

Saccadeparadigma's en cognitie bij schizofrenie: een overzicht

A. BROERSE, T.J. CRAWFORD, J.A. DEN BOER

ACHTERGROND Schizofreniepatiënten hebben cognitieve stoornissen die met behulp van saccadeparadigma's goed onderzocht kunnen worden. Voor de meeste van deze paradigma's is bekend op welke hersengebieden ze een beroep doen. De saccadeprestatie van schizofreniepatiënten levert daarom informatie over het functioneren van bepaalde hersengebieden, en dus mogelijk ook over hersendisfuncties die ten grondslag liggen aan schizofrenie. Tevens wordt verondersteld dat de recente ontwikkelingen op het gebied van neuroimaging tot meer inzicht kunnen leiden in de pathofysiologie van schizofrenie.

DOEL Dit literatuuronderzoek beschrijft hoe de prestatie van schizofreniepatiënten op vier veelvuldig bestudeerde saccadeparadigma's verschilt van die van gezonde personen. Voor ieder van de paradigma's wordt de kennis over het neurale mechanisme aangevuld met bevindingen uit neuroimagingonderzoek. Tevens worden de afwijkingen van patiënten vertaald in termen van hersendisfuncties. Tot slot wordt kort ingegaan op saccadeafwijkingen bij andere patiëntengroepen.

METHODE De literatuur voor dit overzichtsartikel is geselecteerd aan de hand van een Medlinesearch van 1970 tot 1999.

RESULTATEN Met name de afwijkingen op het antisaccade- en geheugensaccadeparadigma zijn zeer opvallend. In termen van cognitieve functies representeren de afwijkingen op beide paradigma's een disfunctioneel visuospatieel werkgeheugen en een onvermogen om min of meer automatische responsen te onderdrukken. Beide cognitieve defecten kunnen worden teruggevoerd op een disfunctie in de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC).

CONCLUSIE Een DLPFC-defect lijkt een belangrijke rol te spelen in de pathofysiologie van schizofrenie; toekomstig neuroimagingonderzoek zal deze conclusie wellicht nuanceren. Op dit moment is de toegevoegde waarde van neuroimagingonderzoeken helaas nog minimaal als gevolg van de grote methodologische verschillen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 6, 395-404]

TREFWOORDEN cognitie, dorsolaterale prefrontale cortex, saccade, schizofrenie

Schizofrenie is een stoornis die gekarakteriseerd wordt door cognitieve afwijkingen. Deze hebben hun oorsprong in disfunctionele corticale en subcorticale gebieden in het brein. Cognitief onderzoek bestaat meestal uit de afname van traditionele neuropsychologische tests. Recente ontwikkelingen op het gebied van oogbewe-

gingsonderzoek leren ons echter dat de prestatie op saccadeparadigma's eveneens een zeer bruikbare index voor verschillende cognitieve functies oplevert.

Voor het merendeel van de traditionele neuropsychologische tests is nog niet precies bekend op welke hersengebieden hierbij een beroep

wordt gedaan. Voor saccadeparadigma's is dat daarentegen relatief goed in kaart gebracht. Deze kennis is tot stand gekomen aan de hand van dieronderzoek, onderzoek bij patiënten met hersenlaesies, en onderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van transcraniale magnetische stimulatie (TMS). De recente ontwikkelingen op het gebied van neuroimagingonderzoek zullen vermoedelijk resulteren in een waardevolle aanvulling op deze kennis.

In dit artikel wordt de prestatie van schizofreniepatiënten op de volgende vier saccadeparadigma's besproken (figuur 1): 1. het visueel-geleide-saccadeparadigma; 2. het antisaccadeparadigma; 3. het geheugensaccadeparadigma; en 4. het voorspelbare-saccadeparadigma. Deze vier paradigma's meten respectievelijk de volgende cognitieve functies: spatiële aandacht, het vermogen tot onderdrukken van automatische responsen, het visuospatiële werkgeheugen, en het vermogen tot anticipatie. Voor ieder van de paradigma's wordt ingegaan op het neurale mechanisme en de resultaten van neuroimagingonderzoek. In aansluiting hierop worden de implicaties van saccadeafwijkingen voor de pathofysiologie van schizofrenie besproken. Tot slot wordt kort ingegaan op saccadeafwijkingen bij andere (psychiatrische en neurologische) patiëntengroepen.

METHODEN

De informatie in dit artikel is verkregen aan de hand van een literatuuronderzoek in Medline vanaf het jaar 1970 tot 1999. Hierbij werden combinaties van de volgende trefwoorden gebruikt: schizophreni*, saccad*, cogniti*, brain, neural, PET (positron-emissietomografie), fMRI (functional magnetic resonance imaging) en imaging. Voor uitgebreidere informatie over de neurale mechanismen die betrokken zijn bij de uitvoering van verschillende saccadeparadigma's, wordt verwezen naar een eerder gepubliceerd artikel (Broerse e.a. 2001).

HET VISUEEL-GELEIDE-SACCADEPARADIGMA

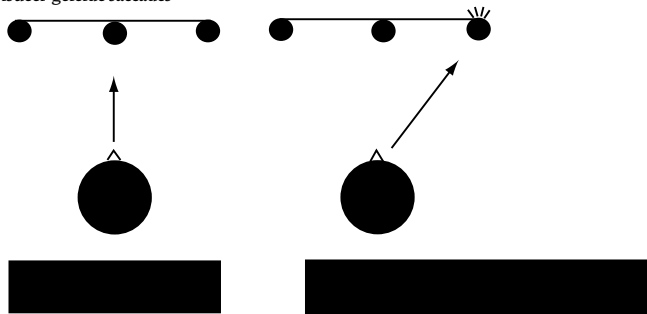
Vele onderzoeken toonden aan dat schizofreniepatiënten geen problemen hebben met de uitvoering van visueel-geleide saccades (Crawford e.a. 1995a, b; Hutton e.a. 1998; Maruff e.a. 1998; Karoumi e.a. 1998; Muller e.a. 1999; Straube e.a. 1999). Onder bepaalde omstandigheden echter maken ze saccades met zeer korte latentietijden, zogenaamde express-saccades (Matsue e.a. 1994; Clementz 1996). Deze express-saccades worden uitgelokt als in het paradigma een korte tijdsperiode wordt ingebouwd tussen het verdwijnen van een fixatiepunt en de verschijning van de visuele stimulus. In dat geval wordt de aandacht even losgekoppeld, en ontstaat er een grotere ontvankelijkheid voor de invloed van externe stimuli. Deze ontvankelijkheid lijkt bij schizofreniepatiënten te zijn verhoogd.

NEUROIMAGINGONDERZOEK NAAR VISUEEL-GELEIDE SACCADES

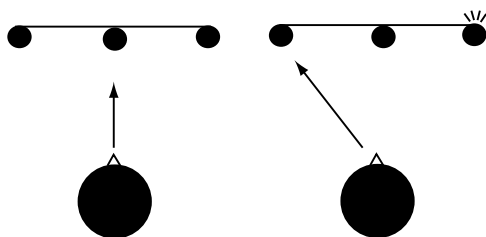
Dieronderzoek en onderzoek bij patiënten met laesies tonen aan dat visueel-geleide saccades totstandkomen via achtereenvolgens het laterale corpus geniculatum (LCG), de visuele cortex (VC), het achterste deel van de pariëtale cortex (aPC) en/of de pariëtale oogvelden (POV), de frontale oogvelden (FOV) en de colliculus superior (CS) (zie Broerse e.a. 2001). Deze gebieden staan in dienst van respectievelijk de visuele waarneming, integratie van visuospatiële informatie, omzetting van visuospatiële informatie naar een motorisch plan voor de uitvoering van een saccade, en aansturing van de oogmotoriek. De snelle express-saccades, hoewel behorend tot de visueel-geleide saccades, komen daarentegen tot stand via een ander traject, namelijk via het LCG, de VC en de CS. Dit traject staat onder remmende invloed van zowel de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) als de FOV. Door deze remmende invloed wordt voorkomen dat sacca-

FIGUUR 1 Saccadeparadigma's

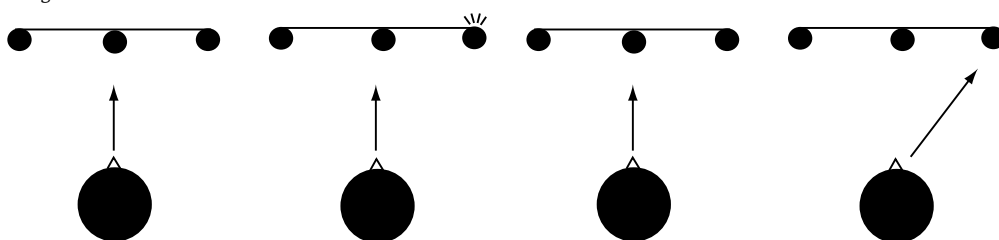
A. Visueel-geleide saccades



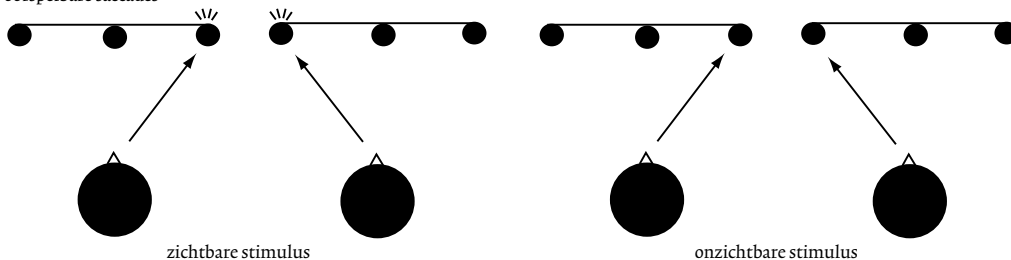
B. Antisaccades



C. Geheugensaccades



D. Voorspelbare saccades



(1A): Er wordt (random) links of rechts van het fixatiepunt een visuele stimulus aangeboden. Hierna moet zo snel en accuraat mogelijk een saccade naar de stimuluslocatie worden gemaakt. (1B): Er wordt (random) links of rechts van het fixatiepunt een visuele stimulus aangeboden. Hierna moet zo snel en accuraat mogelijk een saccade naar de positie in het visuele veld tegenover de stimuluslocatie worden gemaakt; dit betekent dat de reflexsaccade richting stimulus moet worden onderdrukt. (1C): Er wordt (random) links of rechts van het fixatiepunt kort een visuele stimulus aangeboden. De proefpersoon blijft naar het fixatiepunt kijken (de saccadereflex moet dus worden onderdrukt), totdat dit na een bepaalde tijd verdwijnt. Vervolgens dient zo nauwkeurig mogelijk een saccade naar de voormalige stimuluslocatie gemaakt te worden. De uitvoering van de saccade wordt dus voor enige tijd uitgesteld. (1D): Een stimulus verspringt op voorspelbare tijdstippen tussen (twee) vaste locaties. Een variant is het gebruik van een onzichtbare stimulus, waarbij een auditieve cue aangeeft wanneer een saccade ingezet moet worden.

des te pas en te onpas worden ingezet, dus dat het visuele systeem te reactief opereert.

Neuroimagingonderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van positron-emissietomografie (PET) (Fox e.a. 1985; Anderson e.a. 1994; Sweeney e.a. 1996) en functionele MRI (Corbetta e.a. 1998), bevestigen de betrokkenheid van bovenstaande gebieden bij de generatie van visueel-geleide saccades. Er bestaat consensus over de betrokkenheid van de FOV en de VC (Fox e.a. 1985; Anderson e.a. 1994; Sweeney e.a. 1996), en in iets mindere mate de aPC (Anderson e.a. 1994; Sweeney e.a. 1996; Corbetta e.a. 1998). Daarnaast lijkt er een (vooralsnog onbekende) rol weggelegd voor de mediale delen van de frontale cortex (Corbetta e.a. 1998), de temporale cortex (TC) (Sweeney e.a. 1996; Corbetta e.a. 1998) en de supplementaire motorische gebieden (SMG) (Fox e.a. 1985). Tussen de onderzoeken bestaan echter opmerkelijke verschillen in de gerapporteerde hersenactiviteit. Dit is waarschijnlijk het gevolg van verschillen in: 1. de paradigma's; 2. de keuze van de vergelijkingsconditie (rust of fixatie); 3. de keuze van het gebied dat bestudeerd werd.

IMPLICATIES VOOR DE PATHOLOGIE VAN SCHIZOFRENIE

Het verhoogde aantal express-saccades (zoals gevonden onder specifieke paradigmacondities) wijst op een ontremming van de CS die waarschijnlijk het gevolg is van een defect in de DLPFC. De veronderstelling dat express-saccades het gevolg zijn van een frontaal defect, en dus niet van een defect in de CS, wordt ondersteund door de bevinding dat patiënten normaal presteren op een gewoon visueel-geleide-saccadeparadigma. Deze normale prestatie impliceert namelijk een normale visuomotorische integratie op het niveau van de VC, aPC, FOV en CS. Kortom, de prestatie van patiënten op visueel-geleide saccades lijkt te wijzen op frontale (DLPFC-)defecten.

HET ANTISACCADEPARADIGMA

Tallose onderzoeken rapporteren voor schizofreniepatiënten een opmerkelijk hoog percentage inhibitiefouten. Dit percentage varieert van 24% tot 71% (tabel 1). Ten aanzien van de latentietijd, amplitude, duur en snelheid zijn eveneens afwijkingen gevonden (tabel 1). De variatie in de bevindingen is zeer waarschijnlijk het gevolg van verschillen in het gebruikte paradigma en/of de samenstelling van de patiëntenpopulatie. Slechte prestaties hangen bijvoorbeeld samen met de aanwezigheid van negatieve symptomen (traagheid, deficit syndroom), formele denkstoornissen en tardieve dyskinesie (Thaker e.a. 1989; Fukushima e.a. 1990a; Crawford e.a. 1995a; Tien e.a. 1996; Muller e.a. 1999). Daarentegen lijken antipsychotica (Crawford e.a. 1995b; Hutton e.a. 1998; Muller e.a. 1999) en chroniciteit van de ziekte (Crawford e.a. 1995b) niet van invloed.

NEUROIMAGINGONDERZOEK NAAR ANTISACCADES

Dieronderzoek en onderzoek bij patiënten met hersenlaesies laten zien dat antisaccades totstandkomen via achtereenvolgens de inzet van de VC (visuele waarneming); aPC (en/of POV) (integratie van visuospatieel materiaal); DLPFC (omzetting van de stimulusinformatie naar de gespiegelde positie en onderdrukking van de CS, opdat de informatie uit de aPC niet onmiddellijk tot een reflexsaccade leidt); FOV (omzetting van visuospatieel materiaal naar een plan voor de motorische uitvoering van de saccade) en CS (aansturing van de oogspieren) (zie Broerse e.a. 2001).

Neuroimagingonderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van PET (Paus e.a. 1993; O'Driscoll e.a. 1995; Sweeney e.a. 1996; Doricchi e.a. 1997) en fMRI (Muri e.a. 1998), bevestigen de betrokkenheid van deze gebieden. Bovendien demonstreren ze dat daarnaast de SMG (O'Driscoll e.a. 1995; Sweeney e.a. 1996; Doricchi e.a. 1997), de gyrus cinguli anterior (GCa) en de TC een rol spelen (Paus e.a. 1993; Doricchi e.a.

TABEL 1 Antisaccades bij schizofreniepatiënten

Afwijking	Onderzoek*
Toename inhibitiefouten	Thaker e.a. 1989 (35-10); Thaker e.a. 1989 (60-10 ³); Fukushima e.a. 1990a (29-2); Fukushima e.a. 1990b (26-2); Clementz e.a. 1994 (57-21); Fukushima e.a. 1994 (34-4); Sereno & Holzman 1995 (24-6); Crawford e.a. 1995a (52-21); McDowell & Clementz 1997 (71-25); Katsanis e.a. 1997 (64-25); Hutton e.a. 1998 (37-19); Karoumi e.a. 1998 (52-19); Maruff e.a. 1998 (30-5); Muller e.a. 1999 (50-13); Ross e.a. 1998 (53-21)
Toename latentietijd	Thaker e.a. 1989; Fukushima e.a. 1990a, 1994; Tien e.a. 1996; McDowell & Clementz 1997; Hutton e.a. 1998; Maruff e.a. 1998; Karoumi e.a. 1998; Muller e.a. 1999
Afname latentietijd van inhibitiefouten	Fukushima e.a. 1994; Tien e.a. 1996
Afname amplitude	Crawford e.a. 1995a; Hutton e.a. 1998; Maruff e.a. 1998; Karoumi e.a. 1998; Ross e.a. 1998
Afname pieksnelheid	Fukushima e.a. 1990a; Muller e.a. 1999
Afname duur	Fukushima e.a. 1990a

*Achter ieder onderzoek staat tussen haakjes het percentage inhibitiefouten voor respectievelijk schizofreniepatiënten en gezonde controlepersonen; ^a=schizofreniepatiënten met tardieve dyskinesie.

1997). In vergelijking met visueel-geleide saccades zijn de FOV en de aPC tijdens antisaccades zeer actief; de activiteit in de VC en de orbitofrontale cortex (OFC) is daarentegen verlaagd.

IMPLICATIES VOOR DE PATHOLOGIE VAN SCHIZOFRENIE

Gezien het neurale mechanisme van antisaccades moeten de afwijkingen van schizofreniepatiënten verklaard worden vanuit een defect in één (of meerdere) van de bij antisaccades betrokken gebieden. In dit geval zijn dat de VC, aPC, DLPFC, FOV, OFC, SMG, TC, GCa, CS en de thalamus. De beoordeling van de integriteit van ieder van deze gebieden aan de hand van de saccadeprestatie is vrij gecompliceerd. Dit wordt echter vereenvoudigd door onderscheid te maken tussen de verschillende typen afwijkingen (toename van de latentie, inhibitiefouten, enzovoort). Er zijn namelijk in het verleden bevindingen gedaan die rechtstreeks informatie opleveren over bepaalde hersengebieden. Zij maken dus een vertaling mogelijk van de afwijkende prestaties

naar defecten in het brein (zie Broerse e.a. 2001). Zo bleken trage antisaccades te ontstaan na een FOV-defect (Muri e.a. 1991; Rivaud e.a. 1994), terwijl inhibitiefouten het gevolg bleken van een DLPFC-defect (Pierrot-Deseilligny e.a. 1991a). Ook kleine amplitudes zijn geassocieerd met een DLPFC-defect (Funahashi e.a. 1993; Pierrot-Deseilligny e.a. 1993). Met deze bevindingen is het aantal potentieel defecte hersengebieden bij schizofrenie gereduceerd tot de DLPFC en mogelijk ook de FOV, hoewel toekomstig onderzoek moet uitwijzen in hoeverre ook defecten in andere gebieden een rol spelen bij het ontstaan van de afwijkingen.

HET GEHEUGENSACCADEPARADIGMA

Ook op het geheugensaccadeparadigma laten schizofreniepatiënten een beeld zien dat fors afwijkt van gezonde controlepersonen (tabel 2). De saccades hebben kleinere amplitudes en er worden veel inhibitiefouten gemaakt. De saccades verschillen eveneens in latentietijd, pieksnelheid en duur.

TABEL 2 Geheugensaccades bij schizofreniepatiënten

Afwijking	Onderzoek*
Amplitudereductie primaire saccade	Crawford e.a. 1989 (\sim 9) ^a ; Lueck e.a. 1990 (\sim 13) ^a ; Pierrot-Deseilligny e.a. 1991b (\sim 14) ^a ; Crawford e.a. 1995a (27-13) ^b ; Crawford e.a. 1995b (38-38) ^c ; Muri e.a. 1996 (\sim 10); Everling e.a. 1996 (32-19) ^b ; Karoumi e.a. 1998 (14-9) ^f ; Ross e.a. 1998 (24-15) ^c .
Amplitudereductie 'final eye position' ^f	Crawford e.a. 1995a (12-1) ^b ; Crawford e.a. 1995b (23- \sim) ^c ; Muri e.a. 1996 (\sim 9); Everling e.a. 1996 (18-16) ^{b,d}
Toename inhibitiefouten	Crawford e.a. 1989 (\sim 30) ^a ; Lueck e.a. 1990 (\sim 20) ^a ; Fukushima e.a. 1990a (21-4) ^f ; Pierrot-Deseilligny e.a. 1991b (\sim 16) ^a ; Crawford e.a. 1995a (48-17) ^b ; Ross e.a. 1998 (38-15) ^f ; Muller e.a. 1999 ^{b,c}
Toename latentietijd	Fukushima e.a. 1990a; Crawford e.a. 1995a; Everling e.a. 1996; Karoumi e.a. 1998 ^c Muller e.a. 1999 ^{b,c}
Afname pieksnelheid	Fukushima e.a. 1990a ^c
Toename duur	Fukushima e.a. 1990a ^c

* Achter ieder onderzoek staan tussen haakjes de resultaten (in %) voor respectievelijk schizofreniepatiënten en controlepersonen; \sim =niet onderzocht; ^a=ouderen; ^b=medicatievrije patiënten; ^c=schizofreniepatiënten met antipsychoticabehandeling; ^d=ook verticale saccades gemeenten; ^e=positiefout; ^f=positie van het oog na correctiesaccades.

NEUROIMAGINGONDERZOEK NAAR GEHEUGENSACCADES

Dieronderzoek en onderzoek bij patiënten met laesies laten zien dat het neurale mechanisme van geheugensaccades bestaat uit de inzet van achtereenvolgens de VC, aPC (en/of POV), DLPFC, FOV, basale ganglia (BG) en CS (zie Broerse e.a. 2001). Mogelijk spelen ook de supplementaire oogvelden (SOV) een (voorlopig nog onduidelijke) rol. Het neurale mechanisme van geheugensaccades lijkt veel op dat van antisaccades; de rol van de DLPFC is echter een iets andere. De DLPFC is bij geheugensaccades namelijk niet alleen verantwoordelijk voor het onderdrukken van ongewenste reflexsaccades, maar verzorgt ook de opslag van visuospatieel materiaal in het werkgeheugen.

Tweeneuroimaging(PET-)onderzoeken (Anderson e.a. 1994; Sweeney e.a. 1996) bevestigen de betrokkenheid van bovenstaande gebieden. Beide bevestigen de betrokkenheid van de SOV. Ten aanzien van andere gebieden, zoals de

GCa en TC, zijn de bevindingen minder consistent.

IMPLICATIES VOOR DE PATHOLOGIE VAN SCHIZOFRENIE

De kleine amplitudes en het grote aantal inhibitiefouten van schizofreniepatiënten zijn zeer waarschijnlijk het gevolg van een defect in één (of meerdere) van de volgende gebieden: de VC, aPC, DLPFC, FOV, OFC, GCa, TC, BG, CS, insulaire cortex, thalamus en cerebellum. Net als bij antisaccades, wordt de beoordeling van de integriteit van ieder van deze gebieden vereenvoudigd door naar de verschillende typen afwijkingen te kijken. Een interessante onderzoeksbevinding is namelijk dat kleine amplitudes zijn geassocieerd met een defect in de DLPFC (Funahashi e.a. 1993; Pierrot-Deseilligny e.a. 1993). Een DLPFC-defect verklaart ook het hoge aantal inhibitiefouten. Toekomstig onderzoek moet echter uitwijzen in hoeverre ook defecten in andere hersengebieden een rol spelen.

HET VOORSPELBARE- SACCADEPARADIGMA

Voor zowel zichtbare als onzichtbare stimuli zijn bij schizofreniepatiënten geen afwijkingen in de latentietijden gevonden (Hommer e.a. 1991; Clementz e.a. 1994; Crawford e.a. 1995a, b). Er wordt dus op dezelfde wijze anticipatoir gedrag ontwikkeld als bij gezonde personen. Daarentegen zijn de amplitudes van patiënten die antipsychotica gebruiken kleiner dan die van gezonde personen (28-41% reductie) (Hommer e.a. 1991; Crawford e.a. 1995a, b). Echter niet alle onderzoeken bevestigen dit (Clementz e.a. 1994).

NEUROIMAGINGONDERZOEK NAAR VOORSPELBARE SACCADDES

Tot op heden is het hersenmechanisme van voorspelbare saccades nauwelijks bestudeerd. Onderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson, een ziekte waarbij de BG zijn aangedaan, suggereert een belangrijke rol voor dit gebied. Dit wordt bevestigd door onderzoek waaruit bleek dat geneesmiddelen die een effect hebben op de BG, de saccadeprestatie beïnvloeden.

PET-onderzoek suggereert de betrokkenheid van de FOV en SMG, terwijl de APC en DLPFC geen rol lijken te spelen (Fox e.a. 1985; Paus e.a. 1993; Petit e.a. 1993). Vergelijking van deze onderzoeken wordt echter beperkt door de relatief grote paradigmaverschillen.

IMPLICATIES VOOR DE PATHOLOGIE VAN SCHIZOFRENIE

Omdat de kennis van het neurale mechanisme van voorspelbare saccades te gering is, is het onmogelijk om op basis van een normale prestatie bepaalde gebieden uit te sluiten van betrokkenheid bij de pathofysiologie van schizofrenie.

SACCADEAFWIJKINGEN BIJ ANDERE PATIËNTENGROEPEN

De meest opvallende afwijkingen bij schizofrenie zijn de inhibitiefouten (antisaccades en geheugensaccades) en de kleine amplitudes (antisaccades, geheugensaccades en voorspelbare saccades). Beide afwijkingen zijn echter niet specifiek voor schizofrenie. Bij drie andere psychiatrische aandoeningen, namelijk bipolaire stoornissen, depressies en obsessieve compulsieve stoornissen, werd eveneens een verhoogd aantal inhibitiefouten gevonden (Tien e.a. 1992, 1996; Sereno & Holzman 1995; Katsanis e.a. 1997). Bij bipolaire stoornissen lijken de afwijkingen van dezelfde orde als bij schizofrenie, terwijl ze bij depressies en obsessieve compulsieve stoornissen minder ernstig zijn. Voor deze drie aandoeningen is, net als voor schizofrenie, nog (deels) onopgehelderd welke hersengebieden zijn aangedaan. Saccadeonderzoek bij deze patiëntengroepen zal daarom weinig kennis opleveren over de pathofysiologie van schizofrenie.

De prestaties van patiënten met neurologische aandoeningen (Huntington-chorea, de ziekte van Alzheimer, progressieve supranucleaire palsy) bevestigen dat frontale disfuncties ten grondslag liggen aan inhibitiefouten (Fletcher & Sharpe 1986; Lasker e.a. 1987; Pierrot-Deseilligny e.a. 1989). Onderzoeken bij patiënten in de beginfase van de ziekte van Parkinson rapporteren echter geen antisaccadeafwijkingen (Kitagawa e.a. 1994). Dit suggereert dat de BG geen grote rol spelen bij het onderdrukken van reflexsaccades.

CONCLUSIES

Saccadeparadigma's vormen een waardevolle aanvulling op de traditionele methoden voor cognitief onderzoek. Met name visueel-geleide saccades, antisaccades, en geheugensaccades worden in toenemende mate gebruikt voor de bestudering van selectieve neurocognitieve processen. Ten aanzien van de pathofysiologie van schizofrenie leveren deze paradigma's overtuig-

gende aanwijzingen op voor een defect in de DLPFC. Toekomstig onderzoek moet echter uitwijzen in hoeverre de saccadeafwijkingen ook vanuit defecten in andere gebieden, zoals aangedragen door neuroimagingonderzoek, verklaard kunnen worden. Hiervoor zouden dan de OFC, SMG, TC, GCa, insula, thalamus en cerebellum in aanmerking komen.

LITERATUUR

- Anderson, T.J., Jenkins, I.H., Brooks, D.J., e.a. (1994). Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study. *Brain*, 117, 1073-1084.
- Broerse, A., Crawford, T., & den Boer, J.A. (2001). Saccadeparadigma's en cognitie: een overzicht. *Nederlands Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 233-243.
- Clementz, B.A. (1996). The ability to produce express saccades as a function of gap interval among schizophrenia patients. *Experimental Brain Research*, 111, 121-130.
- Clementz, B.A., McDowell, J.E., & Zisook, S. (1994). Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 277-287.
- Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T.E., e.a. (1998). A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron*, 21, 761-773.
- Crawford, T.J., Haeger, B., Kennard, C., e.a. (1995a). Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychological Medicine*, 25, 461-471.
- Crawford, T.J., Haeger, B., Kennard, C., e.a. (1995b). Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychological Medicine*, 25, 473-483.
- Crawford, T.J., Henderson, L., & Kennard, C. (1989). Abnormalities of nonvisually-guided saccades in Parkinson's disease. *Brain*, 112, 1573-1586.
- Doricchi, F., Perani, D., Incochia, C., e.a. (1997). Neural control of fast-regular saccades and antisaccades. An investigation using positron emission tomography. *Experimental Brain Research*, 116, 50-62.
- Everling, S., Krappmann, P., Preuss, S., e.a. (1996). Hypometric primary saccades of schizophrenics in a delayed-response task. *Experimental Brain Research*, 111, 289-295.
- Fletcher, W.A., & Sharpe, J.A. (1986). Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 20, 464-471.
- Fox, P.T., Fox, J.M., Raichle, M.E., e.a. (1985). The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades. A positron emission tomographic study. *Journal of Neurophysiology*, 54, 348-369.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Miyasaka, K., e.a. (1994). Voluntary control of saccadic eye movement in patients with frontal cortical lesions and parkinsonian patients in comparison with that in schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 36, 21-30.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Morita, N., e.a. (1990b). Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 28, 943-958.
- Fukushima, J., Morita, N., Fukushima, K., e.a. (1990a). Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 24, 9-24.
- Funahashi, S., Chafee, M.V., & Goldman-Rakic, P.S. (1993). Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365, 753-756.
- Hommer, D.W., Clem, T., Litman, R., e.a. (1991). Maladaptive anticipatory saccades in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 30, 779-794.
- Hutton, S.B., Crawford, T.J., Puri, B.K., e.a. (1998). Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28, 685-692.
- Karoumi, B., VentreDominey, J., Vighetto, A., e.a. (1998). Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 77, 9-19.
- Katsanis, J., Kortenkamp, S., Iacono, W.G., e.a. (1997). Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 468-472.
- Kitagawa, M., Fukushima, J., & Tashiro, K. (1994). Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease. *Neurology*, 44, 2285-2289.
- Lasker, A.G., Zee, D.S., Hain, T.C., e.a. (1987). Saccades in Huntington's disease. Initiation defects and distractibility. *Neurology*, 37, 364-370.
- Lueck, C.J., Tanyeri, S., Crawford, T.J., e.a. (1990). Antisaccades and remembered saccades in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53, 284-288.
- Maruff, P., Danckert, J., Pantelis, C., e.a. (1998). Saccadic and attentional abnormalities in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28, 1091-1100.
- Matsue, Y., Osakabe, K., Saito, H., e.a. (1994). Smooth pursuit eye movements and express saccades in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 12, 121-130.

- McDowell, J.E., & Clementz, B.A. (1997). The effect of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia. *Studies of diagnostic specificity. Experimental Brain Research*, 115, 333-344.
- Muller, N., Riedel, M., Eggert, T., e.a. (1999). Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part II. Saccadic latency, gain, and fixation suppression errors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, 7-14.
- Muri, R.M., Heid, O., Nirikko, A.C., e.a. (1998). Functional organisation of saccades and antisaccades in the frontal lobe in humans. A study with echo planar functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 65, 374-377.
- Muri, R.M., Hess, C.W., & Meienberg, O. (1991). Transcranial stimulation of the human frontal eye field by magnetic pulses. *Experimental Brain Research*, 86, 219-223.
- Muri, R.M., Vermersch, A.I., Rivaud, S., e.a. (1996). Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *Journal of Neurophysiology*, 76, 2102-2106.
- O'Driscoll, G.A., Alpert, N.M., Matthyse, S.W., e.a. (1995). Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences in the United States*, 92, 925-929.
- Paus, T., Petrides, M., Evans, A.C., e.a. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses. A positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology*, 70, 453-469.
- Petit, L., Orssaud, C., Tzourio, N., e.a. (1993). PET study of voluntary saccadic eye movements in humans. Basal ganglia-thalamo-cortical system and cingulate cortex involvement. *Journal of Neurophysiology*, 69, 1009-1017.
- Pierrot-Deseilligny, C., Israel, I., Berthoz, A., e.a. (1993). Role of the different frontal lobe areas in the control of the horizontal component of memory-guided saccades in man. *Experimental Brain Research*, 95, 166-171.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., e.a. (1991a). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain*, 114, 1473-1485.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., e.a. (1991b). Cortical control of memory-guided saccades in man. *Experimental Brain Research*, 83, 607-617.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Pillon, B., e.a. (1989). Lateral visually-guided saccades in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 112, 471-487.
- Rivaud, S., Muri, R.M., Gaymard, B., e.a. (1994). Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Experimental Brain Research*, 102, 110-120.
- Ross, R.G., Harris, J.G., Olincy, A., e.a. (1998). Familial transmission of two independent saccadic abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 30, 59-70.
- Sereno, A.B., & Holzman, P.S. (1995). Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 37, 394-401.
- Straube, A., Riedel, M., Eggert, T., e.a. (1999). Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part I. Saccadic velocity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 249, 1-6.
- Sweeney, J.A., Mintun, M.A., Kwee, S., e.a. (1996). Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *Journal of Neurophysiology*, 75, 454-468.
- Thaker, G.K., Nguyen, J.A., & Tammimga, C.A. (1989). Increased saccadic distractibility in tardive dyskinesia. Functional evidence for subcortical GABA dysfunction. *Biological Psychiatry*, 25, 49-59.
- Tien, A.Y., Pearlson, G.D., Machlin, S.R., e.a. (1992). Oculomotor performance in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 149, 641-646.
- Tien, A.Y., Ross, D.E., Pearlson, G., e.a. (1996). Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 184, 331-338.

AUTEURS

A. BROERSE is bewegingswetenschapper en psychologe en als assistent in opleiding verbonden aan de afdeling Biologische Psychiatrie van de Rijksuniversiteit Groningen.

T.J. CRAWFORD is verbonden aan de afdeling Psychologie van de Mental Health & Neural Systems Research Unit van de Universiteit van Lancaster, Groot-Brittannië.

J.A. DEN BOER is als hoogleraar biologische psychiatrie verbonden aan de afdeling Psychiatrie van de Rijksuniversiteit Groningen.

Correspondentieadres: A. Broerse, afdeling Biologische Psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

E-mail: a.broerse@acggn.azg.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-7-2000.

SUMMARY

Saccadic paradigms and cognition in schizophrenia: a review – A. Broerse, T.J. Crawford, J.A. den Boer –

BACKGROUND Schizophrenia can be characterized by the presence of various cognitive dysfunctions. These can be easily investigated with saccadic paradigms. For most saccadic paradigms, the brain mechanisms involved are very well known. The saccadic performance of schizophrenic patients therefore, provides information about the function of certain brain areas, and possibly about brain dysfunctions underlying the disease process. Recent developments in neuroimaging research can contribute to this search for schizophrenia brain dysfunctions.

AIMS This literature study describes how the performance of schizophrenics differs from healthy controls on the four most widely used saccadic paradigms. For each of the paradigms new information about the neural mechanisms is added from neuroimaging studies. The saccadic abnormalities of schizophrenic patients are described in terms of brain dysfunctions. Finally, results on saccadic deficits of other patient groups are reported.

METHODS The relevant literature for this review paper was selected by means of a search in Medline from 1970 until 1999.

RESULTS In particular the abnormalities on the antisaccade and memory saccade paradigm are remarkable. In terms of cognitive functions, poor performance on these paradigms reflects deficits in visuospatial working memory and in the inability to suppress more or less automatic responses. Both cognitive deficits can be related to dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC).

CONCLUSIONS A DLPFC defect appears to play an important role in the pathophysiology of schizophrenia. Future neuroimaging studies are likely to refine this conclusion, since they can elaborate on the knowledge of neural mechanisms. As yet, however, the value of this information is restricted because of huge methodological differences between studies.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 6, 395-404]

KEYWORDS cognition, dorsolateral prefrontal cortex, saccade, schizophrenia