Psychosen: de kritieke periode

Vossiuspers UvA
Deze uitgave is tot stand gekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 209 9
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2001

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Psychosen: de kritieke periode

voor behandeling en onderzoek

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar in de psychiatrie, in het bijzonder bij psychosen
aan de Universiteit van Amsterdam
op dinsdag 29 mei 2001

door

D.H. Linszen

Vossiuspers UvA

SPREEKUUR

voor doktoren
en professoren
in ziel
en taal

God in de hemel, beesten van mensen
hebben mij in hun macht.
Zij komen samen ter conferentie
en spreken zacht
in gebroken talen, niet thuis te brengen;
maar ik schreeuw tegen ze, op zielsgezag,
een woord uit een oude grammatica:
dat ik godverdomme verga
en tot een vod lig te verslenzen.

Gramschap springt als een panter over
en mijn keel is een vat met bloed.
Een ziedende eb en vloed
onmacht en haat tegen deze doven,
die alleen in hun witte bef geloven,
brandt in schuim over de tafel.

Binnen hun ijdele monologen
worden de woorden niet afgewogen
op kerngewicht en draagvermogen,
geboorte of richtingskracht,
maar gehuurde zinnen, te pas gebracht,
verhinderen de begripmatigheid,
waarop het redelijk inzicht wacht;
en de hoop is een krijtwit kind, dat lacht
tegen de rover, die het slacht.

Gerrit Achterberg
Uit: *Verzamelde Gedichten*, uitgever Querido, 1963, 5e druk, pp. 987-988

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de Decaan van de Faculteit der Geneeskunde,
Hoogleraren van de Universiteit van Amsterdam en van de zusterfaculteiten,
Dames en Heren,

Enige jaren geleden belde een vader mij thuis op. Hij had mijn naam en telefoonnummer gekregen van een andere hulpverlener. Zijn zoon was een derdejaars economiestudent. De studie vlotte in het begin, al kreeg hij wat meer last van zijn gewoonlijke moeite met plannen en concentreren. Sinds anderhalf jaar volgde hij echter geen colleges meer. Zijn contacten met een paar vrienden en studiegenoten verschraalden. Hij was al die tijd thuis blijven wonen, bracht steeds meer dagen achtereen op zijn zolderkamer door en rookte af en toe een joint. Hij ging steeds later opstaan. Ook begon hij zichzelf minder te verzorgen. De vaste gewoonte om een aantal keren per week samen met zijn vader te eten bleef bestaan, al was zijn verschijnen aan tafel onregelmatiger. Vader en hij hadden die gewoonte vlak na zijn eindexamen Atheneum ontwikkeld, nadat moeder buiten haar schuld bij een verkeersongeval om het leven gekomen was. Twee maanden voor het telefoontje had hij vader in vertrouwen genomen, toen vader hem vroeg waarom hij zonder reden lachte. Hij beleefde zichzelf een periode als vreemd. Daarna was hij toenemend bang en achterdochtig geworden: voor het slapen gaan was hij geluiden gaan horen; daar zocht hij iets achter. Een paar maanden geleden had hij zekerheid gekregen: de buren zweerden samen om hem om het leven te brengen. Ook werd hij beïnvloed door een hogere macht, en had zich bij hem de gave ontwikkeld om andere mensen telepathisch te beïnvloeden. Prijzende stemmen gingen hem in toenemende mate honend becommentariëren. Ook gaven de stemmen hem opdrachten. Hij hield vast aan de werkelijkheid van al deze verschijnselen, ook al twijfelde zijn vader aan de ideeën en het bestaan van de stemmen.

De vader begreep dat zijn zoon al maanden aan een psychose leed. Schizofrenie kwam bij de moeder in de familie voor. Hij probeerde de jongen er op alle manieren van te overtuigen hulp te gaan zoeken. De zoon weigerde steevast. Met hem was er niets aan de hand; dat zei hij tegen zijn vader en tegen elke hulpverlener met wie vader hem in aanraking bracht. Hij was heel gevoelig voor het gebruik van het woord psychose: hij voelde zich daardoor gekrenkt en gekleineerd. Het gevaar zijn studie voortijdig op te geven bagatelliseerde hij. Nooit beantwoorde hij aan enig gevaarscriterium. Even hardnekkig bleef zijn vader naar hulp zoeken. Toen belde de vader mij op. Ik verwees hem naar een collega van wie ik wist dat hij heel goed contact kon leggen met psychotische mensen. Als vakman was de collega er zich van bewust, dat patiënten door de aard van de psychose niets kunnen en willen weten van hun ziekte. De conclusie na een gesprek met de zoon was: eerste psychotische episode van schizofrenie. Alweer bleef een adequate interventie door de hulpverlening achterwege: de zoon wees elk verder contact resoluut van de hand.

Ik zal u verdere details van dit treurige probleem besparen, behalve dat voor de volgende oplossing werd gekozen. De vader zou zijn zoon via een bevriende huisarts een lage dosering antipsychotica fijngestampt en opgelost in de limonade geven. De afspraak was om bij gebrek aan werking en bij ongewenste bijwerkingen van het antipsychoticum het toedienen te stoppen. De huisarts zou met af en toe een huisbezoek de zaak in de gaten houden en regelmatig de psychiater consulteren. Vanaf toen belde de vader me niet meer. Er verstreken enkele jaren. Zes maanden geleden belde de vader weer. Het plan had gewerkt; zijn zoon was afgestudeerd. De zoon was in de tussentijd af en toe nog wat wantrouwend, was wat vlak en had wat geïsoleerd geleefd. Hij klaagde af en toe over een gevoel van leegte en het gebrek aan een vriendin. Ook had hij niet veel plezier aan zijn vlottende studie gehad, maar de prestatie van het afstuderen had hij geleverd.

Het probleem was nu dat de zoon een baan en het huis uit wilde. Hoe moest het nu met de medicatie? Er zat maar één ding op: hem op de hoogte brengen van de gestampte pillen in de limonade. De kersverse academicus was razend op zijn vader, weigerde hem een tijd lang te zien en wenste hulp noch pillen. Zijn toestand verslechterde vervolgens, zo vernam ik een maand geleden toen de vader mij opnieuw belde. Na een periode van hevige onmin had de zoon uiteindelijk toch besloten om nu zelf medicatie te gaan nemen. Hij stemde toe in een afspraak met mij.

Al is deze casus onherkenbaar gemaakt, iedere hulpverlener die zich bezighoudt met schizofrenie, kent wel één of twee van deze extreme voorbeelden. Waarom extreem? In dit soort gevalsbeschrijving is er sprake van tenminste twee essentiële overtredingen van de spelregels:

De belangrijkste is dat de persoon die lijdt aan een ziekte niet gekend wordt in de behandeling van de ziekte. Dit druist in tegen alle wettelijke spelregels. Het doet geen recht aan de mensen die hun psychose en andere symptomen wel weten te integreren. Andere mensen vinden hun eigen manieren in het verwerken van of het actief omgaan met hun stoornis. Ook bestaat er zoiets als de vrijheid voor keuze van geen behandeling. Een zwakte is ook dat een eventueel uitblijven van een doeltreffende werking, aanwezige bijwerkingen, vooral onomkeerbare bijwerkingen of een eventuele depressie met suïcidegevaar aan de aandacht van huisarts had kunnen ontsnappen, ondanks de consultatie van de psychiater.

I Kunnen we toch iets van deze overtredingen leren?

Ja, dat kan en wel als eerste dat een gebrek aan ziektebesef zo kenmerkend is voor schizofrenie. Weliswaar is het zo dat de laatste jaren veel voorlichting wordt gegeven over schizofrenie. Veel meer mensen dan vroeger zijn op de hoogte van psychotische symptomen zoals wanen, hallucinaties en verwardheid. Men weet meer over negatieve symptomen zoals gebrek aan energie, vlakheid en weinig spreken. Men realiseert zich echter veel minder vaak, dat bij schizofrenie het ontbreken van ziektebesef kenmerkend is. Patiënten met een psychose ervaren hun wanen, hallucinaties of verwardheid niet als klacht: 'Tjee, wat heb ik vandaag weer een last van mijn achtervolgingswaan' of 'Dokter, kan ik op uw spreekuur komen, mijn stemmen spelen zo op!' Mensen met een psychose zijn overtuigd van hun opvattingen over complotten, van de echtheid van hun stemmen. Ze realiseren zich niet dat de ander de realiteit anders ervaart. Ze zijn gevangen in een droom overdag. Het vermogen tot zelfreflectie, tot *internal monitoring*, tot nadenken, is bij schizofrenie misschien op neuronaal niveau aangetast. Dit zou te wijten zijn aan een tekortschieten van het werkgeheugen in de frontaalkwab (Frith e.a., 1996). Tegelijk is de patiënt zeer alert en bijna per betrekkingsidee gevoelig voor denigrerende opvattingen van anderen over zijn toestand. Dat is ook te merken aan de manier van omgaan met de ziekte.

Massale ontkenning en bagatelliseren vanwege krenking en uit angst om voor gek uitgemaakt te worden, zijn de psychologische verklaringen die zich opdringen.

De tweede les is: zowel de acute als de onderhoudsbehandeling van schizofrenie met antipsychotica helpen, ook al is die behandeling ingebed in een geïmproviseerd netwerk als het voorgaande.

Ten derde komt naar voren dat relatief vroege herkenning en behandeling een grote kans bieden op beperking van terugval en van psychosociale ontwrichting.

Ten vierde: vanuit wetenschappelijk oogpunt rijst meteen de vraag, hoe zo'n uit de lucht vallend ziektebeeld met zulke indrukwekkende verstoringen van het psychisch functioneren, van het denken, waarnemen, voelen, willen, concentreren en herinneren totstandkomt? Wat zijn de oorzaken? Hoe ontwikkelt het ziektebeeld zich? Misschien zijn het wel verschillende ziektebeelden. Kun je zo'n onverwachte ontwikkeling zien aankomen?

Van het bijzondere naar het wat meer algemene

De patiënt van deze uitzonderlijke gevalsbeschrijving lijdt aan de ernstigste psychotische stoornis: schizofrenie. Over deze ziekte of groep van stoornissen gaat mijn oratie. Eerst wil ik u enkele feiten vertellen. De ziekte treft bijna 1% van de wereldbevolking, onafhankelijk van plaats en cultuur. De eerste psychotische episode met wanen, hallucinaties of verwardheid openbaart zich meestal vroeg in de volwassenheid. Bij mannen gebeurt dat tussen de 16 en 28 jaar, bij vrouwen gemiddeld vijf jaar later. De vaak aanwezige achteruitgang in het psychosociaal functioneren staat de jongvolwassene bijna altijd in zijn of haar ontplooiing in de weg. Dat kan hinderen bij het vervullen van de taken die bij de volwassenheid horen: het vinden van een opleiding, van werk en het aangaan van een (intieme) relatie, het vormen van een gezin en het krijgen van kinderen. De Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) beoordeelt schizofrenie als vierde belangrijke oorzaak van gehandicapt zijn.

Ik kan u over schizofrenie ontnuchterend nieuws vertellen. Nog steeds ontbreken precieze criteria voor het stellen van de diagnose schizofrenie. De oorzaak van de ziekte of van de groep stoornissen is nog steeds onbekend. Alle gevonden afwijkingen, van gen tot cognitie, betreffen slechts een minderheid van de patiënten. Het beloop is heterogeen: het varieert van één psychotische episode zonder of met weinig restverschijnselen via één of meerdere psychotische episodes tot een chronische

psychose met voortdurende negatieve symptomen (Bleuler, 1972). De behandeling heeft tot op heden slechts marginale veranderingen ten goede aan het beloop op de lange termijn bewerkstelligd. De introductie van antipsychotica bracht geen duidelijke verbetering teweeg (Hegarty e.a., 1994). Met deze vaststellingen zou ik mijn oratie kunnen beëindigen.

Ik doe dat niet, omdat ik ga proberen u ervan te overtuigen dat er gunstige ontwikkelingen geweest zijn of te verwachten zijn op het gebied van 1) de diagnostiek, 2) het neurobiologisch en psychosociaal onderzoek en 3) de behandeling. De vooruitgang zal naar mijn overtuiging plaatsvinden in het onderzoek en de behandeling van patiënten en hun familie in de cruciale beginfase van schizofrenie. In deze periode komt de ernst van de ziekte tot uiting, in de zogenaamde kritieke periode (Birchwood en MacMillan, 1993).

II Een eeuw diagnostiek van schizofrenie

De diagnose schizofrenie is door psychiaters algemeen aanvaard, kan betrouwbaar worden gesteld en kent duidelijke beschrijvende criteria (DSM IV, 1994). Toch blijft het aspect van een arbitraire categorie aanwezig, met verschillende stoornissen in zich verenigd. Na ruim honderd jaar intensief onderzoek is schizofrenie nog steeds een klinisch syndroom met uiteenlopende, bij elk individu verschillende syndromen en symptomen. De symptomen van schizofrenie zijn van zeer uiteenlopende aard. Alle geestelijke activiteiten kunnen zijn aangedaan: waarnemen, denken, spreken, bewegen, (sociaal) gedrag, willen en emotie. Geen symptoom is uniek voor schizofrenie. De symptomen kunnen onafhankelijk van elkaar voorkomen en in de tijd wisselen. Het vinden van de oorzaken van schizofrenie wordt nog steeds bemoeilijkt door problemen bij de typering en het vinden van biologische afwijkingen van de ziekte. Dit is bekende kost voor psychiaters, maar het is goed om de geïnteresseerde leek daar nog eens op te wijzen. Het ontbreken van objectieve criteria staat het onderzoek naar de oorzaak of oorzaken van psychose en schizofrenie in de weg. De speurtocht naar typische kenmerken van wat we nu cognitieve psychosen of schizofrenie noemen is meer dan een eeuw oud. De huidige stand van zaken bij het zoeken naar een oplossing voor dit diagnostische probleem is terug te voeren op het werk van twee psychiaters: E. Kraepelin en E. Bleuler. Ook toen was het doel van de speurtocht duidelijk: het vinden van kenmerkende verschijnselen

(symptomen) met een onderlinge samenhang (syndroom), die zinvol waren bij het zoeken naar de oorzaak van het syndroom.

Ruim honderd jaar geleden verenigde Kraepelin (1899) een aantal psychiatrische beelden (paranoia, katatonie, hebefrenie) in één ziektebeeld, dementia praecox. Uit de naamgeving blijkt zijn gemeenschappelijke noemer: het was een ziekte die ontstond op jeugdige leeftijd (praecox) met een kenmerkend proces van dementering met veel verschijnselen die we nu negatieve en cognitieve symptomen noemen. Typische symptomen tijdens dit proces waren wanen en hallucinaties. Affectieve symptomen ontbraken in zijn visie; die hoorden bij de manisch depressieve psychose. Deze specifieke kenmerken vormden de leidraad bij zijn onderzoek, aanvankelijk naar elektrofysiologische en later naar structurele afwijkingen van de hersenen. Bleuler (1911) verschilde met Kraepelin van opvatting: hij ontmoette patiënten bij wie de stoornis op oudere leeftijd begon en zag soms in de loop van de tijd ook symptomen verdwijnen; er was volgens hem vaak geen sprake van een degeneratieproces. Bleulers opvatting over de aard van de stoornis bleek uit zijn naamgeving van de ziekte: schizofrenie; centraal stond de stoornis in het denken die afgesplitst (*schizo*) was van het affect. Schizofrenie presenteerde zich volgens hem als verschillende groepen stoornissen: wanen en/of hallucinaties stonden op de voorgrond, apart of samen met een kenmerkend inadequaat of vlak affect. Aan deze secundaire symptomen lagen vier fundamentele symptomen ten grondslag: autisme, affectvlakheid, associatiestoornissen en ambivalentie.

Deze primaire symptomen waren weer terug te voeren op één (onbekende) hersenafwijking. Beide psychiaters met hun verschillende opvattingen hebben met hun nauwe (Kraepelin) en brede (Bleuler) klinische criteria het denken over schizofrenie in Europa en Amerika bepaald. Naast hen vond Schneider (1959) acht zogenaamde 'eerste rang' psychotische symptomen, kenmerkend voor schizofrenie. Voorbeelden hiervan zijn het luid worden van gedachten of met elkaar ruzie makende stemmen. In de International Pilot Study of Schizophrenia (WHO 1973) werd de Amerikanen hun breed en vaag gedefinieerde concept van schizofrenie duidelijk. Zij hadden Bleulers fundamentele en secundaire symptomen onder de noemer schizofrenie bijeengebracht. Daarmee includeerden ze affectieve en andere symptomen die in de huidige diagnostiek onder de schizotypische, schizoïde en borderline persoonlijkheidsstoornissen zijn ondergebracht. Dit brede concept werd ondersteund door de Amerikaanse onderzoeker Meehl. Hij ontdekte dat een aantal symptomen in lichte en wisselende mate ook bij familieleden van patiënten met

schizofrenie voorkwamen. Hij vatte deze symptomen samen onder de naam *schizotaxie* (Meehl, 1962). De in het oog springende nadelen van het te brede schizofrenieconcept werden duidelijk bij de behandeling; er was sprake van teveel fout positieve indicatiestellingen en dus van overbehandeling.

Hierna vond een kentering plaats: Strauss wees op het belang van goed gedefinieerde negatieve symptomen naast de psychotische verschijnselen bij schizofrenie (Strauss e.a., 1974). Vervolgens maakte Crow bij schizofrenie een onderscheid tussen twee verschillende ziekteprocessen. Type I werd gekenmerkt door psychotische symptomen met bijzondere aandacht voor eerste rang symptomen en type II door negatieve symptomen. Hij veronderstelde daarbij verschillen in etiologie, pathogenese, structurele en functionele afwijkingen, een slechter premorbide functioneren en een ongunstiger beloop (Crow, 1980). In de ontwikkeling van de Amerikaanse DSM-diagnostiek gingen negatieve symptomen een steeds belangrijker rol spelen in de diagnose schizofrenie. Ook werden proceskenmerken geïncludeerd met een tijdspad van minimaal zes maanden en inclusie van ontwrichting. Dat is de reden dat het huidige Amerikaanse classificatiesysteem – inclusief de subtypen – neo-Kraepelinaans genoemd wordt. Schizofrenie wordt beschouwd als één ziekte/syndroom met verschillende subtypen. Helaas bleek deze classificatie vaak niet bruikbaar te zijn voor onderzoek naar etiologie en pathofysiologie. Wel probeert men tot op de dag van vandaag binnen het syndroom schizofrenie aparte ziektebeelden te onderscheiden. Een voorbeeld hiervan is het deficitsyndroom. Dat onderscheidt zich door slechter psychosociaal functioneren, door structurele en functionele afwijkingen in het dorsolaterale prefrontale-basale ganglia-thalamocorticale circuit bij beeldvormende technieken, door neuropsychologische, neurofysiologische en door genetische én immunologische afwijkingen (Kirkpatrick e.a., 2001).

Liddle bewandelde een andere, meer wetenschappelijk verantwoorde weg (Liddle, 1987). Hij legde de symptomen van patiënten met een chronische vorm van schizofrenie vast met behulp van een uitgebreide, goed gedefinieerde, kwantitatieve symptoomschaal. Met behulp van factor- en clusteranalyse kwam hij uit op drie semi-onafhankelijke symptoomdimensies: drie domeinen van psychopathologie die stabiel bleken over de tijd. Deze clusters zouden verschillende ziekteprocessen met een eigen etiologie en pathofysiologie kunnen hebben. Hij noemde deze drie symptoomdimensies de psychomotore beperkingen –, de realiteitstoetsingsstoornis – en de disorganisatie symptoomdimensie. In de eerste symptoomdimensie clusteren negatieve symptomen, zoals verminderd emotioneel beleven en afge-

nomen expressie, gebrek aan energie en weinig spreken; in de tweede dimensie clusteren psychotische en in de derde desorganisatie symptomen, zoals formele denkstoornissen, vreemd gedrag en inadequaat affect. Deze syndromen konden in één individu bestaan, maar ook in ernst wisselen. Bij ons introduceerde Peter Dingemans deze benadering. De driedimensionele bevindingen van Liddle konden bij jonge patiënten met recent ontstane psychosen worden gerepliceerd. Ze bleken over de tijd heen stabiel te zijn en er kon een affectieve symptoomdimensie aan worden toegevoegd (Van der Does e.a., 1996).

Schizofrenie, de verschillende subtypen en de symptoomdimensies zijn dus zeer uiteenlopend én ze zijn betrouwbaar vast te stellen. Het categoriseren heeft een schatting van het vóórkomen mogelijk gemaakt. Ook heeft de categoriale diagnostiek de herkenning van individuen die lijden aan de ziekte verbeterd. Bovendien heeft de diagnostiek voor de clinicus bruikbare richtlijnen voor behandeling en rehabilitatie van de ziekte mogelijk gemaakt. Deze richtlijnen onderscheiden zich van de behandeling van andere psychiatrische stoornissen, in het bijzonder van de affectieve psychoses.

Bij het wetenschappelijk onderzoek is de waarde van de symptoom- en syndroomdiagnostiek beperkt gebleken: tot op de dag van vandaag is het op een enkele uitzondering na onduidelijk of schizofrenie met de verschillende subtypen of symptoomdimensies valide ziekte-entiteiten zijn. Het ontbreken van een precieze afgrenzing van andere – affectieve – syndromen staat het onderzoek naar de oorzaken in de weg. Ook het subjectieve aspect bij het vaststellen van de symptomen blijkt bij het onderzoek naar de oorzaken steeds weer een hinderpaal te zijn. De patiënt vertelt niet graag over zijn symptomen.

De meest gebruikte oplossing bij onderzoek is de volgende. Men typeert een brede groep patiënten met schizofrenie en alle andere verwante cognitief psychotische stoornissen volgens de DSM IV (of de ICD 10). Daarbij includeert men de verschillende subtypen. Daarna komt men op basis van uitgebreide, betrouwbaar vastgelegde symptomen tot nauwkeurige informatie opleverende symptoomdimensies. Men typeert de patiënten daarmee ook dimensioneel en laat dan de mogelijkheid open, dat er bij patiënten sprake kan zijn van verschillende stoornissen. De categorieën schizofrenie en verwante stoornissen, inclusief de subtypen *en* de verschillende symptoomdimensies bij schizofrenie worden dan als klinische fenotypen beschouwd. Deze lenen zich voor koppeling aan andere fenotypen (cognitieve

stoornissen) of aan structurele en functionele afwijkingen van hersencircuits. Deze ontwikkeling kan men neo-Bleuleriaans noemen.

De speurtocht naar één of enkele genen als oorzaak van nauw gedefinieerde schizofrenie heeft geen eenduidige resultaten opgeleverd. Daarom voeren sommige aanhangers van een polygene, multifactoriële erfelijkheidsopvatting over schizofrenie een pleidooi voor het opnieuw invoeren van een zeer brede neo-Meehleriaanse klinische fenotypering. Hierbij worden ook schizoïde en schizotypische persoonlijkheidsstoornissen geïncludeerd, die bij familieleden van patiënten kunnen voorkomen. Dat pleidooi geldt dan wel voor een gemodificeerde vorm van *schizotaxie*. Een belangrijke plaats is ingeruimd voor goed gedefinieerde cognitieve stoornissen als alternatieve of 'endo' fenotypen (Tsuang e.a., 2000). Cognitieve stoornissen laten zich immers goed objectief vastleggen en zijn een duidelijker expressie van stoornissen van hersencircuits dan de heterogene en complexe symptomatologie van schizofrenie.

III Onderzoek en neurobiologie: uitzicht op inzicht

A. Schizofrenie: het kwetsbaarheid-stressmodel en het model van de gestoorde hersenontwikkeling

Het referentiekader bij het schizofrenieonderzoek van de jaren zeventig en tachtig – ook bij dat van de Amsterdamse groep – was het stress-kwetsbaarheidsmodel (Zubin en Spring, 1977). In dit model worden twee groepen kenmerken met daarbinnen twee clusters onderscheiden: 1) factoren die iemand kwetsbaar maken: kwetsbaarheidsfactoren van het individu en stressoren uit de omgeving en 2) factoren die iemand beschermen: aan het individu en aan de omgeving gebonden beschermende factoren. De interactie tussen deze elementen bepaalde vooral het beloop van de ziekte. Een voorbeeld: een transmurale, multimodale interventie in Amsterdam bleek samen te hangen met een gunstig kortetermijnbeloop; antisociale persoonlijkheidskenmerken, een spanningsvol gezinsklimaat en cannabisgebruik met een ongunstig beloop van psychosen bij jongeren. In het stress-kwetsbaarheidsmodel van schizofrenie was de neurobiologische kwetsbaarheid geformuleerd als een in algemene termen beschreven, aan het individu gebonden, genetische kwetsbaarheid; andere consistente resultaten bij neurobiologisch onderzoek ontbraken.

Hierin kwam verandering door de ontwikkeling van beeldvormende technieken bij hersenonderzoek. Gecomputeriseerde tomografie (CT scans) (Johnstone e.a., 1976) en later Magnetic Resonance Imaging (MRI) onderzoek toonden herhaald structurele veranderingen van de hersenen aan: verwijde derde en laterale ventrikels en volumevermindering van een aantal hersenstructuren, waaronder de hippocampus, de amygdala en de frontale en temporale hersenschors. Door deze resultaten ontstond hernieuwde aandacht voor neurobiologisch onderzoek bij schizofrenie. Het stress-kwetsbaarheidsonderzoek had zich vooral op de invloed van (neuro)psychologische en sociale factoren op het beloop van schizofrenie gericht. Het neurobiologisch onderzoek richtte zich veel meer op oorzaak en ontwikkeling, op etiologie en pathofysiologie van schizofrenie. Het onderzoek vond plaats vanuit verschillende benaderingen: genetisch onderzoek, neuropathologisch onderzoek, structureel en functioneel beeldvormend onderzoek, neurochemisch, neurofysiologisch en neuropsychologisch onderzoek van de hersenen. Het onderzoek op al deze gebieden leverde vele resultaten op. Dat deed de behoefte aan een integrerend model ontstaan. Aan die behoefte werd voldaan door de opvatting over schizofrenie als zijnde een stoornis in de ontwikkeling van de hersenen. Dit ontwikkelingsstoornismodel is het denken over schizofrenie gaan overheersen.

Kort samengevat houdt het model het volgende in. Genetische en omgevingsfactoren veroorzaken onafhankelijk van elkaar of in interactie een lesie in de embryonale hersenen, onder meer in de hippocampus links. De lesies hebben een gestoorde hersenontwikkeling ten gevolge (de zogenaamde 'eerste hit'). In de adolescentie vinden normale rijpingsprocessen van de hersenen plaats ('pruning' = snoeien; apoptose = ingebouwde celdood; reductie van de neuropil = afname van het aantal vertakkingen) met als gevolg een afname van het aantal onderlinge verbindingen, de synapsen. Dit normale proces of een abnormaal proces (bijvoorbeeld overmatige 'pruning') in de adolescentie (de 'tweede hit') brengt met de eerste hit een volumereductie teweeg. De volumevermindering geeft een tekort aan verbindingen aan van en tussen de hippocampus en andere hersenregionen. Door deze lesie(s) zijn jeugdigen en jongvolwassenen met psychosen en schizofrenie in het vooruitzicht, kwetsbaar voor stressoren vanuit de omgeving. Tot die stressoren behoren de normale spanningen die horen bij de overgang naar de volwassenheid, of drugs. Er ontstaan vervolgens prodromen in de vorm van negatieve symptomen en psychotische symptomen, culminerend in de eerste psychotische episode.

Waar baseert dit model, dat schizofrenie ziet als uiting van een gestoorde hersenontwikkeling, zich op? En wat zijn de zwakten? Er bestaan sterke aanwijzingen voor een genetische component bij de etiologie van schizofrenie, uit familie-, tweeling- en- en adoptieonderzoek (Kendler, 1993). Hoe sterker de familierelatie, des te groter het risico. Toch is de kans op schizofrenie bij een eeneiige tweeling met schizofrenie nooit 100%. Omgevingsfactoren moeten dus ook een rol spelen. Bij patiënten bij wie zich later schizofrenie ontwikkelde zijn inderdaad vroege risicofactoren aangetoond. Dit waren virusinfecties (Mednick e.a., 1988; Torrey, 1991), ondervoeding met een verhoogde kans op infectie in utero (Susser, 1992), complicaties tijdens de bevalling met als gevolg hypoxie van de hersenen van het kind (Murray en Lewis, 1987) en geboorte in de wintermaanden (Bradbury en Miller, 1985). Neuropathologisch onderzoek van de hersenen heeft herhaald, maar niet consistent een lichte volumevermindering, een afname van neuronale afmetingen en afwijkingen in de celarchitectuur aangetoond. Deze afwijkingen zaten in hersengebieden, die rijpten tijdens de zwangerschap en werden verondersteld al aanwezig te zijn voor het begin van schizofrenie. Deze abnormale celformaties zijn aangetoond in onder meer de hippocampus, het cingulaat, de prefrontale cortex en de temporaal kwab. Door het ontbreken van gliose als teken van neurodegeneratie past dit bij lesies, ontstaan in het tweede of derde trimester van de zwangerschap (Bogerts, 1999). Verder onderzoek naar veranderingen in neuronale verbindingen en circuits toonde een afname van vertakkingen van neuronen in de prefrontale cortex aan (Selemon en Goldman-Rakic, 2000). De ventrikelverwijding en het weefselverlies van de hersenen bleken voor en bij het begin van de ziekte statisch te zijn; er zou zich geen progressief weefselverlies voordoen (Weinberger, 1984). Een aantal kinderen dat later aan schizofrenie zou gaan lijden, toonde stoornissen in het cognitief, motorisch en sociale functioneren (Erlenmeyer-Kimling, 1987; Walker, 1990). De stoornissen waren echter niet opvallend en weinig specifiek.

De kritiek op het ontwikkelingsstoornismodel richt zich op de onduidelijkheid. Op welk tijdstip ontwikkelen de structurele afwijkingen zich, in de kindertijd of in de puberteit? Verder is er bij de gevonden afwijkingen sprake van significante verschillen binnen de groep patiënten met schizofrenie en een controlegroep met gezonde proefpersonen. Vele individuele patiënten hebben afwijkingen die vallen binnen de grenzen van het normale. Vele kinderen en adolescenten die later een psychose of schizofrenie krijgen, maken een normale ontwikkeling door. Bij het merendeel van de patiënten is er geen sprake van voorkomen van psychosen in de

familie. Dit geldt ook voor infecties tijdens de zwangerschap of problemen rond de geboorte. Ook blijkt de eerste psychotische episode van schizofrenie zich bij dertig- en veertigjarigen te kunnen voordoen.

De opvatting over schizofrenie als neurodegeneratieve ziekte staat in contrast met die van schizofrenie als ontwikkelingsstoornis. Uitgangspunt bij deze laatste opvatting is de klinische achteruitgang bij een groep patiënten in de eerste vijf jaar. Deze opvatting wordt ook ondersteund door onderzoek. Bij groepen patiënten met een eerste psychotische episode is na vijf jaar een verdere volumevermindering van de hersenen aangetoond (DeLisi e.a., 1997; Velakoulis e.a., 1999). Een andere aanwijzing voor neuronale achteruitgang berust op klinische observatie: ruwweg de helft van de mensen met schizofrenie ondervindt een ongunstige beloopsvorm met 1) recidieven van psychose en restverschijnselen, 2) stabiele of toenemende negatieve symptomen en 3) verminderd functioneren. Bovendien blijkt in een aantal onderzoeken een lange onbehandelde duur van de psychose samen te hangen met een slechte behandelrespons en uitkomst. Onbehandelde en herhaalde psychosen zouden met een pathologische sensitisatie van het dopaminesysteem (Lieberman, 1997) kunnen samengaan.

Het hersenontwikkelingsstoornismodel van schizofrenie kan worden opgevat als een neurobiologische uitwerking van het stress-kwetsbaarheidsmodel. Onder de noemer schizofrenie gaat dan een aantal ziekten schuil, die een product zijn van een uiteenlopend genetisch kwetsbaarheidsprofiel en omgevingsfactoren in de vroege ontwikkeling. Omgevingsfactoren in de adolescentie brengen daarna een kwetsbaarheid om psychotisch te worden, aan het licht.

B. Neurobiologische afwijkingen en hypothesen

Bij neurobiologisch onderzoek bij psychosen en schizofrenie zijn verschillende afwijkingen en disfuncties gevonden. Soms vloeide daar de ontwikkeling van een model uit voort bij het zoeken naar integratie met andere onderzoeksgegevens. Enkele van deze onderzoeksdomeinen en ontwikkelde hypotheses zijn:

1. Beeldvormend hersenonderzoek

Verwijde ventrikels en volumevermindering bij schizofrenie konden worden aangetoond met structureel beeldvormend onderzoek. Functionele beeldvormende technieken zijn PET- en SPECT-scans en functionele MRI. Zij richten zich op het onderzoek

naar functionele afwijkingen in de hersenen. Met deze technieken kan hersendoorbloeding in beeld worden gebracht. Zo kan men zich een idee vormen van functiestoornissen in bepaalde neuronale circuits van de hersenen. Ook hier waren bij een aantal patiënten met schizofrenie afwijkingen te zien. In een voorbeeld van een dergelijk doorbloedingsonderzoek werd een groep patiënten met schizofrenie mét en een groep zonder gehoorshallucinaties vergeleken met gezonde proefpersonen; allen kregen de opdracht om geluidloos te spreken. Bij de stemmen horende patiënten met schizofrenie werd, in vergelijking tot beide andere groepen, onder meer een verminderde doorbloeding en activatie van de temporaalkwab aangetoond. Het horen van stemmen zou samenhangen met een falen van de gebieden die het waarnemen van innerlijke spraak regelen (McGuire e.a., 1996). Andere primaire gebieden in afwijkende circuits zijn de hippocampus (Dwork, 1997), de thalamus (Jones, 1997) en de basale ganglia (Graybiel, 1997). Bij beeldvormend onderzoek kunnen ook radioactieve deeltjes die bijvoorbeeld dopaminereceptoren van de hersenen bezetten op de fotografische plaat worden vastgelegd. Dit maakt het onder meer mogelijk om de receptorblokkade van het dopaminesysteem in beeld te brengen. In de Amsterdamse groep werd SPECT-onderzoek gedaan naar onder meer de dopaminereceptorbinding van twee atypische antipsychotica in het striatum. Het onderzoek leidde tot de promotie van Jules Lavalaye (2001). Een interessante bevinding was dat een hoge D2 receptorbezetting bij SPECT-onderzoek samenhing met negatieve subjectieve ervaringen. Dit zou gevolgen kunnen hebben voor de bereidheid om medicatie te gebruiken (De Haan e.a., 2000).

2. Neurochemie

De informatie-uitwisseling tussen de miljarden neuronen in de hersenen vindt plaats door een klein aantal chemische stoffen, boodschapperstoffen of neurotransmitters genaamd. Monoamine transmitters zoals serotonine en dopamine, zijn in relatief kleine aantallen neuronen aanwezig. Ze hebben echter invloed op het totale functioneren van de hersenen vanwege de projecties van de axonen. Dopamine wordt als boodschapperstof van belang geacht bij beloning en motivatie. De aminozuur neurotransmitters, zoals glutamaat en gamma aminoboterzuur (GABA), komen overal in de hersenen voor, vooral in de schors. Het ene aminozuur (glutamaat) heeft een prikkelende, het andere een remmende werking. Het neurochemisch onderzoek bij de ontwikkeling van schizofrenie heeft zich voornamelijk gericht op de verschillende neurotransmitters, zoals dopamine, serotonine en glutamaat.

Elk van deze neurotransmitters is wel een centrale rol toebedeeld bij het ontstaan en de ontwikkeling van schizofrenie. De reden hiervoor is als volgt: een stof (agonisten, bijvoorbeeld *street drugs*) lijkt in chemisch opzicht op de neurotransmitter die psychotische symptomen of andere symptomen van schizofrenie oproept. Stoffen, die de werking van de boodschapperstoffen blokkeren (antagonisten), doen de symptomen verdwijnen.

Van de neurochemische theorieën over schizofrenie is de *dopaminehypothese* toonaangevend gebleven: een teveel aan dopamine in de neuronen van de middenhersenen heeft de ontwikkeling van psychotische symptomen tot gevolg. Psychostimulantia zoals amfetaminen veroorzaken psychotische symptomen, vooral bij kwetsbare mensen. Antipsychotica blokkeren dopaminereceptoren en doen (na enige tijd) psychotische symptomen verdwijnen. De dopamine hypothese van schizofrenie kent zijn beperkingen: een verhoogde afgifte strookt weliswaar met het ontstaan of de verergering van psychotische symptomen, maar niet met negatieve symptomen of cognitieve stoornissen bij schizofrenie. Mogelijk zijn veranderingen in het dopaminerge systeem regio-specifiek: negatieve symptomen bij schizofrenie zouden terug te voeren zijn op een tekort aan dopamine in de mesocorticale neuronen, die eindigen in de frontale hersenschors. Een ander bezwaar is dat dopamineoveractiviteit teruggevoerd kan worden op gevolgen van antipsychoticagebruik. Deze tegenwerping van de hypothese is weerlegd door onderzoek, dat een teveel aan synaptisch dopamine en dopaminereceptoren in neuronen aantoont (Seeman en Kapur, 2000). Verder heeft clozapine, een effectief antipsychoticum bij therapieresistente patiënten, relatief weinig affiniteit voor D2-receptoren en een hoge affiniteit voor 5HT2 (serotonerge) receptoren.

Lieberman (1997) deelde dopamine aanvankelijk een centrale rol toe. Later veronderstelde hij een rol voor meerdere neurotransmitters. De pathofysiologie van schizofrenie zou zich volgens hem ontvouwen in drie fasen, die de belangrijkste etiologische theorieën over schizofrenie proberen te integreren. De eerste fase is de fase van de neuropathologie en het tekort aan neuromodulatoire activiteit en ontstaat in de periode van zwangerschap en geboorte. Afwijkingen in de cytoarchitectuur van de schors resulteren in een tekortschieten van de normale neuronale ontwikkeling en migratie van cellen vanuit het ventrale tegmentum. Hierdoor ontstaat een matrix die de gewone neuronale rijping in de zin van vorming van synaptische verbindingen verstoort. De tweede fase is die van de neurochemische (dopamine) sensitisering en ontstaat pas veel later: in de adolescentie en jongvolwassenheid. Dit

proces uit zich in de prodromale fase, het begin van de psychose en het vroege beloop van de ziekte. De ontwikkeling van sensitisering ontstaat als reactie op (gewone) stimulansen vanuit de omgeving (*life events*, spanningsbronnen, drugsmisbruik) bij een gestoorde plasticiteit. In de derde fase kan er sprake zijn van neurodegeneratie door neurotoxiciteit in beperkte zin. Neurotoxiciteit treedt dan op door een voortdurende sensitisering en ligt ten grondslag aan de deterioratie en het voortduren van de ziekte bij een groep patiënten.

De *serotoninehypothese* bij het ontstaan van een psychose vloeit voort uit de psychotogene eigenschappen van LSD. Pure serotonineblokkers gaan psychosen echter niet tegen. De gunstige werking van nieuwe 'atypische' antipsychotica zou kunnen worden toegeschreven aan een gecombineerde dopamine (D2) en serotonine (5-HT2A) blokkade (Lieberman e.a., 1997).

Glutamaatreceptor blokkerende stoffen, zoals ketamine en PCP (*angel's dust*) brengen bij schizofrenie voorkomende symptomen teweeg: naast psychotische ook negatieve en cognitieve symptomen. De drug zou het ionkanaal van het NMDA (N-methyl-D-aspartaat) receptor complex blokkeren met als gevolg een verminderde glutamaattransmissie naar de receptor. De bevinding leidde tot de *glutamaathypothese*, waarbij een verminderde glutamaatreceptorfunctie in frontale, temporale en striatale circuits aan schizofrenie ten grondslag ligt. Een verminderde glutamaatfunctie kan een neurochemisch correlaat zijn van volumevermindering van de prefrontale en temporale schors. Deze afwijkingen maken op hun beurt de dieper gelegen mesolimbische dopaminerge structuren kwetsbaar voor stress en drugs, met als gevolg ontregeling en psychotische verschijnselen. Ook eindigen dopamine en glutamaataxonen op neuronen in de cortex en treden daar met elkaar in wisselwerking (Duncan e.a., 1999). De neurochemische afwijkingen en de volumeafname van de hersenen kunnen worden teruggevoerd op een reductie van synaptische verbindingen; dit is volgens McGlashan en Hoffman (2000) een wezenlijk kenmerk van schizofrenie.

De vetzuurhypothese van schizofrenie veronderstelt een verlaagde concentratie van onverzadigde vetzuren in de membranen van hersenneuronen. Onverzadigde vetzuren bepalen de soepelheid van de membraan en beïnvloeden belangrijke membraanfuncties zoals electrische activiteit, receptorfunctie en de afgifte van neurotransmitters. Een verlaagde concentratie zou dan weer ten grondslag liggen aan de symptomen van schizofrenie. In onze groep werden bij jonge patiënten verlaagde

concentraties van vetzuren in de fosfolipide membranen van rode bloedlichaampjes gevonden; de samenstelling van deze membraan lijkt op die van neuronen. Een storende invloed van antipsychoticagebruik of cannabis viel niet uit te sluiten (Assies e.a., 2001).

3. Neurocognitieve en neurofysiologische stoornissen en modellen bij schizofrenie

Aandachts- en informatieverwerkingsstoornissen spelen een belangrijke rol bij de pathologie van schizofrenie. Vier technieken om deze stoornissen in kaart te brengen, hebben veelbelovende resultaten opgeleverd: neurocognitief onderzoek, Event-Related Potentials (ERPs), oogbewegingsstoornissen en beeldvormend onderzoek.

Gestoorde neurocognitieve functies zijn een directe expressie van functionele afwijkingen op vele hersengebieden. Deze gebieden (prefrontaal, temporolimbisch, in de thalamus, basale ganglia en in het cerebellum) zijn opgenomen in vele disfunctionerende hersencircuits (Braff, 1999). Andreasen neemt een uitzonderingspositie in: zij veronderstelt één afwijkend circuit (het cortico-cerebellaire-thalamische-corticale (CCTC-)circuit). De cognitieve stoornissen en disfunctionerende circuits liggen volgens deze benadering ten grondslag aan de heterogene klinische symptomen (Faraone e.a., 1995). Bij de structurele afwijkingen moet men denken aan stoornissen in de neuronale verbindingen in de hersenen (synapsen, apoptose, afname van vertakkingen). Functionele afwijkingen uiten zich in de neurofysiologie als stoornissen in de informatieverwerking. Domeinen van neurocognitieve stoornissen bij psychosen en schizofrenie zijn: vigilantie of voortdurende aandacht, ruimtelijk werkgeheugen, verbaal geheugen en uitvoerende functies, zoals abstractie en vloeiend woordgebruik. Gezocht is naar relaties tussen cognitieve stoornissen en volumevermindering in bepaalde gebieden van de hersenen. Een voorbeeld hiervan is het verband tussen 1) stoornissen in het werkgeheugen (het vermogen om tijdelijk bewuste informatie vast te houden) en 2) een kleiner volume van de prefrontale cortex (ten gevolge van een kleiner aantal synaptische verbindingen).

Een Event Related Potential (ERP) bestaat uit voltagefluctuaties die met elektroden op het hoofd de respons van de hersenen op een stimulus meten. De vroege componenten van de ERP-golf, die in de eerste 50 msec optreden, zijn sensorisch van aard. Bij een P50 ERP-afname worden twee klikken kort na elkaar (50 msec) aangeboden. De P50-reactie op de tweede klik is bij controle proefpersonen over

het algemeen verminderd ten opzichte van de P50-reactie op de eerste klik. Vermoedelijk activeert de eerste klik een inhibitiemechanisme dat ervoor zorgt dat de P50-reactie op de tweede klik verminderd is. Bij patiënten met schizofrenie werkt het normale inhibitieproces echter niet, iets dat vaak wordt omschreven als afwijkingen in sensorische filtering (Judd e.a., 1992). De afwijking kan samenhangen met de klacht van patiënten overspoeld te worden door prikkels van buitenaf.

De latere componenten, zoals de positieve component die rond de 300 msec na stimulusaanbieding optreedt (de P300 of P3 component), worden meestal opgevat als een reflectie van hogere cognitieve en informatieverwerkingsfuncties. Over het algemeen blijkt de amplitude bij patiënten met schizofrenie verminderd en de latentie van de P300 groter in vergelijking met gezonde mensen (Pfefferbaum e.a., 1995).

Oogbewegingsstoornissen komen veel voor bij patiënten met schizofrenie (Levy e.a., 1994). Gladde volgbewegingen (Smooth Pursuit Eye Movements, SPEM) zorgen ervoor dat een bewegend doel op de fovea gehouden kan worden. De snelheid van het te volgen doel, gedeeld door de snelheid van het oog, is bij schizofrene patiënten meestal lager dan bij controle proefpersonen. Verder hebben schizofrene patiënten over het algemeen meer saccades (oogsprongen) in hun SPEM dan controle proefpersonen. In het Amsterdamse onderzoek van Dorien Nieman bleken patiënten met schizofrenie een afwijkende antisaccadetest te hebben. Het lukte hen veel minder dan gezonde controles om de reflex te onderdrukken om naar een plotseling verschijnend laserlichtje te kijken (Nieman e.a., 2000).

Zoals gezegd, gaan in het cognitieve model schizofrenie, de syndromen en de uiteenlopende symptomen samen met afwijkingen in neuronale circuits en fundamentele cognitieve processen. De hersenen schieten tekort om informatie en ervaringen een plaats te geven bij het maken van een onderscheid tussen het zelf en het niet-zelf. Ook is er een stoornis in het maken van plannen en het komen tot beslissingen in het alledaagse leven (Andreasen, 1997).

Zich baserend op PET-scans als beeldvormende techniek van de hersenen ligt aan de ziekte volgens Frith een stoornis van het zelfbewustzijn ten grondslag. Hierdoor wordt het vermogen aangetast om in abstracte concepten ('metarepresentaties') te denken (Frith, 1992). Dit onvermogen voert tot 1) stoornissen van bewust handelen (leidend tot cognitieve symptomen), 2) stoornissen in zelfinzicht (leidend tot hallucinaties en wanen) en 3) stoornissen in het inzicht in bedoelingen van ande-

ren. Bij het onderzoek naar bewust handelen werd een afname in activiteit in de frontaalkwab en een toename in de temporaal kwab gezien.

Vanuit de neurobiologie is volgens Goldman-Rakic (1997) de centrale stoornis bij schizofrenie een cognitieve stoornis, namelijk een tekortschieten van het werkgeheugen bij het vasthouden van representaties. Op basis van PET-scan en neuropathologisch onderzoek concludeert deze onderzoekster dat deze stoornis berust op een tekort aan neuronale verbindingen in de prefrontale regionen. Het gevolg is dan een stoornis in een netwerk van corticale, thalamische en striatale circuits (de 'neuropil'-hypothese). Dat tast het via representaties verlopende actieve aanpassingsproces aan een veranderende omgeving aan in de vorm van stoornissen in het plannen. Deze stoornis heeft dan weer formele denkstoornissen en negatieve en psychotische symptomen tot gevolg.

De opvatting van Braff (1999) is op neurofysiologisch onderzoek gebaseerd. Het kernprobleem bij schizofrenie berust volgens hem op het zich op vele plaatsen uitende stoornissen in aandacht en het verwerken van informatie in vele hersencircuits. Overspoeld worden door prikkels leidt tot vele uiteenlopende symptomen: wanen, hallucinaties en negatieve symptomen als zelfbescherming. De hypothese van de cognitieve dysmetrie (Andreasen, 1997) verwijst naar één fundamentele stoornis. Deze stoornis betreft de coördinatie van de informatieverwerkingsprocessen (aandacht richten, prioriteiten stellen, herinneren) in het CCIC-circuit.

4. Genetica

Familie-, tweeling- en adoptieonderzoek wijst op duidelijke erfelijke componenten bij (het voorkomen van) schizofrenie. Het voorkomen van schizofrenie in de bevolking varieert van 0,5 tot 1%: familieleden van patiënten met schizofrenie hebben altijd een groter risico voor de ziekte. De mate van risico varieert met de mate van het delen van genen. Eeneiige tweelingen met een aan schizofrenie lijdende broer of zus en kinderen van ouders met schizofrenie delen 100% van hun genen: zij lopen een risico van 40% om de ziekte te erven. Eerstegraads familieleden (ouders, broers, zuster, tweeeiïge tweelingen, kinderen) delen 50% van de genen en lopen een risico van 7 tot 10%; bij tweedegraads familieleden met 25% gedeelde genen (grootouders, ooms, tantes) is het risico 6%; bij derdegraads familieleden (neven en nichten) is het 2% (Gottesman, 1991). De schatting over het erfelijke aandeel varieert en is afhankelijk van de bestudeerde populatie (Kendler en Diehl, 1993) en van de diagnose (Canon e.a., 1998).

Toch moeten naast de erfelijke factoren ook omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. De concordantie voor de ziekte bij eeneiige tweelingen van 40% wijst op een rol voor omgevingsfactoren.

De positieve familieanamnese voor schizofrenie heeft een speurtocht in gang gezet naar specifieke afwijkingen op het menselijk genoom met zijn 23 chromosomen. Het meeste onderzoek betreft koppelings- ('linkage') onderzoek. In koppelingsonderzoek zoekt men op het gehele genoom naar regionen, waar genetische eigenschappen van families gekoppeld kunnen worden aan die van de ziekte. De verwachtingen waren aanvankelijk hooggespannen door koppeling van de ziekte aan chromosoom 5; helaas kon deze bevinding niet steeds worden gerepliceerd. Het patroon van aantonen en niet kunnen herhalen (non-replicatie) herhaalde zich aanvankelijk; in de laatste jaren heeft koppelingsonderzoek met grotere aantallen onderzochte patiënten en met verfijndere DNA-technieken wel resultaten geboekt. Bij schizofrenie als fenotype werden loci gevonden op chromosoom 1q32-q44, 1q21-q22, 5q11-q13, 5q22-q31, 6p24-p22, 6q21-q22, 8p22-p21, 13q14-q32, 15q13-q14 en 22q11-13 (Thaker en Carpenter, 2001). Ondanks deze vooruitgang moeten de resultaten van het koppelingsonderzoek met de ziekte bescheiden en uiteenlopend worden genoemd. Er zijn tot op heden geen specifieke genen of gen voor schizofrenie aangetoond (Moldin, 1997).

Dit geldt ook voor onderzoek, waarbij schizofrenie als ziekte geassocieerd wordt met genen die kandidaat zijn voor het ontstaan van schizofrenie. Zo is er een verband gevonden tussen het catechol-o-methyltransferase (COMT) gen op 22q11-13, werkgeheugenstoornissen en schizofrenie (Egan e.a., 2001).

Twee belangrijke problemen hebben het koppelingsonderzoek steeds bemoeilijkt: 1) de fenotypische heterogeniteit van de ziekte – op grond van welke criteria sluit men familieleden van patiënten in die aan enigerlei vorm van schizofrenie lijden (ik kom hier in het volgende hoofdstukje op terug) en 2) de (waarschijnlijke) genetische heterogeniteit (Tsuang e.a., 2001). De resultaten van familie-, tweeling- en koppelingsonderzoek passen het best bij de opvatting om schizofrenie te zien als een multifactoriële en polygene ziekte. Volgens deze hypothese is het fenotype schizofrenie met zijn heterogene karakter het resultaat van een optelsom van multipele genen en omgevingsfactoren. Elke erfelijke factor levert een bijdrage aan een bepaald effect, tot een drempel is overschreden en de kenmerkende symptomen optreden. In dit model kunnen 'gewone' genen met kleine effecten een rol spelen. Ook kunnen verschillende combinaties en/of aantallen genen in verschillende fa-

milies met elkaar een bijdrage aan het ontstaan van de ziekte leveren (Tsuang e.a., 2001). De alternatieve hypothese past slecht bij de onderzoeksresultaten: één gen of enkele genen hebben verschillende fysiologische effecten en symptomen tengevolge. Dit verschijnsel wordt pleiotropie genoemd (Vogel en Motulsky, 1986). Uit een multifactorieel polygeenmodel vloeit voort, dat de genetische heterogeniteit ten grondslag ligt aan de heterogeniteit van de fenotypen: niet alleen van de klinische symptomen, maar ook van alternatieve fenotypen bij schizofrenie, ook wel 'endo'fenotypen genoemd. De meeste gevallen van schizofrenie zijn op grond van dit model te voorspellen; bij sommige manieren van overerving zijn de eenvoudiger mendeliaanse modellen (één of meerdere genen) van toepassing. Het blijft overigens denkbaar dat in sommige gevallen niet-genetische factoren (psychosociale oorzaken, chronisch drugsgebruik) schizofrenie veroorzaken. Schizofrenie zou zelfs in een enkel geval ook door louter genetische factoren veroorzaakt kunnen worden.

De conclusie na dit overzicht van de verschillende neurobiologische onderzoeksgebieden dringt zich op. De resultaten en hypothesen bij structureel en functioneel beeldvormend en op neuropathologisch, neurochemisch, neurocognitief, neurofysiologisch en genetisch onderzoek zijn even heterogeen als de klinische symptomatologie van schizofrenie. De onderzoeksresultaten passen het best bij de opvatting van schizofrenie als stoornis van de hersenontwikkeling. Toch is dit model niet meer dan een op neurobiologische leest geschoeid heuristische kwetsbaarheid-stressmodel, gericht op de etiologie van schizofrenie. Het model geeft weliswaar structuur en samenhang aan de vele veronderstellingen, het geeft echter geen *verklaring*. Ontwikkelingen in de moleculaire genetica in combinatie met het neurobiologisch onderzoek geven aanleiding tot optimisme over het vinden van zo'n verklaring.

C. Uitzicht op inzicht: het ziektemodel als ordenend principe

De veelheid van neurobiologische hypothesen (de dopaminehypothese, de neuropilhypothese, schizofrenie als cognitieve dysmetrie) en modellen van schizofrenie zorgen voor een gebrek aan samenhang. Moleculair genetisch onderzoek van alternatieve (neurobiologische en neuropsychologische) fenotypen richt zich op het vinden van oorzaken. Recente resultaten op dit gebied maken het goede oude ziektemodel weer actueel. Dit model kan dienen voor integratie bij een complexe en heterogene aandoening als schizofrenie. Het ziektemodel heeft immers de volgende

kenmerken (Kandel, 1991): bij groepen patiënten vindt men een samenhang tussen betrouwbaar vastgelegde symptomen en verschijnselen. Een dergelijk symptoomcluster of syndroom onderscheidt deze groep patiënten van andere groepen. Het syndroom heeft een typisch beloop en kent een omschreven afloop. Het syndroom reageert goed op een bepaalde medicamenteuze behandeling en wordt dan vaak een stoornis of ziekte in brede zin genoemd. Een ziekte in strikte zin heeft een specifieke oorzaak of een aantal oorzaken. Specifieke structurele of fysiologische afwijkingen zijn hiervan het gevolg. Oorzaken zijn onder meer een virale of bacteriële infectie, genetische afwijkingen, trauma, toxische stoffen (zoals alcohol of drugs) en stressoren.

Ook bij schizofrenie is intensief gezocht naar betrouwbaar vast te stellen symptomen, naar de samenhang tussen kenmerkende syndromen, naar beloop, uitkomst en behandeling (dat is voor een groot deel gelukt) en naar de neurobiologische processen in de hersenen en naar de omgevingsfactoren die aan de symptomen ten grondslag liggen. Betrouwbare classificerende diagnostiek heeft echter *niet* geleid tot de ontdekking van de oorzaak of van een specifieke afwijkende structuur of functie. Er is geen specifiek gen, dominant of recessief voor schizofrenie aangetoond. Ook is er geen 1) specifiek trauma, 2) virale of bacteriële infectie, 3) specifieke stressor of 4) toxische stof gevonden, verantwoordelijk voor typische veranderingen in de vorm of in de werking van de hersenen. Hypothesen uitgaande van genetische, neuropathologische, neurochemische, neurofysiologische en neuropsychologische onderzoeksresultaten bij schizofrenie zijn hypothesen gebleven. De etiologie en pathogenese van schizofrenie blijven voorlopig een fascinerend raadsel. Voor alle aangetoonde afwijkingen op de meest uiteenlopende neurobiologische gebieden geldt tot op heden: de afwijkingen presenteren zich als significante groepsverschillen tussen individuen met en zonder schizofrenie, maar elk van de gevonden afwijkingen doet zich meestal voor bij een (soms groot) aantal patiënten. De gevonden afwijkingen zijn ook niet specifiek gebleken: dezelfde biologische afwijkingen doen zich ook voor bij patiënten met een andere psychiatrische ziekte, bij niet-zieke familieleden en zelfs bij mensen zonder psychopathologie. Dat neemt niet weg, dat er bij patiënten met schizofrenie als groep een aantal duidelijke neurobiologische en psychosociale risicofactoren en afwijkingen zijn gevonden. Deze onderscheiden hen van gezonde mensen en van mensen met andere psychiatrische ziekten.

Wat biedt nu uitzicht op inzicht bij het vinden van de *oorzaken* bij schizofrenie?

Zoals al eerder gesteld, is schizofrenie klinisch een syndroom met zeer uiteenlopende symptomen. Het blijft onduidelijk, of er sprake is van één of meerdere ziekten. Klinische symptomen staan ver af van genexpressie. Uitzonderingen zijn mogelijk het deficit syndroom – dat wordt gelieerd aan virusinfecties en seizoensgeboorte (Thaker en Carpenter, 2001) – en het desorganisatiesyndroom (Cardno e.a., 2001).

De eerste stap in de richting van een mogelijke oplossing is om alle neurobiologische en neuropsychologische afwijkingen als 'markers' te inventariseren. De 'markers' worden ook wel *alternatieve* of 'endo'fenotypen genoemd als vervangers van de klassieke klinische fenotypen. Neurobiologische en cognitieve stoornissen laten zich immers goed objectief vastleggen. Bovendien zijn ze een duidelijker expressie van stoornissen van hersencircuits dan de heterogene en complexe symptomatologie van schizofrenie.

De tweede stap is, dat ze zich ook veel beter lenen voor onderzoek naar familiair voorkomen en genetische etiologie. Inderdaad bleek een aantal van deze alternatieve fenotypen bij eerstegraads familieleden voor te komen. De familiair voorkomende alternatieve fenotypen zijn 1) neurofysiologische afwijkingen (P50, P300, oogvolgbewegingstoornissen), 2) neuroanatomische afwijkingen (volumereductie van de hippocampus met stoornissen in de expressie van N-acetyl-aspartaat als neuronale 'marker') en 3) neuropsychologische stoornissen (aandacht- en vigilantie-, verbaal geheugen- en taalstoornissen) (Thaker en Carpenter, 2001). Arolt e.a. (1996) koppelden oogvolgbewegingsstoornissen als fenotype aan locus p24-p22 op chromosoom 6. Freedman e.a. (1997) vonden in een genoom-breed koppelingsonderzoek de P50-stoornis gerelateerd aan een dinucleotide polymorfisme op chromosoom 15q13-14. Dit gebied bevat het gen dat codeert voor een a-7 nicotinecholinerg receptor subunit gen, dat betrokken is bij sensorische filtering.

Zowel patiënten met psychosen als hun familieleden laten een breed spectrum zien van al of niet voorkomende en variërende stoornissen van neuropsychologische en neurobiologische functies. Deze stoornissen lenen zich allemaal voor genetisch onderzoek. Dit brengt de complexe oorzaken in kaart: (waarschijnlijk) vele genen, al of niet in interactie, liggen in combinatie met vele (mogelijk ook psychosociale) omgevingsfactoren ten grondslag aan vele alternatieve fenotypen (dysfunctionele hersencircuits en cognitieve stoornissen) en de vele uiteenlopende symptomen van psychosen en schizofrenie. Dit biedt uitzicht op een nieuwe diagnostiek op

basis van etiologie en pathofysiologie, die uitmondt in klinische en alternatieve fenotypering. Het biedt ook uitzicht op de ontwikkeling van specifieke medicatie of psychosociale interventies voor de verschillende stoornissen als onderdeel van 'schizofrenie'. Mogelijk kan zelfs al worden ingegrepen vóór de psychose. De patiëntenpopulatie van de adolescentenkliniek AMC/De Meren, met recent ontstane psychosen en hun familie, leent zich voor onderzoek op een aantal van deze terreinen. Vele mogelijke familiair voorkomende fenotypen kunnen in het AMC worden vastgelegd. Klinische fenotypering van de jonge groep mensen kent een lange traditie. Recent zijn alternatieve neuropsychologische, neurofysiologische en neuroanatomische fenotypen als biologische 'marker' bij psychoses en schizofrenie onderzocht. Dit biedt de mogelijkheid om naar deze fenotypen bij familieleden te zoeken en vervolgens genetisch onderzoek te doen. Daarvoor is samenwerking nodig. Die is ook totstandgekomen tussen de afdelingen klinische neurofysiologie, radiologie, nucleaire geneeskunde, genetica en neurogenetica van het AMC, met het Herseninstituut en met de Jellinekkliniek. Zo kunnen alle onderzoekers in het AMC en daarbuiten op dit gebied een bijdrage leveren aan de oplossing van de schizofreniepuzzel.

IVa Na de eerste psychose: een kritieke periode voor vroege herkenning, behandeling en rehabilitatie

Schizofrenie kan een levenlang duren (Bleuler, 1972). Het *natuurlijke* beloop is bekend (McGlashan, 1998). De ziekte begint op jongvolwassen leeftijd en kent grofweg twee vormen. De eerste is de ernstige beloopsvorm: meerdere psychotische episoden, met een toenemende kans op blijvende schizofrene symptomen, ernstige beperkingen en sterke achteruitgang van de kwaliteit van leven. De tweede is een betrekkelijk gunstige beloopsvorm: één of meerdere psychotische episoden en milde of ontbrekende andere symptomen van schizofrenie met lichte beperkingen en een relatief behoud van de kwaliteit van leven. Mensen met schizofrenie kunnen op oudere leeftijd beter worden. Met de komst van de antipsychotica is het langetermijnbeloop marginaal verbeterd (Hegarty e.a., 1994).

In de eerste twee tot vijf jaar na de eerste psychotische episode wordt de ernst van de ziekte en de mate van deterioratie duidelijk. Deze jaren staan bekend als de *kritische fase* (Bleuler, 1972) of *kritieke periode* (Birchwood & McMillan, 1993). Bij een minder-

heid van de patiënten (15%) blijft het bij één psychotische episode; ruim vier van de vijf patiënten maken meerdere psychoserecidieven of een chronische ontwikkeling door. Elk psychoserecidive vergroot de kans op blijvende schade of doet de ernst van symptomen toenemen. Ook de kans op suïcide (10%) en op een blijvende, ernstige achteruitgang in het psychosociaal functioneren wordt er mee vergroot. Suïcides komen vaak voor bij patiënten met een relatief gunstige beloopsvorm; tijdens periodes van remissie realiseren deze mensen zich de invloed van de ziekte op hun leven en hebben dan, al dan niet vergezeld van een depressie, weinig hoop meer op een redelijke toekomst. Over deze wanhoop zijn patiënten zwijgzaam. Zeker als depressie ontbreekt, hebben de suïcides het karakter van een balanssuïcide en zijn moeilijk voorspelbaar. De gebruikte methoden zijn rigoureus.

Over de heterogeniteit van het beloop zijn de meeste psychiaters het eens. De interpretaties van het beloop lopen uiteen en variëren van (te) optimistisch tot (te) pessimistisch. De optimistische of pessimistische visie hangt samen met de groep patiënten die psychiaters zien en er bestaat weinig consensus tussen beide groepen.

Ambulant werkende psychiaters komen in aanraking met jongvolwassenen met een eerste psychotische episode al dan niet bij schizofrenie. Dat gebeurt niet vaak, want de incidentie (I) van psychosen bij schizofrenie – het zich voordoen van het aantal nieuwe gevallen – is laag: 1:10.000 per jaar. Het is in dit opzicht een zeldzame ziekte. Na behandeling verdwijnen de psychotische en daarna de negatieve symptomen vaak geheel. De patiënt staakt soms de behandeling en de behandelaar dringt niet aan op voortzetting van het contact. Ook kan een patiënt met lichte of verzwegen symptomen de behandeling stoppen vanwege demotivatie voor behandeling, paranoïdie, stigma, een verhuizing of anderszins. Soms is er sprake van cannabisgebruik bij de psychose en worden de symptomen (psychotische en negatieve symptomen en cognitieve stoornissen) daaraan geweten. Als de patiënt met zijn cannabisgebruik stopt, wordt de behandeling gestopt. Vanwege het beloop op korte termijn of door de korte duur van het contact krijgen deze psychiaters dan vaak het idee: het zal wel bij één psychotische episode blijven, een hardnekkig geloof. Het volgen van de patiënt die zich aan de behandeling of volgen onttrekt schiet er vanwege een grote werkdruk vaak bij in. De onderschatting van de ernst van zo'n psychotische episode is nu een feit. Men zou dit fenomeen de 'illusie van de ambulant werkende psychiater' kunnen noemen. Een eerste psychotische episode tussen 16 en 40 jaar is immers een belangrijke risicofactor voor schizofrenie. De prevalentie (P) van schizofrenie is ongeveer 1:100, vele malen hoger (een factor 100) dan de

incidentie. De vuistregel is, dat de prevalentie (ongeveer) de incidentie is, vermenigvuldigd met de duur van de ziekte (P~ I x d). Deze discrepantie wijst sterk in de richting van veelvuldig recidiveren en chroniciteit.

Anderzijds zien de psychiaters in psychiatrische inrichtingen, op de afdelingen voor chroniciteit van RIAGGs, in sociale pensions, beschermd wonen projecten en onder zwervers en verslaafden een oververtegenwoordiging van patiënten met schizofrenie, die een recidiverend of chronisch psychotisch beloop met in ernst toenemende of ernstige negatieve symptomen ontwikkeld hebben. In het voetspoor van Kraepelin en Bleuler denken deze psychiaters dat de ziekte betrekkelijk ongeneeslijk en bijna altijd invaliderend is: de 'clinicians illusion'. Zij kennen de remissies na een eerste psychotische episode van het overgrote deel van de patiënten niet (McGorry e.a., 1996; Larsen e.a., 1996; Linszen e.a., 1996). De pessimistische zienswijze is eveneens hardnekkig.

Bij een aantal patiënten wordt in de beginfase de ernst van de ziekte onderschat. Later wordt de ernst weer overschat op basis van waarheidsgetrouwe waarnemingen bij andere groepen geselecteerde patiënten! Dit fenomeen draagt bij aan de mythe van onbehandelbaarheid van de ziekte. Lang heeft de volgende mening overheerst. Een onbehandelbare hersenziekte met onbekende oorza(a)k(en) leent zich alleen voor een humane benadering in de vorm van een passende en ondersteunende rehabilitatie op woon-, werk- en vrije tijdsbestedingsgebied en niet voor een effectieve behandeling van de verschillende beloopstypen.

Uit het langetermijnbeloop van schizofrenie en het bestaan van een kritieke periode is slechts één conclusie mogelijk. Vroege herkenning en een adequate behandeling in de vroege fase bieden de enige kans om het heterogene, maar overwegend naar ernst neigende beloop na een eerste psychotische episode te veranderen in een beter beloop.

Een andere reden om aandacht te besteden aan vroege herkenning en interventie kwam als eerste uit Engeland. In het Northwick Park-onderzoek bij patiënten met een eerste psychose bleek de onbehandelde duur van een psychose lang. De onbehandelde duur van een psychose van meer dan een jaar bleek samen te hangen met een slechter beloop: meer psychoserecidieven (Crow e.a., 1986). Sindsdien bleek in meer dan tien onderzoeken in verschillende landen de duur van onbehandelde psychose tussen de één en twee jaar te zijn. Uit deze onderzoeken bleek dat een lange duur van onbehandelde psychose samenhing met een vertraagd herstel

van symptomen (Loebel e.a., 1992) en een progressie van negatieve symptomen (Waddington e.a., 1995). Deze onderzoeken wierpen de volgende vraag op: konden vroege herkenning en behandeling niet bijdragen aan een snelle symptoomremissie, uitstel van psychoserecidieven en preventie van psychosociale achteruitgang? (Birchwood en MacMillan, 1993; McGlashan, 1996).

De vraag rijst waar de gemiddelde tijdsduur van onbehandelde psychose van meer dan een jaar mee samenhangt. Uitstel van tijdige behandeling hangt – behalve met de inschatting van de ernst van de psychose door de hulpverlener – samen met patiëntgebonden omgevingsfactoren. Aan de patiëntkant spelen waarschijnlijk een sluipend begin, slecht premorbide functioneren, negatieve symptomen en vooral het ontbreken van ziektebesef een rol (Ho en Andreassen, 2001).

Gebrek aan ziektebesef, zoals bij de casus in het begin, hangt mogelijk samen met een cognitief onvermogen bij het evalueren van zichzelf en anderen. Dakloosheid en alcohol- en drugsgebruik zijn mogelijk ook van belang. Uitstel van behandeling, veroorzaakt door betrokkenen rondom de patiënt, kan samenhangen met een slechte psychosociale ondersteuning of onwetendheid. Ook het stigma van psychiatrische aandoeningen en toegankelijkheid van hulpverlenende instanties spelen een rol. In een commentaar in de *Lancet* beschreven Ho en Andreasen (2001) een aantal onderzoeken. Daarin ontbrak een relatie tussen lange duur van de onbehandelde psychose en een slechte uitkomst. Hierbij werd ons eigen onderzoek genoemd bij de studies waarbij het verband ontbrak (Linszen e.a., 1998). Deze indeling is ten onrechte; zoals vermeld in ons artikel was het ontbreken van de relatie waarschijnlijk secundair aan het totale gebrek aan variatie in onbehandelde psychoseduur van de patiëntengroep – de kans op een fout negatief verband was hoog (McGlashan en Linszen, in druk). Bij de lange onbehandelde duur van psychose bestaat de veronderstelling dat het verhoogde dopamine een toxische werking zou kunnen hebben op de hersenen. Uit MRI en neuropsychologisch onderzoek bleken gevonden afwijkingen overigens niet te kunnen worden gerelateerd aan de duur van de onbehandelde psychose (Lieberman en Fenton, 2000). Toch blijft verder prospectiefonderzoek naar mogelijke hersenbeschadiging geboden.

Hoe het ook zij, passende interventies bij ziekten als cardiovasculaire aandoeningen, borst- en baarmoederkanker komen snel tot stand. Daartegenover is het uitstel van een adequate behandeling bij schizofrenie onaanvaardbaar lang. Lieberman en Fenton citeren uit onderzoek in de Verenigde Staten: de gemiddelde duur tussen het ontstaan van symptomen van een hartaanval en evaluatie in het ziekenhuis

is twee uur; ook zoeken tweederde van de vrouwen die symptomen van borstkanker bij zichzelf ontdekken binnen drie maanden hulp. Onbehandelde psychose verhindert jonge mensen ernstig in het ontplooien van hun functioneren als volwassenen en vormt een grote belasting voor het gezin.

Om de duur van de onbehandelde psychose te bekorten, zijn op verschillende plaatsen in de wereld vroege interventieprogramma's ontwikkeld met als pionier Ian Falloon. Hij werd gevolgd door Pat McGorry met het EPPIC en PACE-project, Johannessen en Larsen (TIPS) en McGlashan (PRIME) met als doel vroege herkenning en een effectieve behandeling van psychosen.

Een variant op het vroege herkennings- en interventieonderzoek bij psychosen kwam uit de Adolescentenkliniek van het AMC/De Meren (Linszen e.a., 1996). Hierbij werd het effect onderzocht van een vijftien maanden durende transmurale interventie met een gecombineerde behandeling met antipsychotica en een gerandomiseerde differentiële interventie. Alle patiënten kregen een drie maanden durende klinische en dagklinische behandeling. Alle ouders volgden bovendien een psycho-educatief programma van drie sessies met voorlichting, steun en probleemoplossen. De helft van de patiënten kreeg daarbij een gedragsmatige gezinsinterventie (Falloon e.a., 1982). De 76 patiënten van het onderzoek bleken zoals gezegd een relatief korte duur van onbehandelde psychose te hebben (gemiddeld vijf tot zes maanden). Het vijftienmaanden durende behandelprogramma hield het recidiefpercentage laag (15%). Er was geen significant verschil tussen beide behandelcondities. Dit resultaat bleek de hypothese te ondersteunen, dat een relatief vroege herkenning en behandeling gunstige resultaten hebben. Hemsley en Murray wezen er terecht op, dat de effecten van de gezinsinterventie, verricht door enthousiaste hulpverleners, in dit onderzoek *niet* werden vergeleken met een standaardconditie. Die behandeling zou bijvoorbeeld moeten worden gedaan door een senior psychiater, die het werk al twintig jaar deed en dagdroomde van zijn pensioen (Hemsley en Murray, 2000). In onze opzet waren de stafleden van de gezinsinterventie even enthousiast als die van de individuele interventie. Na afloop van de behandeling werden patiënten verwezen naar andere hulpverlenende instanties en gedurende vijf jaar gevolgd. Resultaten van de follow-up-onderzoeken toonden dat het lage recidiefpercentage niet kon worden gehandhaafd (Linszen e.a., 1998). Van de overgebleven 71 patiënten van de eerste groep recidiveerde meer dan de helft (52%) één of meerdere keren. Een kwart (25%) ontwikkelde chronische psychotische symptomen: bij een ander kwart (23%) bleef het bij één psychotische episode (Lenior e.a., 2001). Dit wijst er op, dat vroege interventie gunstige kortetermijneffecten heeft. Het lan-

getermijnbeloop van schizofrenie verandert echter niet. De toename van psychoserecidieven stemt overeen met het schaarse overige vijfjarige follow-up-onderzoek, namelijk van de Northwick Park studie: 76% (Geddes e.a., 1994) en het New Yorkse onderzoek: 82% minimaal één recidief (Robinson e.a., 1999). In het laatste onderzoek bood antipsychoticagebruik de beste bescherming tegen recidiveren.

Ook de conclusie in overzichtsartikelen over ons onderzoek is dat vroege interventie doeltreffend is op de korte termijn (Bustillo e.a., 2001). Verwijzing naar andere behandelaars met een standaardbehandeling is voor het merendeel van de patiënten niet voldoende (Linszen e.a., in druk). Een sleutelrol dient er te zijn voor: continuïteit van klinische en ambulante zorg, inclusief een continuering van de werkrelatie, continuïteit van informatie, steun en hulp bij probleemoplossen en continuïteit in het actief omgaan met de ziekte. Gemotiveerd worden voor medicatie en het leren omgaan met spanningsbronnen behoren een sleutelrol te spelen na de eerste psychotische episode van schizofrenie en verwante stoornissen. Vroege herkenning en interventie zijn misschien minder belangrijk dan het belang van 1) continuïteit van zorg in tijd, namelijk gedurende de kritieke periode, 2) in plaats en 3) in personen, te weten de patiënt, de familie en de professionele hulpverlening. Vroege herkenning blijft geïndiceerd voor het leggen van de werkrelatie.

Vroege interventieprogramma's bij een korte duur van de psychose hebben wel een ethisch probleem: één van de vijf patiënten wordt ten onrechte (foutpositief) als psychoserecidivist in spé behandeld. Zij worden bovendien als aanstaande chronisch zieken gestigmatiseerd. Helaas blijkt het tot op heden niet mogelijk om redelijk zeker te voorspellen wie in de gunstige groep zal vallen. Hemsley en Murray (2000) vonden ons onderzoek om nog een andere reden interessant. De gezinsinterventie had geen extra gunstig effect. Onze conclusie was: de gezinnen van patiënten met een eerste psychotische episode waren nog niet aan acceptatie toe van een mogelijk chronische ontwikkeling van de patiënt. Een alternatieve kijk was: pathologische relaties in gezinnen met patiënten met schizofrenie ontstaan pas als reactie op de immense stress van het omgaan met een gezinslid met een ernstige stoornis. Deze negatieve interactie heeft zich bij een eerste psychotische episode nog niet ontwikkeld. De gezinsbehandeling hing zelfs samen met een bijna significante toename van recidieven in gezinnen die goed met de ziekte omgingen ('lage EE'-gezinnen). De reden hiervoor zou kunnen zijn, dat de interventie spanningsverhogend werkte door de indruk te wekken dat er iets niet deugde in de communi-

catie. Niet alleen interventies met medicatie, maar ook psychosociale interventies zijn niet zonder bijwerkingen als ze op de verkeerde groep gezinnen gericht zijn.

De belangrijkste vraag na ons interventieonderzoek is: kunnen vroege interventieprogramma's bij jonge patiënten met schizofrenie, met een korte, onbehandelde psychoseduur, met recht het perspectief bieden van een gunstig beloop van schizofrenie, zonder een voortgezet uitgebreid behandelprogramma?

IV b De prodromale fase vóór het begin van de psychose: is herkenning en interventie mogelijk?

Vroege herkenning van risicofactoren voor schizofrenie in de jaren vóór het uitbreken van de ziekte biedt de mogelijkheid op primaire preventie. Dat geeft uitzicht op een betere uitkomst van de ziekte voor de patiënten en hun familie. Om deze reden vindt al geruime tijd epidemiologisch onderzoek op dit gebied plaats. Vroege diagnostiek bij presymptomatische ziekte kent twee verschillende strategieën: screening in de algemene of in een bijzondere populatie (ouders van schizofrene patiënten) en *case finding* in de eerste of tweede lijn (geestelijke) gezondheidszorg (Sackett e.a., 1991). Genetische factoren zijn het meest consistent aangetoond in tweeling-, familie- en adoptieonderzoeken bij schizofrenie; het risico varieert sterk met de verwantschap en daarmee met het gedeelde erfelijke materiaal. Zoals eerder besproken zijn ook omgevingsdeterminanten als risicofactoren in de (soms zeer vroege) ontwikkeling aangetoond. Dworkin en Cornblatt (1995) vonden in de New Yorkse 'hoge risico'-onderzoeken met kinderen van moeders met schizofrenie duidelijke verschillen tussen kwetsbaarheid en geen kwetsbaarheid voor psychose. Er was sprake van meer anhedonie en meer aandachts- en concentratiestoornissen in de puberteit. Uit Brits (Jones e.a., 1994) geboorte-cohortonderzoek kwamen naar voren: later lopen en later spreken in de kindertijd en gedragsstoornissen in de puberteit van toekomstige patiënten. Walker e.a. (1994) vonden op home video's van een hoge risicogroep meer motorische afwijkingen dan bij de controlegroep.

Ondanks het belang voor het etiologisch en pathofysiologisch onderzoek bleek de predictieve waarde voor de ontwikkeling van psychose en schizofrenie gering. Dit kwam door de lage specificiteit en sensitiviteit van deze risicofactoren. De voorspellende waarde is ook afhankelijk van de incidentie en prevalentie van de ziekte

(Bayes Theorema): bij een ziekte als schizofrenie is de incidentie laag. De combinatie van de weinig specifieke en sensitieve risicofactoren en de lage incidentie van schizofrenie maakten het voorspellen praktisch onmogelijk. De predictoren leenden zich niet voor preventieve interventie. Jones gaf een sprekend voorbeeld: om één geval van schizofrenie te voorkomen zou men 175 timide dagdromende pubers van 15 jaar moeten behandelen (Jones e.a., 1994). De gevonden risicofactoren leenden zich bovendien niet als predictor door de lange duur tussen tijdstip van meten van de risicofactor en de eerste psychotische episode. Dit gold ook voor risicofactoren uit het (retrospectieve) onderzoek naar de prodromale fase van psychose en schizofrenie (Häfner e.a., 1992).

Hernieuwde aandacht voor jeugdige mensen met een hoog risico voor psychose kwam voort uit de aandacht voor vroege herkenning en behandeling van psychose bij schizofrenie. Een onbehandelde duur van de psychose van meer dan twaalf maanden zou de prognose van schizofrenie ongunstig maken. Ook zouden patiënten die vroegtijdig in de eerste psychotische episode met antipsychotica worden behandeld op de korte en lange termijn een betere prognose hebben. In Engeland, Australië en Noorwegen werden programma's ontwikkeld om de onbehandelde duur van de psychose te verminderen met als doel verbetering van de prognose. Het terugdringen lukte ondanks verschillen in aanpak per land. De verschillen uitten zich in wisselende intensiteit in voorlichting: aan onderwijsinstellingen, patiënten- en familieverenigingen, huisartsen, schoolartsen, GGZ-instellingen en aan het algemene publiek per pamflet en in de media. Aan deze variërende voorlichting was steeds snelle specialistische diagnostiek en interventie gekoppeld.

Ten gevolge van deze campagne in Melbourne in Australië meldden zich ook jonge mensen die bang waren om psychotisch te zijn of te worden. Deze patiënten waren bij aanmelding in strikte zin niet psychotisch. Bij de volgende mensen ontwikkelde zich bij 21% binnen een jaar en bij 33% binnen twee jaar een psychose: patiënten met milde of kortdurende psychotische verschijnselen of negatieve symptomen in samenhang met een achteruitgang in psychosociaal functioneren of met het vóórkomen van schizofrenie of een schizotypische persoonlijkheidsstoornis in de familie (n=21) (Yung e.a., 1996). In een tweede naturalistisch onderzoek met verbeterde criteria ontwikkelde 41% een psychose na één jaar en tenminste 50% een psychose na twee jaar ondanks een intensieve psychosociale interventie (Phillips e.a., 2000). Deze hoge percentages vormden de aanleiding om in Australië en de Verenigde Staten bij patiënten met mogelijk prodromale verschijnselen experi-

mentele onderzoeken te beginnen. Daarin werd het effect van behandeling met lage doseringen antipsychotica onderzocht, in de VS zelfs in een dubbelblind gerandomiseerde onderzoeksopzet.

Waarom is het in beeld brengen van deze groep risicolopende mensen nog steeds nieuws? De betekenis van het onderzoek is: in een prospectief onderzoek kwamen individuele patiënten in beeld, die niet aan de criteria van een psychose en van schizofrenie beantwoordden en van wie vergeleken met het epidemiologisch onderzoek een relatief groot aantal in korte tijd een floride psychose ontwikkelden. Deze groep risicolopende patiënten is ook belangrijk, omdat bij hen andere, van ouds bekende, mogelijke risicofactoren kunnen worden onderzocht. Ook doet zich de volgende mogelijkheid voor. Nieuwe moleculair-genetische, neurobiologische, cognitieve, psychopathologische en sociaal psychologische *markers* of alternatieve fenotypen kunnen op hun voorspellende waarde worden onderzocht, zonder de storende invloed van anti-psychotische medicatie.

De beste verklaring voor deze opmerkelijke vondst is het filtermodel van Goldberg en Huxley (Van Os e.a., 1996). Dit model gaat uit van de volgende veronderstelling: binnen een stelsel van gezondheidszorgvoorzieningen wordt de prevalentie van de zeldzame aandoening psychose hoger, omdat per verwijzing het aantal foutpositieven uit de hoge risicogroep wordt geselecteerd. Het voordeel van vroegtijdige interventie bij deze groep patiënten is duidelijk: het zou hun lijdensdruk kunnen verlichten en het zou kunnen ingrijpen in een stadium zonder al te sterke psychosociale achteruitgang. Bij een nog beter voorspelling en een adequate therapie zou zelfs primaire preventie, tot voor kort onmogelijk geacht, tot de mogelijkheden gaan horen. De psychose zou dan niet uitbreken. Toch moeten er bij het prodromale onderzoek enige methodologische en ethische kanttekeningen worden geplaatst.

Ook bij een mogelijk prodromale fase is er sprake van zeer uiteenlopende symptomen, heterogene symptoomclusters en nog vagere grenzen met gezondheid. Een dimensionele benadering met verschillende symptoomprofielen zou ook hier toegepast moeten worden. Een belangrijk ethisch probleem blijft een interventie bij de zogenaamde 'foutpositieven'; dit zijn de mensen die voldoen aan de criteria van de prodromale diagnose, maar bij wie zich nooit een psychose zal ontwikkelen. Bij een transitie van 40% naar een psychose binnen een jaar zou 60% zich bang en onzeker gemaakt en gestigmatiseerd kunnen voelen. Bij onderzoeken naar het effect van antipsychotica zou dan 60% ten onrechte medicatie voorgeschreven krijgen. Dit kan gepaard gaan met bijwerkingen in de vorm van gewichtstoename, stoornissen

in de motoriek of seksuele functiestoornissen. Bij gerandomiseerd dubbelblind onderzoek met antipsychotica bij deze populatie is over deze ethischgevoelige kwestie beroering ontstaan en werd over 'intoxicatie van gezonden' gesproken. Om die redenen worden pogingen ondernomen om met neuropsychologisch en moleculair-genetisch onderzoek het aantal 'foutpositieven' te verkleinen. In de dagelijkse praktijk hebben deze patiënten meestal zodanige klachten en symptomen, dat ze niet of slecht reageren op psychotherapie; vaak werd bij hen een lage dosering antipsychotica voorgeschreven.

Bij een hoog risico onderzoek dient aan *case finding* binnen de GGZ de voorkeur gegeven te worden boven screening van de algemene populatie; dit vanwege de lage incidentie van psychose. Het argument hiervoor is duidelijk: voordat men met een interventie begint, van welke aard dan ook, is het nodig om mensen met een hoog risico op te sporen en te kijken of de Australische resultaten kunnen worden gerepliceerd. Onderzoek naar een groep hoog risicolopende mensen verkeert in een experimenteel stadium. Het is te vroeg om op grond van de enkele onderzoeksresultaten nu al tot praktische toepassing te komen.

Toch biedt vroege identificatie van mogelijke prepsychosen uitzicht op een beter beloop en uitkomst voor patiënten en hun familie en zelfs op primaire preventie. Oplossingen voor de ethische problemen zijn mogelijk. Om die reden neemt de Adolescentenkliniek van het AMC/De Meren deel aan een nationaal (met de afdeling kinder- en jeugdpsychiatrie van het UMC) en internationaal (met Keulen, Birmingham, Turku en Santander) onderzoek. Het primaire doel is om mensen met een hoog risico op een psychose te herkennen en te vervolgen.

V Het beleven van de patiënt en de familie

Dames en heren, In mijn rede heb ik relatief veel aandacht besteed aan de objectieve aspecten van neurobiologisch onderzoek van de hersenen. Met het gedicht en het verhaal van de patiënt in het begin heb ik willen verwijzen naar het subjectieve beleven van de patiënt. 'Wie geen psychose heeft doorgemaakt, weet niet wat voor impact een psychose heeft'; het wordt zeker vaak bij een eerste psychose beleefd als een traumatische ervaring. De patiënt wil als mens behandeld worden; hij wil in een overzichtelijke omgeving met weinig prikkels verkeren; hij wil een empatische luisteraar als hulpverlener, informatie en een continu contact (Vermeulen, 2001). Als

hulpverlener realiseren we ons dat goed. We proberen ons in te leven en horen rekening te houden met de wensen van de patiënt. Het beleven op psychologisch niveau is even belangrijk als rekening houden met een ontregeld dopamine-neurotransmissiesysteem in het limbisch systeem of met een gestoorde informatieverwerking. Deze vertegenwoordigen waarschijnlijk identieke processen op een verschillend niveau, zo leert functioneel beeldvormend hersenonderzoek ons.

Voor de ouders is een eerste psychose ook een geduchte gebeurtenis in hun leven. Hun kind zet niet de stap naar volwassen functioneren, maar wordt in plaats daarvan psychotisch, soms met een sluipend begin, soms uit het niets. Hun behoeften zijn duidelijk te formuleren: steun bij alle spanningen, informatie en hulp bij problemen oplossen (Stavenuiter, 2001).

De psychiater als behandelaar en onderzoeker houdt zich als geen ander bezig met het raakvlak tussen lichaam en geest. Met het psychiatrisch interview en bij het vastleggen van symptomen op meetschalen luistert de onderzoeker naar de subjectieve belevingen van de patiënt. Tegelijk onderzoekt hij de samenhang met objectief vastgelegde neurobiologische afwijkingen. Ik heb in mijn rede het belang van neurobiologisch onderzoek onderstreept.

De valkuilen zijn evident: mensen kunnen worden gereduceerd tot hun ziekte en tot een psychoot of een schizofreen. Ze *hebben* echter een ziekte of ziektes in vele uitings- en beloopsvormen; deze gaan waarschijnlijk samen met vele genetisch en door omgevingsfactoren bepaalde stoornissen, met vele stoornissen of variaties binnen de norm in uiteenlopende corticale en subcorticale hersencircuits. Zelfs bij overeenkomsten in fenotypen blijven de mensen individueel verschillend, zo ook in het omgaan met de ziekte. Een jonge patiënt met een eerste psychotische episode van schizofrenie is niet het product van zijn ziekte. Wanen en hallucinaties zijn niet epifenomenen van gestoorde hersenfuncties; dit dicteert het eliminatief materialisme ons wel (Churchland, 1988). Tijdens of na een psychose kan een patiënt als individu zich in een onveilige wereld weten en voelen. Hij leeft in een wereld vol krenkend ongeloof over zijn waarnemingen en zienswijzen of hij verkeert in een wereld van maatschappelijke veroordeling. Dit zijn spanningsbronnen. Een chronisch psychotische patiënt begon bij het gebruik van de term psychose direct geluidloos te spreken met zijn stemmen. Hij had geleerd een dergelijke term niet als houvast te gebruiken om met zijn ziekte om te gaan. Hij werd er naar zij idee mee voor gek uitgemaakt. Een ander reageert op zijn ziekte met een integratie van de ziekte in het

leven. Een derde reageert met onmacht en wanhoop en suïcideert zich. Het is zeker niet uitgesloten, dat deze drie verschillende uitkomsten samenhangen met leerprocessen in de meer plastische gedeelten van de hersenen. De psychiatrie is de verdediger van de betekenis, gekoppeld aan de notie dat hersenen en geest identiek zijn. Psychosen en schizofrenie in de kritieke periode dienen vanuit een objectief hersenperspectief, een psychologisch en een sociaal relationeel perspectief onderzocht en behandeld te blijven.

Dankwoord

Geachte aanwezigen, aan het eind van mijn rede wil ik graag enige woorden van dank uitspreken. Het college van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Gunning-Schepers, beste Louise, dekaan; hooggeleerde Urbanus, beste Niek, emeritus dekaan. Ik dank jullie voor het creëren van een leerstoel voor een *psychiatrische* ziekte. Jullie hebben oog gehad voor het cruciale belang van de beginfase van de ziekte voor onderzoek en behandeling. De keuze voor een ziekte maakt het mogelijk om met middelen van het AMC en De Meren 1) genetisch en pathofysiologisch onderzoek te combineren met 2) onderzoek naar diagnose en behandeling van jonge patiënten in de kritieke periode. Door de academische belangstelling leveren jullie een bijdrage aan het destigmatiseren van een miskende ziekte. Jullie helpen daarmee een groep mensen die lijden, maar daarbij vaak niet hoorbaar of zichtbaar zijn. Hooggeleerde Krol, beste Leendert, jou dank ik voor je niet aflatende steun vanuit de Raad van Bestuur van het AMC.

Hooggeleerde Swaab, beste Dick, als preclinicus met strenge eisen ten aanzien van betrouwbaarheid en validiteit heb je vertrouwen ontwikkeld in de ontdekkingstocht van mij als clinicus in het biologisch domein. Ik dank je daarvoor en zal proberen dat vertrouwen waar te maken.

Geachte leden van de Raad van Bestuur van de Meren, beste Mieke, Leen en Berthold. Ik dank jullie voor jullie steun. Ik hoop op voortzetting van die steun bij de ontwikkeling van een diagnose- en behandel(advies)centrum voor psychosen en schizofrenie in de vroege fase.

Hooggeleerde Gersons, beste Berthold. Ik dank je voor je hart voor de zaak van de psychose en je steun bij patiëntenzorg en onderzoek in de adolescentenkliniek.

Ik hoop de komende vijf jaar verder met je op te trekken en te gaan kijken naar onderzoeksmogelijkheden naar traumatische verwerking van psychose.

Hooggeleerde Van den Brink, beste Wim, hooggeleerde Schippers, beste Gerard. Ook met jullie hoop ik de komende jaren samen te werken. Dat geldt voor onderzoek naar verslaving (cannabis) en psychose en voor het ontwikkelen van interventies bij *double trouble*. Hooggeleerde Schene, beste Aart, er is leven na de 'boedelscheiding'. Wij blijven samenwerken als copromotoren en bij het publiceren over co-morbiditeit (depressie) en rehabilitatie bij schizofrenie.

Zeergeleerde Dingemans, beste Peter, jou wil ik met nadruk bedanken. Vijftien jaar geleden speelde jij bij het Preventiefondsproject als methodoloog dezelfde rol als de klinische epidemiologen van het KEB van het AMC later. Jij was degene die het belang benadrukte van een goede onderzoeksopzet, verantwoorde meetinstrumenten, gedegen gegevensverzameling, adequate analyses en publiceren in internationale tijdschriften. Door je Fullbright-beurs was je een ideale introductie voor onze gemeenschappelijke onderzoeksstage bij de UCLA in Los Angeles. Samen hebben wij als projectleiders aan de wieg gestaan van een succesvol onderzoeksprogramma en daar gaan we in welke vorm dan ook mee door.

Ik dank verder alle onderzoekers die aan de projecten verbonden zijn en zijn geweest. Zij hebben via promoties en publicaties de Amsterdamse projecten nationaal en internationaal op de kaart gezet. Speciaal wil ik noemen Jules Lavalaye, Dorien Nieman, Lieuwe de Haan, Ria Lenoir, Jiska Wolthaus, Marion van Bruggen, Hugo van Engilsdorp Gastelaars en Luuk Wouters.

Ik dank de hooggeleerden Piet Kuiper en Frans de Jonghe voor mijn opleiding tot psychiater. Dank zij hun initiatief werd in 1982 de adolescentenkliniek opgericht. Hun vooruitziende blik heeft de grondslag gelegd voor de samenwerking tussen patiënten, ouders en professie. De hooggeleerde Bets Frijling-Schreuder wil ik ook op deze plek danken voor haar inspanningen. Ze leerde me om via zelfonderzoek per psychoanalyse me in te leven en te proberen te begrijpen wat zich in de ander afspeelt.

Ook wil ik nog eens extra lof toezwaaien aan wijlen Jitse Verhoeff, oud-hoofdinspecteur van de Gezondheidszorg en de Geestelijke Gezondheidszorg. Hij is steeds betrokken gebleven bij schizofrenie. Hij had een voorkeur voor ambulante behandeling in combinatie met preventie en onderzoek. Hij hielp ons een eerste grote subsidie van het Preventiefonds te verwerven. Evenveel dank gaat uit naar Jan van Borssum Waalkes, eveneens oud-hoofdinspecteur, vanwege zijn krachtige onder-

steuning van het onderzoeksvoorstel bij ZON. Dit onderzoek is nu in het vierde jaar (van de zeven). Zijn begeleidingscommissie met als voorzitter Hans Nolet, en als leden Rob Smeets en de hoogleraren Rudi van den Hoofdakker, Willem van Tilburg, Berthold Gersons, Aart Schene en Dick Swaab dank ik voor hun constructieve bijdrage en hun wijsheid.

I want to thank the late professor Michael Goldstein from the UCLA for his scientific inspiration. He stood at the cradle of the first project.

Ik dank de collegae van andere (sub)afdelingen van het AMC die de samenwerking met de psychiatrie zijn aangegaan: de hooggeleerde Rien Vermeulen, de hooggeleerde Bram Ongerboer de Visser, de zeergeleerden Lo Bour en Hans Koelman van de klinische neurofysiologie, de hooggeleerde Erik van Royen en later Jan Booij en de hooggeleerde Bertha van Eck van de afdeling Nucleaire Geneeskunde, de hooggeleerde Ron Wanders van de afdeling moleculaire biologie, de zeergeleerde Frank Baars, neurogeneticus en van het KEB de hooggeleerden Patrick Bossuyt en Jan Tijssen.

Ik zie uit naar de samenwerking met de hooggeleerde Herman van Engeland, de zeergeleerde Patricia Schothorst en Jan Duyckx van de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het UMC. Er bestond reeds een productieve samenwerking met professor René Kahn door het tripartiete onderzoek, samen met de hooggeleerde Rob van den Bosch uit Groningen. De samenwerking met andere geïnteresseerde instituten en personen bij eerste psychosen zal worden voortgezet.

I also want to thank the honourable professor Pat McGorry from Melbourne. Dear Pat, through your early recognition and intervention programme you created optimism around an illness with a gloomy perspective, first in Australia and later in the rest of the world.

Honourable professor Birchwood, dear Max, I hope that we will develop our critical period ideas further. With the honourable professor Hambrecht, dear Martin, I hope that we can find and monitor enough cases in transition to psychosis to explore the peripsychotic phase in Europe in a prospective way, together with prof. Vazquez-Barquero from Spain and prof. Salokangas from Finland.

Van de staf van de adolescentenkliniek wil ik alle medewerkers van alle disciplines in het heden en in het verleden danken voor hun grote inzet. Mijn speciale dank gaat uit naar drie steunpilaren van oudsher: Pim Scholte, André te Winkel en Marijke Krikke. Zij zijn een niet gemakkelijk te helpen gezelschap patiënten met de daarbij behorende frustraties *blijven* motiveren.

Verder wil ik nog het multidisciplinaire team bedanken. Ik noem Wim Jansen en Nico Hofstra, als vertegenwoordigers van de verpleegkundige discipline, voor hun vakmanschap en taai volhouden. Lieuwe de Haan dank ik voor zijn productiviteit en zijn oog voor het publiceren in het Nederlands. Ook Ester Verkooijen wil ik bedanken voor haar snelle, adequate en niet-aflatende secretariële inzet in samenwerking met Simon Bon en Astrid Jongerden. Binnen de MFO AMC/De Meren dank ik het management in de personen van Hans Vermeulen en Judith Meijer; de medewerkers van het SPDC wil ik danken voor de samenwerking bij de crisisopvang van onze patiënten.

Met de leden van Ypsilon, de vereniging van familie van patiënten met schizofrenie heb ik steeds hun streven gedeeld: een optimaal functioneren van de patiënt met schizofrenie. Zij hebben vaak de verantwoordelijkheid voor een zieke op de schouders genomen, waar de overheid die niet nam en neemt. Niet alleen de ziekte, maar alle bedreigde domeinen van functioneren verdienen door de overheid gefinancierde professionele steun en inzet. Ook de samenwerking met de ouders van de jongere patiënten van de stichting 1:100 en de Zonnewijzer met hun rehabilitatieprojecten zal worden voortgezet.

Ten slotte wil ik hen die het dichtst bij me staan bedanken. Moeder, u vertegenwoordigt nu mijn beide ouders. Ik bedank jullie voor het feit dat ik indertijd heb kunnen studeren.

Angelina, jou bedank ik voor de steun en de ruimte die je me steeds biedt. En Mascha en David, jullie bedank ik voor jullie levenslust en jullie aanwezigheid vandaag.

Ik heb gezegd.

Referenties

Andreasen, N.C. (1997) Linking mind and brain in the study of mental illness: a project for a scientific psychopathology. *Science*, 275, 1686-1593.

Arolt, V., e.a. (1996) Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibillity marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurence of the disease. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 564-579.

Assies, J., Lieverse, R., Vreken, P., Wanders, R.J.A., Dingemans, P.M.J.A., Linszen D.H. (2001) Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biological Psychiatry,* 49(6), 510-522.

Birchwood, M., MacMillan, F. (1993) Early intervention in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 17, 374-378.

Bleuler, M., (1972) Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. *Thieme*, Stuttgart.

Bogerts, B. (1999) The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. *European Archives of Psychiatry and Clinicla Neuroscience* 249 (Suppl. 4), 2-13.

Bradbury, T.N., Miller, G.A. (1985) Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychological Bulletin*, 98, 569-94.

Braff, D.L. (1993) Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin,* 19, 233-259.

Braff, D.L. (1999) Connecting the "Dots" of brain dysfunction in schizophrenia: What does the picutre look like? Archives of General Psychiatry, 56(9).

Bustillo, J.R., Lauriello, J., Horan, W.P., Keith, S.J. (2001) The Psychosocial Treatment of Schizophrenia: An Update. *American Journal of Psychiatry,* 158, 163-175.

Canon, T.D., Kaprio, J., Lornquist, J. e.a. (1998) The genetic epidemiology of schizophrenia in Finnish twin cohort. A population-base modelling study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 67-74.

Cardno, A.G., Sham, P.C., Murray, R.M., McGuffin, P. (2001) Twin study of symptom dimensions in psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 179, 39-45.

Churchland, (1988) Matter and consciousness: A Contemporary Introduction to the Philosophy of Mind, revised ed. Cambridge, Mass, MIT Press.

Crow, T.J. (1980) Molucular pathology of schizophrenia: more than one dimension of pathology? *British Medical Journal,* 280, 66-68.

Crow, T.J., MacMillan, J.F., Johnson, A.L., Johnstone, E.C. (1986) A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *British Journal of Psychiatry*, 148, 120-127.

DeLisi, L., e.a. (1997) Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brainstructural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 74(3), 129-140.

Duncan, G.E., Sheitman B.B., Lieberman J.A. (1999) An integrated view of pathofysiological models of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 29, 250-264.

Dwork, A.J. (1997) Postmortem studies of the hippocampal formation in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23(3), 385-402.

Dworkin, R.H., Cornblatt, B.A. (1995) Predicting schizophrenia. *Lancet*, 345(8943), 139-140.

Egan, M.F. e.a. (2001) Effect of COMT val108/158met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, in press.

Erlenmeyer-Kimling, L., Cornblatt, B. (1987) High-risk research in schizophrenia: a summary of what has been learned. *Journal of Psychiatry Research*, 21, 401-411.

Falloon, I.R.H., e.a. (1982) Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia – a controlled study. *New England Journal of Medicine*, 306, 1437-1440.

Faraone, S.V. e.a. (1995) Diagnostic accuracy and linkage analysis: how useful are schizophrenic spectrum phenotypen? *American Journal of Psychiatry,* 152, 1286-1290.

Freedman, R., Coon, H., Myles-Worsley, M., Orr-Urtreger, A., Olincy, A., Davis, A., e.a. (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 587-592.

Frith, C.D. (1992) The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Erlbaum, East Sussex, Unitited Kingdom.

Frith, C., Dolan, R. (1996) The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions. *Brain Research*, 5(1-2), 175-181.

Geddes, J., e.a. (1994) Prediction of outcome following a first episode of schizophrenia: a follow up study of Northwick Park first episode study objects. *British Journal of Psychiatry*, 165, 664-668.

Goldman-Rakic, P.S. (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 6(4), 348-357.

Gottesman, I.I., Shields, J. (1982) Schizophrenia: the epigenetic puzzle. Cambridge: Cambridge University Press, 1982.

Graybiel, A.M. (1997) The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophrenia Bulletin,* 23(3), 459-69.

Haan, L. de, Lavalaye, J., Linszen, D., Dingemans, P.M.A.J., Booij, J. (2000) Subjective experience and striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized on olanzapine or risperidone. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1019-1020.

Hafner, H., Riecher-Rossler, A., Maurer, K., Fatkenheuer, B., Loffler, W. (1992) First onset and early symptomatology of schizophrenia: a chapter of epidemiological and neurobio-

logical research into age and sex differences. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 242, 109-118.

Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Waternaux, C., Oepen, G. (1994) One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1409-1416.

Hemsley, D., Murray, R.M. (2000) Commentary: Psychological and social treatments for schizophrenia: not just old remedies in new bottles. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 145-152.

Ho, B.C., Andreasen, N.C., Flaum, M., Nopoulos, P., Miller, D. (2000) Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 808-15.

Ho, B.C., Andreassen, N. (2001) Long delays in seeking treatment for schizophrenia. *Lancet*, 357, 898-900.

Johnstone, E.C., Crow, T.J., Frith, C.D., Husband, J., Kreel, L. (1976) Cerebral ventricular size and chronic schizophrenia. *Lancet*, 2, 924-926.

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M. (1994) Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1938-1402.

Jones, E.G. (1997) Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 483-501.

Judd, L.L., McAdams, L., Budnick, B., Braff, D.L. (1992) Sensory gating deficit in schizophrenia: New results. *American Journal of Psychiatry*, 149, 488-493.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (1991) Principles of neural science, third edition.

Kendler, K.S., Diehl, S.R.(1993) The genetics of schizophrenia: a current genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 261-285.

Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Ross, D.E., Carpenter, W.T.J. (2001) A seperate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 165-171.

Larsen, T.K., McGlashan, T.H., Johannessen, J.O., Vibe-Hansen, L. (1996) First-episode schizophrenia, II: promorbid patterns by gender. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 257-269.

Lavalaye, J. (2001) SPECT imaging in young patients with schizophrenia. *Proefschrift*, Thesis, University of Amsterdam, ISBN 90-72608-09-7.

Lenior, M.E., Dingemans, P.M.A.J., Linszen, D.H., Haan, L. de, Schene, A.H. (2001) Social functioning and the course of early-onset schizophrenia. Five-year follow-up of a psychosocial intervention. *British Journal of Psychiatry*, 179, 53-58.

Levy, D.L., Holzman, P.S., Matthysse, S., Mendell, N.R. (1994) Eye tracking and schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Bulletin,* 20, 47-62.

Liddle, P. (1987) The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-51.

Lieberman, J.A., Sheitman, B.B., Kinon, B.J. (1997) Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*, 17, 205-229.

Lieberman, J.A., Fenton, W.S. (2000) Delayed Detection of Psychosis: Causes, Consequences, and Effect on Public Health. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1727-1730.

Linszen, D.H., e.a. (1996) Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. *Psychological Medicine*, 26, 333-342.

Linszen, D., Lenior, M., Haan, L. de, Dingemans, P. (1998) Early Intervention, Untreated Psychosis and the Course of Recent Onset Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172 (suppl. 33), 83-88.

Linszen, D., Dingemans, P. Lenior, M. (2001) Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophrenia Research*, in press.

Loebel, A.D., Lieberman, J.A., Alvir, J.M.J., Mayerhoff, D.I., Geisler, S.H., Szymanski, S.R. (1992) Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1183-1188.

McGlashan, T.H., Johannessen, J.O. (1996) Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 201-222.

McGlashan, T., Liszen, D., Titel, *Lancet*, in druk.

McGorry, P.D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S.M., Jackson, H.J. (1996) The Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC): An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin*.

Meehl, P.E. (1962) Schizolaxia, schizotypy, schizophrenia. *America Psychologist*, 17, 827-838.

McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Wright, I., Murray, R.M., Frackowiak, R.S., Frith, C.D. (1996) The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *British Journal of Psychiatry*, 169(2), 148-159.

Mednick, S.A., Parnas, J., Schulsinger, F., Mednick, B. (1987) The Copenhagen High-Risk Project, 1962-1986. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 485-496.

Moldin, S.O. (1997) The maddening hunt for madness genes. *Nature Genetics*, 7, 127-129.

Murray, R.M., Lewis, S.W. (1987) Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal Clinical Research Ed.*, 295(6600), 681-182.

Nieman, D.H., Bour, J.L., Linszen, D.H., Goede, J., Koelman, J.H.T.M., Gersons, B.P.R., Ongerboer de Visser, B.W. (2000) Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology*, 54, 866-871.

Os, J.J. van (1996) (Genetic) epidemiology as a tool to identify risk factors for emergence and presistance of illness in the functional psychosis. *Proefschrift*, IPSER series in Ecological Psychiatry.

Pfefferbaum, A., Walton, T.R., Ford, J.M. (1995) Event-related potentials in the study of psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry,* 52, 559-563.

Philllips, L.J., Allison, Yung, A.R., McGorry, P.D. (2001) Identification of young people at risk of psychosis: validation of the Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intakecriteria. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry,* 34, s164-s170.

Rabinowitz, J., Bromet, E.J., Lavelle, J., Severance, K.J., Zariello, S.L. Rosen, B. (1998) Relationship between type of insurance and care during the early course of psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1392-1397.

Robinson, D., e.a. (1999) Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 241-247.

Sackett, D.L., Haynes, R.B., Guyatt, G.H., Tugwell, P. (1991) Hfdstk. Early diagnosis. In: Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. *Little, Brown and Company ed.*, 153-170.

Seeman, P., Kapur, S. (2000) Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proceedings National Acadamy of Science*, 97, 7673-7675.

Selemon, L.D., Goldman-Rakic, P.S. (2000) The reduced neuropil hypothesis: A circuit based model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47(7), 681-683.

Stavenuiter, B. (2001) Psychosen. *Deel III: de kritieke periode, het perspectief van de ouders.*

Strauss, J.S., Carpenter, W.T. jr., Bartko, J.J. (1974) The diagnosis and understanding of schizophrenia, III speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 61-69.

Susser, E.S., Lin, E.P. (1992) Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-1945. *Archives of General Psychiatry*, 49, 983-988.

Thaker, G.K., Carpenter, W.T. (2001) Advances in schizophrenia. *Nature Medicine*, 6, 667-671.

Torrey, E.F. (1991) A viral-anatomical explanation of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 15-18.

Tsuang, M. (2000) Schizophrenia: Genes and environment. *Biological Psychiatry*, 47, 210-220.

Tsuang, M.T., Stone, W.S., Faraone, S.V. (2001) Genes, environment and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 178, s18-s24.

Van der Does, A.J.W., Dingemans, P.M.A.J., Linszen, D.H., Nugter, M.A., Scholte, W.F. (1996) Symptoms, cognitive and social functioning in recent-onset schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 19(1), 61-71.

Van Os e.a., 1996.

Velakoulis, e.a. (1999) Hippocampal volume in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 133-140.

Vermeulen, M. (2001) *Psychosen: de kritieke periode, het perspectief van de patiënt. Symposium Psychosen. Deel III: de kritieke periode*.

Vogel, F., Motulsky, A.G. (1986) *Human genetics: problems and approaches*. Second edition, Berlin, Springer.

Waddington, J.L., Youssef, H.A., Kinsella, (1995) Sequential corss-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated spychosis in chronic schizophrenia. *Psychol. Med.*, 25, 849-857.

Walker, E., Lewine, R.J. (1990) Prediction of adult-onset schizophrenia form childhood home movies of the patients. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1052-1056.

Walker, E.F., Savoie, T., Davis, D. (1994) Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 441-451.

Weinberger, D.R. (1984) Computed tomography (CT) findings in schizophrenia – speculation on the meaning of it all. *Journal of Psychiatry Research*, 18, 477-490.

Yung, A.R., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., Patton, G.C., Rakkar, A. (1996) Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 115-126.

Zubin, J., Spring, B. (1977) Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, 103-126.