neurologikoetan eta neuropsikiatrikoetan betetzen duen funtzioa ez dago oraindik argi. Lehenengoz faktore baskular gisa deskribatu zen eta argi dago jatorri baskularreko patologietan duen zeregina. Baina gainontzeko garun-patologietan oraindik ikerketa asko egin behar dira, bere eraginak zehazki zeintzuk diren jakiteko. Orain arte, egiaztatua dago VEGFaren beherakada bat gertatzen dela esklerosi lateral amiotrofikoa, parkinsona, Huntington edo alzheimerra bezalako neurodegenerazio-gaixotasunetan [28]. Gaixotasun neuropsikiatrikoei dagokienez, VEGFaren adierazpenaren beherakada ere ikusi da, eta gaixotasun horien artean kokatzen dugu eskizofrenia [29].

Oro har, angioglioneurinek, neurona GABAergikoen aktibitatea erregulatzen dutelarik, eskizofreniaren garapenean berebiziko garrantzia dute.

5. ESKIZOFRENIA-ABERE-MODELOAK

Eskizofreniaren oinarriak ikertzeko hainbat eta hainbat animalia modelo erabili izan dira. Animalia modelo hauek hiru kategoriatan bana genitzake, indukzio metodoaren arabera: farmakologikoa, garapeneko eta genetikoa. Farmakologia oinarri duten hainbat metodok, bideragarria egiten dute hainbat farmako erabilita eskizofreniaren zenbait sintoma animalietan garatzea. Penizilina erabiliz sortzen da modelo hauetako bat, jarduera fisiokoaren edo lokomotoraren areagotze bat sortzen duena [30]. Glutamatoaren inhibitzaileen administrazioa ere erabiltzen da eta honek patologiaren garapena aztertzea ahalbidetzen digu kortexean [31]. Animalia modeloak, garapenezkoak ere izan daitezke. Isolamendua erabil daiteke jaio ondorengo garunaren garapena aldatzeko. Animalia hauetan eskizofrenia pairatzen dutenek erakusten dituzten sintoma batzuk azaleratzen dira, ala nola, kortex prefrontalaren bolumenaren gutxitze bat, hiperaktibitatea, kognizioakatsak... [32]. Jaio aurretik ere garapeneko modeloak sor daitezke, kume-

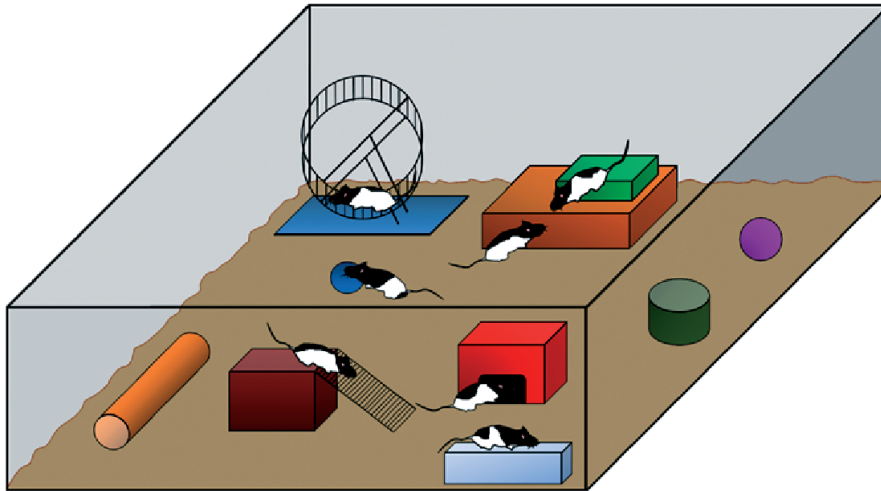
dun dauden arratoi emeak farmakoekin tratatuz. Hauetako bat da metilazoximetanola (MAM). Farmako honek mitosisa inhibitzen du enbrioietan eta eskizofreniaren sintomatologia pairatzen dute kumeek, ala nola abilitate kognitiboen aldaera ematen delarik [33]. Eta hirugarren talde edo kategoria, genetikoak izango litzateke. Ebidentzia ugari daude eskizofrenia pairatzen duten gaixoen % 80a herentzia genetikoaren ondorio dela erakusten dutenak. Hala ere, nahiz eta mutazio genetikoak oso heterogeneoak dira [34]. Gene hauek eragina dute batik bat neuronen plastizitatean, funtzio dopaminergiko eta glutamatergikoetan eta sinaptogenesian. Erabiltzen diren modeloetako batzuk honako gene hauek dituzte itu gisa: neuroregulina-1, reelina... [35].

Animali modelo hauetan, benetan eskizofreniaren sintomatologia garatu dela baieztatzeko, animaliairen portaera aztertzen duten testak erabili izan dira. Test hauetan, portaeran gerta daitezkeen hutsuneak aztertzen dira. Horrelakoak dira adibidez espazio-oroimenean azaltzen diren asaldurak [36].

6. MEKANISMO BABESLEAK

Sarreran esan dugun bezala, gizakien bizimoduaren eta eskizofreniaren larritasun mailen arteko korrelazio zuzena dago eta sedentarismoa da patologia honen eragile zuzenetako bat [2]. Gaixotasun neurologiko eta neuropsikiatrikoen sintomatologia garatzen duten animalietan badago eritasun hauen sintomatologia murriztu eta funtzio garrantzitsua betetzen duen eragile bat: , ingurune aberastua, kitzikapen sensoriala, ariketa fisikoa eta gizarte-elkarrekintza bultzatzen dituen [37]. Ingurune aberastua animaliak hazteko kaiola bereziak erabiliz lortzen da. Egoera fisiologiko normalean zein hainbat patologiatan, ingurune honetan hazitako animalien oroimena eta ikasteko ahalmena hobetzen dira [38]. Kaiola hauek, ohiko laborategi-kaiolak baino handiagoak dira eta bertan hainbat objektu kokatzen dira, adibidez tamaina, kolore eta testura desberdinetako jostailuak, tunelak, aldapak eta ariketa fisikoa egiteko gurpilak (1. Iru-dia). Kaiola hauetan, animalien zentzumenak kitzikatzen dira, animaliek ariketa fisikoa egin dezakete eta gainera gizarte-elkarrekintza areagotzen da, kaiola hauetan kaiola estandarretan baina animalia gehiago haz baitaitezke batera.

Ingurune aberastuaren lehen deskribapena neurozientzien munduan aurrekari izan den Donald Hebbek egin zuen, arratoiak aske utzi zituelarik bere logelan nolabaiteko ingurune aberastu bat izan zezaten [39]. Egun hartatik aurrera, hainbat ingurune desberdin erabili dira. Egin diren ikerketa guztietan argi ikusi dira bere onurak animalien garunarengan, bai kognizio-egoerari dagokionez, bai unitate neurogliobaskularrari dagokionez. Ikerketa askotan argi erakutsi da ingurune honek neurogenesia eta glio-



1. irudia. Ingurune aberastuko kaiola: tamaina estandarreko kaiolak baino handiagoak dira eta ohiko kaioletan baina animali gehiago haz daitezke batera; horrela, gizarte-estimulazioa eragiten da. Gainera, kolore eta forma ugariako objektuak dituzte ikusmena estimulatzeko eta ariketa fisikoa handitzeko hainbat arrapala, gurutze, etabar...

genesia bultzatzen dituela hipokanpoan eta beste hainbat eskualdetan. Sinapsien kopurua handitzen du [40] eta faktore neurotrofikoaren adierazpena areagotzen du. Faktore hauen artean daude, NGF, GDNF, BDNF edo VEGFa [24, 41]. Aldaketa neurokimikoak deskribatu dituzten lanak aldiz, oso urriak dira eta oraingoz, glutamatoaren eta GABAren mailetan baizik ez dira ikusi aldaketak [42].

7. INGURUNE ABERASTUA ETA NERBIO-SISTEMA-ZENTRALEKO GAIXOTASUNAK

Neurodegeneraziozko-gaixotasunetan (nerbio-sistema zentraleko neuronon galera dakarten gaixotasunetan) egin diren ikerketetan, argi ikusi da ingurune aberastua lan-tresna garrantzitsua dela kognizio-galera ekiditeko edo atzeratzeko, egoera fisiologiko normaleko zahartzaroan gertatzen diren galeren kasuan ez ezik, baita garunari erasaten dioten hainbat eritasun larrien kasuan ere. Neurodegenerazio-gaixotasunetatik kanpo gaixotasunen sorrera ez da halaberrez neuronon galeran oinarritzen, baina hala ere, ikusi da Nerbio Sistema Zentralean gertatzen diren beste hainbat patologiatan ere eragin positiboak dituela. Hala gertatzen da de-

presioan, epilepsian, esklerosi anitzean, adikzioetan, autismoan eta eskizofrenian [43].

Ingurune aberastuaren efektu onuragarrien lehen ebidentziak Huntington eritasuna pairatzen zuten sagu transgenikoetan ikusi zen. Eritasun honetan gaixoez zailtasun motorrak, kogniziozkoak eta psikiatrikoak dituzte eta hauengan onurak ikusi dira hainbat ikerketetan [44].

Alzheimerraren kasuan, alzheimer gaixotasunaren sagu transgenikoen modeloetan ikusi da ingurune aberastuari esker, animalia hauen kognizio-gaitasunak hobetzen direla [45], β -amiloide plaken kopurua murrizten dela [46] eta angiogenesisia handitzen dela β -amiloide plaka hauen garbiketa edo irazketa erraztuz [47].

Parkinsona, mugimendu boluntarioak egiteko zailtasuna dakarren neurodegenerazio-gaixotasuna da eta sustantzia beltzeko neurona dopamingerkigoen galera eragiten du. Gaixotasun honen animalia modelo batean ikusi da ingurune aberastuak eta ariketa fisikoak aitzindari neuralen sorrera bultzatzen dutela sustantzia beltzean.

Rett sindromea eta Down sindromea bezalako gaixotasun genetikoetan ere hobekuntzak ikusten dira animalien ahalmen motoreei eta portaerari dagokionez [48, 49].

Baina ingurune aberastuaren eragin positiboak ez dira soilik neurodegenerazio-gaixotasunetan eragiten dituzten hobekuntzari dagozkionak. Nerbio Sistema Zentralaren gainean eragiten duten beste hainbat eritasunetan ere badu efektua eta gaixotasun horien artean xede hartu dugu eskizofreniaren gainean izan dezakeen eragina aztertzea. Ingurune aberastua eta eskizofrenia uztartzen dituzten lan gutxi plazaratu. Guztiek ingurune aberastuak eskizofrenia animalia modeloetan dituen eraginak aztertzen dituzte soilik portaeraren eta aktibitatearen aldetik. Lortzen dituzten emaitzak gainera kontrajarriak dira. Nozariren taldearen emaitzen arabera [50], animaliak ingurune aberastuan hazteak hobekuntzak dakartza. Animalia hauek ingurune aberastuko karioletan jaiotzen dira eta bertan egoten dira espermentazio prozesu osoan zehar. NMDAren hartzailea blokeatuz sortzen dute eskizofreniako animalia modelo eta ingurune aberastuak izan ditzakeen efektuak aztertzen dituzte. Portaera-probak erabiltzen dituzte eskizofreniako animalia modeloko arratoien ikusmen-oroimena eta espazio-oroimena aztertzeko. Horien harira, egiaztatu dute, ingurune aberastuak zinez hobekuntzak dakartzatela. Ingurune aberastuan hazitako arratoiek, kaiola estandarretan hazitako arratoiek baina oroimen hobea dute. Beraz, kitzikapenen areagotzea proposatzen dute eskizofreniaren zenbait sintomarekiko tresna erabilgarri gisa. Beste lan batean aldiz, animalia modelo berdina erabili dute baina arratoiak garapenean zehar aztertu beharrean, helduaroan aztertu dituzte eta ikusi dute ingurune aberastuaren eragina murrizta dela. Aldeak atzeman dituzte, eskizofreniaren sintoma

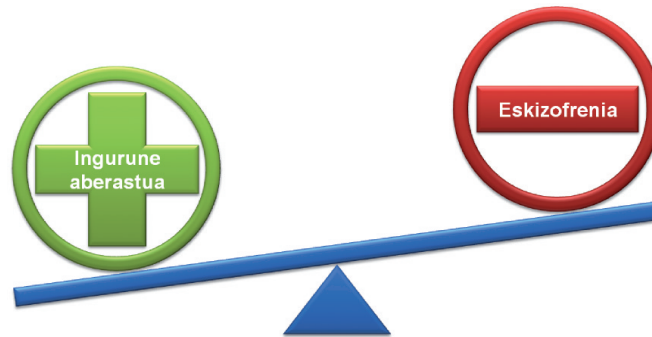
batzuetan, baina ez beste batzuetan [51]. Aurrekari hauekin guztiekin, argi ikusten da aztergai asko daudela oraindik eta ikerkuntza arlo zabala dagoela irekirik, ingurune aberastuaren eragina aztertzeko eskizofrenia animalia modeloetan. Eta horrela, ikusi da azterketa hauek kognizio-probeta-
tik urrunago eraman behar direla.

Aurretik aipatu ditugun lanetan argi geratu da eskizofreniak beste beste angioglioneurinen adierazpenaren beherakada eta zirkuitu GABAergikoen desoreka dakartzala. Ingurune aberastuak efektu onuragarriak ditu. Hainbat angioglioneurinen adierazpena handitzen du; angioglioneurina horien artean daude VEGFa [18] eta BDNFa [52], eskizofrenian murriztuak. Angioglioneurina hauen adierazpena beharrezkoa da unitate neurogliobaskularren mantenturako eta eskizofreniaren eragile diren kitzikapen/inhibizio zirkuituen mantenturako. Bestalde, estimuluen areagotzeak ingurune aberastua erabiliz, GABAren zirkuituan eragiten du [53] eta hau ere lagungarri izan daiteke eskizofreniaren tratamenduan.

Hau horrela izanik, argi ikusten da eskizofreniak eta ingurune aberastuak gertaera berdin askotan dutela aurkako eragina eta hipotetiza daiteke beraz, kontrako noranzkoan eragiten badute, ingurune aberastua izan daitekeela patologia honen sintoma batzuen onura ekar dezakeen baliabide bat.

8. ONDORIOAK

Hainbat garun-eritasunetan ingurune aberastuak duen eragin positiboa sakon ikertu da azken urteotan, neurodegeneraziozko-gaixotasunetatik jatorri psikiatrikoa duten gaixotasunetara iritsi arte. Ingurune aberastua tratamendu ez inbasiboa den heinean, gero eta estrategia erabiliagoa da eta are gehiago, hainbat animalia modelotan garunaren gainean dituen eragin positiboak ikusita. Kognizio-onurak, fisikoak eta gizartekoak eragiten ditu eta horretaz gain hainbat aldaketa molekular ere sortzen ditu garunean. Aldaketa horiek ikusmiran, hurrengo urteetan ondo aztertu beharko da ingurune honek eskizofrenian eragin ditzakeen onurak. Gaur egun oso lan gutxi daude terapia-estrategia hau eta gaixotasun neurologiko hau uztartzen dituztenak, baina hortxe daude ebidentziak hor. Batak galera pairatzen duen esparruetan, besteak hobekuntza dakar. Patologiak, angioglioneurinen beherakada dakar eta ingurune aberastuak aldiz gorakada. Eskizofreniak zirkuitu inhibitzaile/kitzikatzaileen arteko desoreka sortzen du eta ingurune aberastuak berriz indartu egiten ditu zirkuituak. Beraz ondorengo urteetako ikerketen lana izango da ingurune aberastua egokitzea patologia honen beharretara, aurrez beste hainbat patologiarekin egin den bezala (2. Irudia).



2. irudia. Ingurune aberastuak, eskizofreniaren sorreran eta garapenean garrantzitsuak diren hainbat molekulen adierazpena areagotzen du eta unitate neurogliobaskularreko zelulen osasuna zaintzen du. Bien arteko sinergia batek, balantza mugi dezake eskizofreniaren hobekuntzarantz.

9. ESKERRONAK

Lan honen egileek Eusko Jaurlaritzaren IT/794/13 eta SAIOTEK diru-laguntzak eta Euskal Herriko Unibertsitatearen UFI 11/32 diru-laguntzak jaso dituzte.

10. BIBLIOGRAFIA

- [1] WEIS, I.C. eta FELDON, J. 2001. «Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia: a review». *Psychopharmacology*, **156**, 305-326.
- [2] ZIPURSKY, R.B., REILLY, T.J. eta MURRAY, R.M. 2013. «The myth of schizophrenia as a progressive brain disease». *Schizophrenia Bulletin*, **39**, 1363-1372.
- [3] DURANY, N., MICHEL, T., ZÖCHLING, R., BOISSEL, K.W., CRUZ-SÁNCHEZ, F.F., RIEDERER, P. eta THOME, J. 2001. «Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses». *Schizophrenia Research*, **52**, 79-86.
- [4] LAZARUS, M.S., KRISHNAN, K. eta HUANG, Z.J. 2013. «GAD67 deficiency in parvalbumin interneurons produces deficits in inhibitory transmission and network disinhibition in mouse prefrontal cortex ». *Cerebral Cortex*, [Epub ahead of print].
- [5] RUBINOV, M. eta BULLMORE, E. 2013. «Fledgling pathoconnectomics of psychiatric disorders». *Trends in Cognitive Sciences*, **17**, 641-647.

- [6] ISAACSON, J.S. eta SCANZIANI, M. 2011. «How inhibition shapes cortical activity». *Neuron*, **72**, 231-243.
- [7] MARKRAM, H., TOLEDO-RODRIGUEZ, M., WANG, Y., GUPTA, A., SILBERBERG, G. eta WU, C. 2004. «Interneurons of the neocortical inhibitory system». *Nature Reviews Neuroscience*, **5**, 793-807.
- [8] GONCHAR, Y., WANG, Q. eta BURKHALTER, A. 2008. «Multiple distinct subtypes of GABAergic neurons in mouse visual cortex identified by triple immunostaining». *Frontiers in Neuroanatomy*, **28**, 1:3.
- [9] RUDY, B., FISHELL, G., LEE, S. eta HJERLING-LEFFLER, J. 2011. «Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons». *Developmental neurobiology*, **71**, 45-61.
- [10] BUTT, S.J., FUCCILLO, M., NERY, S., NOCTOR, S., KRIEGSTEIN, A., CORBIN, J.G. eta FISHELL, G. 2005. «The temporal and spatial origins of cortical interneurons predict their physiological subtype». *Neuron*, **48**, 591-604.
- [11] HENSCH, T.K. 2005. «Critical period mechanisms in developing visual cortex». *Current topics in developmental biology*, **69**, 215-237.
- [12] BARONCELLI, L., BRACHI, C., SPOLIDORO, M., BEGENISIC, T., MAFFEI, L. eta SALE, A. 2011. «Brain plasticity and disease: a matter of inhibition». *Neural plasticity*, **2011**:286073.
- [13] LODGE, D. 2012. «Translational models of schizophrenia». *Neuropharmacology*, **62**, 1163.
- [14] HAWKINS, B.T. eta DAVIS, T.P. 2005. «The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease». *Pharmacological Review*, **57**, 173-185.
- [15] ABBOTT, D.J., BLANCHFIELD, J.L., MARTINSON, D.A., RUSSELL, SC., TASLIM, N., CURTIS, A.D. eta MANNIE, M.D. 2011. «Neuroantigen-specific, tolerogenic vaccines: GM-CSF is a fusion partner that facilitates tolerance rather than immunity to dominant self-epitopes of myelin in murine models of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)». *BMC Immunology*, doi: 10.1186/1471-2172-12-72.
- [16] FEIGENSON, K.A., KUSNECOV, A.W. eta SILVERSTEIN, S.M. 2013. «Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia». *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **38**, 72-93.
- [17] ZLOKOVIC, B.V. 2008. «The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders». *Neuron*, **57**, 178-201.
- [18] BENES, F.M., VINCENT, S.L. eta TODTENKOPF, M. 2014. «The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects». *Biological Psychiatry*, **50**, 395-406.
- [19] GILL, K.M. eta GRACE, A.A. 2014. «Corresponding decrease in neuronal markers signals progressive parvalbumin neuron loss in MAM schizophrenia model». *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **17**, 1609-1619.
- [20] GARY, L. 2010. «When cortical development goes wrong: schizophrenia as a neurodevelopmental disease of microcircuits». *Journal of Anatomy*, **217**, 324-333.

- [21] FILLMAN, S.G., CLOONAN, N., CATTS, V.S., MILLER, L.C., WONG, J., MCCROSSIN, T., CAIRNS, M. eta WEICKERT, C.S. 2013. «Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia». *Molecular Psychiatry*, **18**, 206-214.
- [22] KRECZMANSKI, P., HEINSEN, H., MANTUA, V., WOLTERS DORF, F., MASSON, T., ULFIG, N., SCHMIDT-KASTNER, R., KORR, H., STEINBUSCH, H.W., HOF, P.R. eta SCHMITZ, C. 2009. «Microvessel length density, total length, and length per neuron in five subcortical regions in schizophrenia». *Acta Neuropathologica*, **117**, 409-421.
- [23] HARRIS, L.W., WAYLAND, M., LAN, M., RYAN, M., GIGER, T., LOCKSTONE, H., WUETHRICH, I., MIMMACK, M., WANG, L., KOTTER, M., CRADDOCK, R. eta BAHN, S. 2008. «The cerebral microvasculature in schizophrenia: a laser capture microdissection study». *PLoS One*, **3**, e3964. doi: 10.1371/journal.pone.0003964.
- [24] BENGOETXEA, H., ARGANDOÑA, E.G. eta LAFUENTE, J.V. 2008. «Effects of visual experience on vascular endothelial growth factor expression during the postnatal development of the rat visual cortex». *Cerebral Cortex*, **18**, 1630-1639.
- [25] BENGOETXEA, H., ORTUZAR, N., RICO-BARRIO, I., LAFUENTE, J.V. eta ARGANDOÑA, E.G. 2013. «Increased physical activity is not enough to recover astrocytic population from dark-rearing. Synergy with multisensory enrichment is required». *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**:170.
- [26] LAFUENTE, J.V., ORTUZAR, N., BENGOETXEA, H., BULNES, S. eta ARGANDOÑA, E.G. 2012. «Vascular endothelial growth factor and other angiogenic factors: key molecules in brain development and restoration». *International Review of Neurobiology*, **102**, 317-346.
- [27] ZACCIGNA, S., LAMBRECHTS, D. eta CARMELIET, P. «Neurovascular signalling defects in neurodegeneration». *Nature Reviews Neuroscience*, **9**, 169-181.
- [28] RUIZ DE ALMODOVAR, C., LAMBRECHTS, D., MAZZONE, M. eta CARMELIET, P. 2009. «Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system». *Physiological Reviews*, **89**, 607-648.
- [29] FULZELE, S. eta PILLAI, A. 2009. «Decreased VEGF mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia subjects». *Schizophrenia research*, **115**, 372-373.
- [30] MOURI, A., NODA, Y., ENOMOTO, T. eta NABESHIMA, T. 2007. «Phencyclidine animal models of schizophrenia: approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment». *Neurochemistry International*, **51**, 173-184.
- [31] LIM, A.L., TAYLOR, D.A. eta MALONE, D.T. 2012. «Consequences of early life MK-801 administration: long-term behavioural effects and relevance to schizophrenia research». *Behavioural brain research*, **227**, 276-286.

- [32] WEISS, I.C. eta FELDON, J. 2001. «Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia: a review». *Psychopharmacology*, **156**, 305-226.
- [33] JONES, C.A., WATSON, D.J. eta FONE, K.C. 2011. «Animal models of schizophrenia». *British Journal of Pharmacology*, **164**, 1162-1194.
- [34] ABERG, K.A., LIU, Y., BUKSZÁR, J., MCCLAY, J.L., KHACHANE, A.N., ANDREASSEN, O.A., BLACKWOOD, D., CORVIN, A., DJUROVIC, S., GURLING, H., OPHOFF, R., PATO, C.N., PATO, M.T., RILEY, B., WEBB, T., KENDLER, K., O'DONOVAN, M., CRADDOCK, N., KIROV, G., OWEN, M., RUJESCU, D., ST CLAIR, D., WERGE, T., HULTMAN, C.M., DELISI, L.E., SULLIVAN, P. eta VAN DEN OORD, E.J. 2013. «A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes». *JAMA Psychiatry*, **2013**,1-9.
- [35] MCGONIGLE, P. 2014. «Animal models of CNS disorders». *Biochemical Pharmacology*, **87**, 140-149.
- [36] BECHARA, R.G. eta KELLY, A.M. 2013. «Exercise improves object recognition memory and induces BDNF expression and cell proliferation in cognitively enriched rats». *Behavioural brain research*, **245**, 96-100.
- [37] PANG, T.Y. eta HANNAN, A.J. 2013. «Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity». *Neuropharmacology*, **64**, 515-528.
- [38] NITHIANANTHARAJAH, J. eta HANNAN, A.J. 2006. «Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system». *Nature Reviews Neuroscience*, **7**, 697-709.
- [39] HEBB, D.O. 1947. «The effects of early experience on problemsolving at maturity». *American Psychologist*, **2**, 306-307.
- [40] VAN PRAAG, H., KEMPERMANN, G. eta GAGE, F.H. 2000. «Neural consequences of environmental enrichment». *Nature Reviews Neuroscience*, **1**, 191-198.
- [41] PHAM, T.M., WINBLAD, B., GRANHOLM, A.C. eta MOHAMMED, A.H. 2002. «Environmental influences on brain neurotrophins in rats». *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **73**, 167-175.
- [42] SEGOVIA, G., YAGÜE, A.G., GARCÍA-VERDUGO, J.M. eta MORA, F. 2006. «Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats». *Brain Research Bulletin*, **70**, 8-14.
- [43] HANNAN, A.J. 2014. «Environmental enrichment and brain repair: harnessing the therapeutic effects of cognitive stimulation and physical activity to enhance experience-dependent plasticity». *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **40**, 13-25.
- [44] NITHIANANTHARAJAH, J., BARKUS, C., MURPHY, M., eta HANNAN, A.J. 2008. «Gene-environment interactions modulating cognitive function and molecular correlates of synaptic plasticity in Huntington's disease transgenic mice». *Neurobiology of Disease*, **29**, 490-504.

- [45] LEVI, O., JONGEN-RELO, A.L., FELDON, J., ROSES, A.D. eta MICHAELSON, D.M. 2003. «ApoE4 impairs hippocampal plasticity isoform-specifically and blocks the environmental stimulation of synaptogenesis and memory». *Neurobiology of Disease*, **13**, 273-282.
- [46] CRACCHIOLO, J.R., MORI, T., NAZIAN, S.J., TAN, J., POTTER, H. eta ARENDASH, G.W. 2007. «Enhanced cognitive activity —over and above social or physical activity— is required to protect Alzheimer’s mice against cognitive impairment, reduce Abeta deposition, and increase synaptic immunoreactivity». *Neurobiology of Learning and Memory*, **88**, 277-294.
- [47] HERRING, A., YASIN, H., AMBREE, O., SACHSER, N., PAULUS, W. eta KEYVANI, K. 2008. «Environmental enrichment counteracts Alzheimer’s neurovascular dysfunction in TgCRND8 mice». *Brain Pathology*, **18**, 32-39.
- [48] MARTINEZ-CUE, C., RUEDA, N., GARCIA, E., DAVISSON, M.T., SCHMIDT, C. eta FLOREZ, J. 2005. «Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome». *Behavioural Brain Research*, **163**, 174-185.
- [49] KONDO, M., GRAY, L.J., PELKA, G.J., CHRISTODOULOU, J., TAM, P.P. eta HANNAN, A.J. 2008. «Environmental enrichment ameliorates a motor coordination deficit in a mouse model of Rett syndrome—Mecp2 gene dosage effects and BDNF expression». *European Journal of Neuroscience*, **27**, 3342-3350.
- [50] NOZARI, M., SHABANI, M., HADADI, M. eta ATAPOUR, M. 2014. «Enriched environment prevents cognitive and motor deficits associated with postnatal MK-801 treatment». *Psychopharmacology*, onartua.
- [51] MELIK, E., BABAR, E., KOCAHAN, S., GUVEN, M. eta AKILLIOGLU, K. 2014. «Enriched environment has limited capacity for the correction of hippocampal memory-dependent schizoid behaviors in rats with early postnatal NMDAR dysfunction». *International Journal of Developmental Neuroscience*, **33**, 22-28.
- [52] CAO, W., DUAN, J., WANG, X., ZHONG, X., HU, Z., HUANG, F., WANG, H., ZHANG, J., LI, F., ZHANG, J., LUO, X. eta LI, C.Q. 2014. «Early enriched environment induces an increased conversion of proBDNF to BDNF in the adult rat’s hippocampus». *Behavioural Brain Research*, **265**, 76-83.
- [53] SALE, A., BERARDI, N., SPOLIDORO, M., BARONCELLI, L. eta MAFFEI, L. 2010. «GABAergic inhibition in visual cortical plasticity». *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **31**, 4:10.