

Geheugenstoornissen bij schizofrenie

J. PEUSKENS, M. DE HERT, F. JANSSEN, J. HULSELMANS, M. D'HAENENS,
B.G.C. SABBE

SAMENVATTING De geheugenstoornissen die worden gevonden bij schizofreniepatiënten zijn ernstig en mogelijk relatief meer uitgesproken dan de andere neurocognitieve stoornissen. Ze lijken een centraal kenmerk van het schizofrene syndroom te zijn en verband te houden met de structurele en functionele cerebrale afwijkingen, vooral die ter hoogte van de frontale en temporale gebieden. De geheugenstoornissen betreffen de verschillende aspecten van het geheugen, maar stoornissen in het werkgeheugen zijn, naast afwijkingen in het semantische geheugen, het duidelijkst: herinneren is meer gestoord dan herkennen. Geheugenstoornissen zouden aan de basis liggen van positieve en negatieve symptomatologie en bemoeilijken de psychosociale integratie van schizofreniepatiënten in ernstige mate. Behandeling met klassieke antipsychotica verbetert de geheugenstoornissen niet of weinig; er zou zelfs sprake zijn van een nadelig effect op de geheugenfuncties. Eerste resultaten van klinisch gecontroleerd onderzoek schijnen echter te wijzen op de mogelijkheid om de geheugenafwijkingen bij te sturen met behulp van nieuwe antipsychotica.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 11, 733-738]

TREFWOORDEN kortetermijngeheugen, langetermijngeheugen, schizofrenie, werkgeheugen

Bij schizofreniepatiënten bestaan stoornissen in verschillende aspecten van het neurocognitieve functioneren, zowel in de perceptie, de aandacht, en het geheugen, als in de psychomotorische coördinatie en de executieve functies. Waar Kraepelin en Bleuler neurocognitieve stoornissen reeds in hun eerste beschrijvingen van 'dementia praecox' herkenden als een belangrijk kenmerk, meenden zij dat geheugenfuncties grotendeels als normaal konden worden beschouwd. Cutting (1985) besloot op basis van een overzicht van 208 onderzoeken dat in jonge, acute schizofreniepatiënten de geheugenfuncties globaal intact zijn en dat slechts in oudere, chronische patiënten met ernstige, aanhoudende symptomen de geheugenfuncties afwijkend zijn en de tekorten vergelijkbaar met de tekorten die worden gevonden bij dementieel verval.

Ander en nauwkeuriger onderzoek van de geheugenfunctie vindt echter uitgesproken geheugenstoornissen bij schizofrene patiënten.

Een gedetailleerde exploratie van het geheugen, bij voornamelijk chronische schizofreniepatiënten, wees op belangrijke afwijkingen, zowel wat betreft herinnering als herkenning; de tekorten in de herinnering bleken echter het meest uitgesproken (Calev 1984). McKenna e.a. (1990) spraken voor het eerst van een 'schizofrene amnesie'. Op de Rivermead Behavior Memory test, die geen al te hoge eisen stelt aan de aandacht en motivatie van de proefpersonen, waren de prestaties van 60 schizofreniepatiënten, zowel van chronische patiënten als van acuut psychotische patiënten en van patiënten in remissie, duidelijk slechter dan die van controlepersonen en vergelijkbaar met die van patiënten met matige tot ernstige hersenletsels. Waar de resultaten van schizofreniepatiënten (medicatievrij of medicatiënaïef) bij een brede evaluatie van neuropsychologische functies al lager zijn dan die van een sociodemografisch vergelijkbare controlegroep, blijken de prestaties met betrekking tot verbaal en visueel

geheugen en leren duidelijk meer afwijkend (Saykin e.a. 1991).

Meta-analyse van de gegevens in de literatuur bevestigen deze relatief grotere stoornis in het geheugen (Aleman e.a. 1999). Anderzijds beklemtonen Heinrichs & Zakzanis (1998) op basis van een kwantitatieve analyse van 204 onderzoeken met betrekking tot de neurocognitieve stoornissen in schizofrenie dat, zelfs al suggereren de bevindingen dat stoornissen in de geheugenfuncties meer uitgesproken zijn dan de andere neurocognitieve stoornissen, de geheugenstoornissen gezien moeten worden in het kader van een brede waaier van neurocognitieve afwijkingen die een grote groep van schizofrene patiënten kenmerkt.

Na een korte schets van de huidige opvattingen over de organisatie van het geheugen, wordt een overzicht gegeven van de stoornissen in de geheugenfuncties bij schizofreniepatiënten. De mogelijke effecten van antipsychotische medicatie en het belang van geheugenstoornissen in het kader van schizofrenie worden aangeduid.

ORGANISATIE VAN HET GEHEUGEN

Het geheugenmodel van Atkinson & Shiffrin (1968) onderscheidt drie gebieden: het sensorische geheugen, het kortetermijngeheugen en het langetermijngeheugen. Het sensorische geheugen is verantwoordelijk voor de kortstondige opslag (msec.) van sensorische informatie (bv. auditief, visueel). Het kortetermijngeheugen zorgt voor de kortstondige opslag (sec.) van de informatie. Omdat dit kortetermijngeheugen informatie opslaat die belangrijk is voor het uitvoeren van opdrachten en elementaire verwerkingen mogelijk maakt, wordt het ook wel 'werkgeheugen' genoemd. In het werkgeheugen worden onderscheiden: een fonologische lus die de opslag van verbaal materiaal toelaat met herhalingsprocessen die ervoor zorgen dat de sporen niet uitdoven, een visueel-ruimtelijke lus voor de opslag van visueel materiaal (bv. kleur, vorm)

en ruimtelijke informatie (plaats), en een centraal executief systeem dat zorgdraagt voor de selectie van de strategie, de planning, de coördinatie van informatie uit de omgeving met informatie uit het langetermijngeheugen, voor het richten van de aandacht en voor de controle van de bewuste verwerking van de informatie (Baddely 1986). In het langetermijngeheugen (meer dan minuten) onderscheidt men een declaratief en een procedureel geheugen. Het declaratieve geheugen is verantwoordelijk voor de langetermijnopslag van algemene feitenkennis, betekenis van woorden, kennis betreffende objecten en hun functie en dergelijke (het semantische geheugen), en voor de langetermijnopslag van persoonlijke gebeurtenissen, tijd- of plaatsbepaald (het episodische geheugen). Het procedurele geheugen zorgt voor de langetermijnopslag van aangeleerde perceptuele en motorische vaardigheden en habitueel gedrag. Een analoge verdeling is die in een expliciet geheugen en een impliciet geheugen. Bij het expliciete geheugen wordt bewust beroep gedaan op eerder opgedane informatie (bv. oproep van een woordenlijst met uitdrukkelijke verwijzing naar de studiefase). Het impliciete geheugen wordt gebruikt als een taak gefaciliteerd wordt door een voorafgaande ervaring zonder uitdrukkelijk naar die voorafgaande leerfase te verwijzen (bv. het aanleren van motorische vaardigheden).

AFWIJKINGEN IN DE VERSCHILLENDE GEHEUGENFUNCTIES

In elk van de verschillende geheugenfuncties (sensorische geheugen, kortetermijngeheugen of werkgeheugen, langetermijngeheugen) worden bij schizofreniepatiënten tekorten vastgesteld.

Sensorische geheugen In het onderzoek van Strous e.a. (1995) blijkt het 'echoïsche' geheugen (auditieve informatie, sensorische geheugen) bij schizofreniepatiënten gestoord te zijn. Ook in het 'iconische' geheugen (visuele informatie,

sensorische geheugen) werden afwijkingen gevonden (Neale 1971).

Kortetermijngeheugen Aanvankelijk meenden onderzoekers dat de capaciteit van het kortetermijngeheugen (werkgeheugen) bij schizofreniepatiënten min of meer binnen normale grenzen viel (McKenna e.a. 1990), zij het dat een kleine beperking werd vermeld (Gruzelier e.a. 1988). Ook Goldberg e.a. (1993) toonden aan dat de 'forward digit span' van 24 schizofreniepatiënten niet verschilde van die van hun niet-schizofrene tweelinghelft of van niet-schizofrene tweelingen.

Recent onderzoek toont wél duidelijke stoornissen aan in het werkgeheugen. Waarschijnlijk vormen deze defecten een centraal kenmerk van het schizofrene syndroom. Stirling e.a. (1997) toonden in een heterogene groep van relatief stabiele, chronische schizofreniepatiënten tekorten aan in het verbale werkgeheugen (fonologische lus) aan de hand van de 'backward digit span task': schizofreniepatiënten kunnen minder van de aangeboden cijfers in omgekeerde volgorde herhalen dan hun eerste-graadsverwanten, die op hun beurt minder goed presteren dan niet-psychiatrische controlepersonen.

Bij het evalueren van het visueelruimtelijke systeem presteren schizofreniepatiënten minder adequaat, onafhankelijk van de gebruikte testprocedure (Park & Holzman 1992; Park & McTigue 1997). Deze tekorten in het visueelruimtelijke werkgeheugen bestaan tijdens de acute psychotische fase en – hoewel ze nadien verbeteren – deze defecten normaliseren niet (Parke e.a. 1999).

Bij schizofreniepatiënten bestaan duidelijk tekorten in het functioneren van het centraal executieve geheugen, zoals reeds kan worden vermoed uit onderzoeken met de Tower of London en de Winconsin Card Sorting Test (Keefe 2000).

Stoornissen van het werkgeheugen worden ook gevonden bij niet-psychotische familieleden van schizofreniepatiënten en bij patiënten met

een schizotypische persoonlijkheidsstoornis, terwijl deze defecten niet bestaan bij patiënten met een bipolaire stoornis of patiënten met persoonlijkheidsstoornissen uit cluster B en C (DSM-IV). (Park e.a. 1995; Park & McTigue 1997).

Langetermijngeheugen Bij het onderzoek van het langetermijngeheugen blijkt dat schizofreniepatiënten trager zijn en meer fouten maken bij semantische geheugenopdrachten (Tamlyn e.a. 1992). Schizofreniepatiënten blijken tijdens het coderen in mindere mate de semantische eigenschappen van de woorden te gebruiken (Brébion e.a. 1997). Het episodische langetermijngeheugen is bij schizofreniepatiënten ook gestoord, het defect betreft zowel het geheugen voor meer recente, als voor oudere gebeurtenissen (Calev e.a. 1987; Tamlyn e.a. 1992). Vaak worden bij schizofreniepatiënten hiaten vastgesteld in het geheugen voor feiten en gebeurtenissen uit hun eigen levensloop, in het bijzonder voor herinneringen uit hun vroege volwassenheid (Kopelman e.a. 1990). Het procedurele geheugen blijkt bij schizofreniepatiënten min of meer normaal. Zij voeren de aangeleerde taken minder goed uit, maar de leercurve is vergelijkbaar met die van controlepersonen (Huston & Shakow 1994; McKenna e.a. 1995).

De stoornissen in het langetermijngeheugen zijn gedeeltelijk toe te schrijven aan tekorten in het werkgeheugen bij het coderen en semantisch organiseren van de te bewaren informatie. Omdat vooral de herinnering en het vrij oproepen van de bewaarde informatie gestoord is en de herkenning veel minder, lijkt het erop dat niet zozeer het bewaren op zich van de informatie gestoord is, maar wel de organisatie van de bewaarde informatie en de oproepingsstrategieën (Gur e.a. 2000).

EFFECTEN VAN ANTIPSYCHOTISCHE MEDICATIE

De resultaten van geheugenonderzoek worden waarschijnlijk beïnvloed door de psychotro-

pe medicatie. Anticholinerge medicatie belemmert vooral het leren, omdat zij het coderen van nieuw materiaal bemoeilijkt, terwijl de herinnering niet wordt gestoord. Antidopaminerge producten belemmeren het werkgeheugen, waarschijnlijk vooral door het bezetten van D_1 -receptoren. D_2 -antagonisten (klassieke antipsychotica) hebben een negatief effect op het werkgeheugen en de executieve functies. Interferenties met 5-HT_{1A} -receptoren hebben een wisselend effect op het werkgeheugen, terwijl agonisten van 5-HT_{2A} -receptoren in proefdieren het leren verbeteren. Adrenerge alfa-2-agonisten verbeteren het cognitieve functioneren, onder meer het werkgeheugen (Keefe e.a. 1999).

De nieuwe antipsychotica blokkeren naast D_2 -receptoren onder meer ook 5-HT_{2A} -receptoren. De verwachting dat nieuwe antipsychotica een gunstige invloed zullen hebben op een aantal cognitieve functies, waaronder ook het geheugen, lijkt uit te komen volgens de eerste onderzoeksresultaten (Meltzer & McGurk 1999).

BELANG VAN GEHEUGENSTOORNISSEN BIJ SCHIZOFRENIE

Geheugenstoornissen zouden aan de basis liggen van verschillende aspecten van het schizofrene, psychopathologische spectrum. Diverse onderzoekers (onder wie Goldman-Rakic & Selemon 1997 en Keefe 2000) suggereren zelfs dat geheugenstoornissen, vooral de stoornissen in het werkgeheugen, een centraal kenmerk vormen van schizofrenie.

Structurele afwijkingen ter hoogte van de prefrontale en temporale gebieden en vooral in de hippocampus bij schizofreniepatiënten bleken gecorreleerd met geheugentekorten. Eveneens werden stoornissen in de activering gerapporteerd, ter hoogte van de frontale en temporale gebieden tijdens geheugentaken (Keefe 2000; Gur e.a. 2000).

Defecten in het werkgeheugen kunnen aan de basis liggen van positieve symptomen (wanen en hallucinaties) (Keefe 2000). Door stoornissen in

het werkgeheugen zou de patiënt moeite hebben de door hemzelf voortgebrachte gedachten (-gang) te volgen, met als gevolg dat eigen gedachten aan externe bronnen (hallucinaties en wanen met betrekking tot controle, gedachtebeïnvloeding, gedachte-inbreng) worden toegeschreven (autonoëtische agnosie). Ook negatieve symptomen zouden verklaard kunnen worden door geheugenstoornissen. Patiënten met stoornissen in het (werk)geheugen falen in de psychosociale integratie, omdat de geheugendefecten hen hinderen bij de complexiteit van de sociale interactie en zelfs bij dagelijkse opdrachten; ze zullen zich in sociaal opzicht steeds verder terugtrekken en hun motivatie verliezen.

Geheugenstoornissen zijn reeds teruggevonden bij kinderen met een verhoogd risico op schizofrenie (Erlenmeyer-Kimling e.a. 2000) en bij familieleden van schizofreniepatiënten. Waarschijnlijk bestaan de geheugenstoornissen reeds voor de eerste psychotische decompensatie. In een meta-analyse van Aleman e.a. (1999) werd geen correlatie gevonden tussen de ernst van de geheugenafwijking en de leeftijd, de duur van de aandoening, de ernst van de positieve symptomen, of de gebruikte medicatie. Stoornissen van het verbale werkgeheugen worden geassocieerd met het slechter aanleren van psychosociale vaardigheden; stoornissen in het langetermijngeheugen voorspellen een minder goede sociale participatie, een minder zelfstandig functioneren en het slechter aanleren van sociale vaardigheden (Green e.a. 2000). Bryson e.a. (1998) vonden een significant verband tussen prestaties op verbale geheugentaken en de globale werkprestatie.

BESLUIT

Bij schizofreniepatiënten worden in verschillende onderdelen van het neurocognitieve functioneren stoornissen teruggevonden: zowel in perceptie, aandacht en geheugen als in psychomotorische coördinatie en executieve functies. Neuropsychologisch onderzoek concentreerde zich vooral op afwijkingen in aandacht en execu-

tieve functies; de geheugenfuncties werden grotendeels als normaal beschouwd. Recent onderzoek toont uitgesproken stoornissen in de verschillende onderdelen van het geheugen en deze geheugenstoornissen zouden zelfs relatief belangrijker zijn dan de andere neurocognitieve tekorten en een stabiel en centraal kenmerk uitmaken van het schizofrene syndroom. Nauwkeurig onderzoek van de geheugenstoornissen kan een bijdrage leveren aan het onderzoek van de neuroanatomische en neurofunctionele aspecten, en van het psychopathologische spectrum van schizofrenie. Bovendien blijken stoornissen in het geheugen gevolgen te hebben voor de psychosociale en professionele reïntegratie van schizofreniepatiënten. De bevindingen dat behandeling met nieuwe antipsychotica de geheugenfuncties zou verbeteren, zijn dan ook belangwekkend.

LITERATUUR

- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H. F., e.a. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Atkinson, R.C., & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence & J.T. Spence (Red.), *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol.2) (pp.89-195). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M.J., e.a. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 383-393.
- Bryson, G., Bell, M.D., Kaplan, E., e.a. (1998). The functional consequences of memory impairments on initial work performance in people with schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 610-615.
- Calev, A. (1984). Recall and recognition in chronic nondemented schizophrenics: use of matched tasks. *Journal of Abnormal Psychology*, 93, 172-177.
- Calev, A., Berlin H., & Lerer, B. (1987). Remote and recent memory in long hospitalized chronic schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 22, 72-85.
- Cutting, J. (1985). *The psychology of schizophrenia*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S.A., e.a. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychosis: the New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1416-1422.
- Goldberg, T.E., Torrey, E.F., Gold, J.M., e.a. (1993). Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23, 71-85.
- Goldman-Rakic, P.S., & Selemon, L.D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 437-458.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., e.a. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Gruzelier, J., Seymour, K., Wilson, L., e.a. (1988). Impairment on neuropsychological tests of temporohippocampal and frontohippocampal function and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 45, 623-629.
- Gur, R.C., Moelter, S.T., & Ragland, D. (2000). Learning and memory in schizophrenia. In T. Sharma & P. Harvey (Red.), *Cognition in schizophrenia* (pp. 73-92). Oxford: Oxford University Press.
- Heinrichs, R.W., & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Huston, P.E., & Shakow, D. (1949). Learning capacity in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 105, 881-888.
- Keefe, R.S. (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In T. Sharma & P. Harvey (Red.), *Cognition in schizophrenia* (pp. 16-50). Oxford: Oxford University Press.
- Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O., e.a. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 201-222.
- Kopelman, M.D., Wilson, B.A., & Baddeley, A.D. (1990). *Autobiographical Memory Inventory*. Bury St.Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- McKenna, P.J., Clare, L., & Baddeley A.D. (1995). Schizophrenia. In A.D. Baddeley, B.A. Wilson & F.N. Watts (Red.), *Handbook of Memory Disorder* (pp. 271-293). New York: John Wiley & Sons.
- McKenna, P.J., Tamlyn, D., Lund, C.E., e.a. (1990). Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20, 967-972.
- Meltzer, H.Y., & McGurk, S.R. (1999). The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 233-255.

J. PEUSKENS/M. DE HERT/F. JANSSEN E.A.

- Neale, J.M. (1971). Perceptual span in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 77, 196-204.
- Park, S., & Holzman, P.S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49, 975-981.
- Park, S., Holzman, P.S., & Goldman-Rakic, P.S. (1995). Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 52, 821-828.
- Park, S., & McTigue, K. (1997). Working memory and the syndromes of schizotypal personality. *Schizophrenia Research*, 26, 213-220.
- Park, S., Puschel, J., Sauter, B.H., e.a. (1999). Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biological Psychiatry*, 46, 392-400.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., e.a. (1991) Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-624.
- Stirling, J.D., Hellewell, J.S., & Hewitt, J. (1997). Verbal memory impairment in schizophrenia: no sparing of short-term recall. *Schizophrenia Research*, 25, 85-95.
- Strous, R.D., Cowan, N., Ritter, W., e.a. (1995). Auditory sensory ('echoic') memory dysfunction in schizophrenia. *American Journal Psychiatry*, 152, 1517-1519.
- Tamlyn, D., McKenna, P.J., Mortimer, A.M., e.a. (1992). Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22, 101-115.

AUTEURS

J. PEUSKENS, psychiater, is hoogleraar aan de KU Leuven en is werkzaam bij het Universitair Centrum St. Jozef te Kortenberg (B).

M. DE HERT, psychiater, is werkzaam bij het Universitair Centrum St. Jozef te Kortenberg (B).

F. JANSSEN, psychiater, is werkzaam bij St. Annadael Psychiatrische kliniek te Diest (B).

J. HULSELMANS, psychiater, is werkzaam bij het Algemeen Centrumziekenhuis, Campus Stuyvenberg te Antwerpen (B).

M. D'HAENENS, psychiater, is werkzaam bij het Psychiatrisch Ziekenhuis Caritas te Melle (B).

B.G.C. SABBE, psychiater, is als hoofddocent verbonden aan het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen en als hoogleraar aan de Universiteit Antwerpen en is werkzaam bij het Psychiatrisch Ziekenhuis St. Norbertus te Duffel (B).

Correspondentieadres: prof. dr. J. Peuskens, Universitair Centrum Sint Jozef, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-9-2002.

SUMMARY

Memory disorders in schizophrenia – J. Peuskens, M. De Hert, F. Janssen, J. Hulselmans, M. D'Haenens, B.G.C. Sabbe –

Memory deficits in schizophrenia are important and probably relatively more pronounced than other neurocognitive deficits. They seem to be a central characteristic of the schizophrenic syndrome and seem to be related to structural and functional brain abnormalities, especially in the frontal and temporal regions. Deficits are found in the different memory functions. Impairment of the working memory however is most pronounced, but also problems in semantic memory are evident: recall is more difficult than recognition. Memory impairment may underlie positive and negative symptoms and seriously impede psychosocial integration of schizophrenic patients. Treatment with classical antipsychotics has no or poor therapeutic effect; sometimes even a deleterious effect on memory impairment occurs. The first results of controlled clinical trials however seem to indicate that treatment with novel antipsychotics may have beneficial effects.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 11, 733-738]

KEYWORDS long-term memory, schizophrenia, short-term memory, working memory

Planningsstoornissen bij schizofrenie

Nieuwe grafische onderzoeksmethoden

W. HULSTIJN, B.J.M. JOGEMS-KOSTERMAN, J.J.M. VAN HOOF,
B.G.C. SABBE

SAMENVATTING Veel patiënten met schizofrenie vertonen gedrag dat veroorzaakt wordt door een gebrekkige planning van alledaagse handelingen. De aard van deze stoornis kan onderzocht worden met cognitief-neuropsychologische onderzoeksmethoden, waarin eenvoudige figuren gekopieerd moeten worden waarbij gelijktijdig digitale bewegingsregistratie plaatsvindt. Recente voorbeelden van dit onderzoek worden beschreven. Daaruit komt naar voren dat patiënten met schizofrenie een gebrekkige 'impliciete' planning vertonen. De gebruikte grafische onderzoeksmethoden vormen dus een interessante aanvulling op bestaande tests voor expliciete planning.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 11, 739-745]

TREFWOORDEN executieve vaardigheden, planning, schizofrenie

Het beeld is bekend: De patiënt onderneemt weinig, zit apathisch voor de televisie en ziet er onverzorgd uit. Hij heeft zich niet gewassen, zijn knopen zitten los en hij is vergeten om zijn sokken aan te trekken. Met het eten heeft hij geknoeid en op zijn kamer is het een grote rommel. Alleen met veel aansporing en hulp van anderen kan hij daarin verandering brengen. Hij maakt geen plannen meer en het doel lijkt uit zijn leven verdwenen.

Niet alle patiënten met schizofrenie vertonen echter dit beeld. Het is verbazingwekkend hoeveel variatie bestaat binnen een en hetzelfde ziektebeeld dat met schizofrenie wordt aangeduid (Andreasen 1999). Maar het zijn wel symptomen die men bij ongeveer de helft van de patiënten kan waarnemen. Aan deze symptomen, aan deze beperkingen in het sociaal en maatschappelijk functioneren van de patiënt, liggen ongetwijfeld neurocognitieve stoornissen ten grondslag. Inzicht in deze stoornissen levert methoden om die tekorten te meten en maakt de tekortkomingen van de patiënt begrijpelijk voor de behandelaars, de familie en uiteindelijk misschien voor de patiënt zelf. Bovendien zou de

mate van neurocognitief functioneren het succes van behandeling kunnen voorspellen (Green & Nuechterlein 1999).

De neurocognitieve stoornissen, die aan de hierboven geschetste symptomen ten grondslag liggen, worden gewoonlijk aangeduid met de Engelse term *executive dysfunction*. In dit artikel wordt het onderzoeksgebied betreffende deze executieve vaardigheden kort getypeerd. Tevens wordt een cognitief-psychologische aanpak voorgesteld en wordt een indruk gegeven van recent door ons verricht onderzoek dat gebruikmaakt van een specifieke grafische onderzoeksmethode.

EXECUTIEVE VAARDIGHEDEN

Dat schizofrenie gepaard gaat met stoornissen in de executieve vaardigheden is een oud gegeven. Reeds in 1919 sprak Kraepelin van beperkingen in 'hogere intellectuele vermogens' (Palmer & Heaton 2000). Ook hij bedoelde daarmee dat de uitvoerende macht van het brein was aangetast, dat de cognitieve vermogens om doelgericht gedrag te vertonen en zich aan te passen

aan veranderingen en aan eisen van de omgeving bij schizofrenie tekortschieten (Palmer & Heaton 2000). Het plannen van doelgerichte handelingen, het flexibel inspelen op veranderingen, het controleren van aandacht en het kiezen van een goede taakstrategie horen tot de belangrijkste executieve vaardigheden. Nauw ermee verbonden zijn beperkingen in het werkgeheugen. Men nam altijd aan dat deze functies door de frontale hersengebieden werden gereguleerd, maar het belang van corticale-subcorticale verbindingen wordt tegenwoordig steeds meer erkend (Pantelis e.a. 1997; Palmer & Heaton 2000).

De meest gebruikte neuropsychologische tests (Palmer & Heaton 2000) voor het meten van executieve vaardigheden zijn: de Wisconsin Card Sorting Test (WCST), die meet of men persevereert bij een verandering in een te leren categorie; de Stroop kleur-woord interferentietest, die een indruk geeft van de mate waarin men automatische reacties kan inhiberen; de Tower-taken, zoals de Toren van Hanoi, Londen of Toronto, die het vermogen inschatten om een aantal handelingen in een goede volgorde te plannen; het genereren van woorden uit een bepaalde categorie (*word fluency*, waarbij men een efficiënte strategie moet hanteleren voor het zoeken in het woordgeheugen); en de Trail making test (versie B), waarin men makkelijk moet kunnen wisselen tussen het zoeken van een letter en een getal. Ook wordt de patiënt soms gevraagd om doolhoven te tekenen (het plannen van een optimale route) en om ingewikkelde figuren na te tekenen, zoals de Complex Figure Test (CFT, Rey), waarbij visueel-ruimtelijke planning centraal staat.

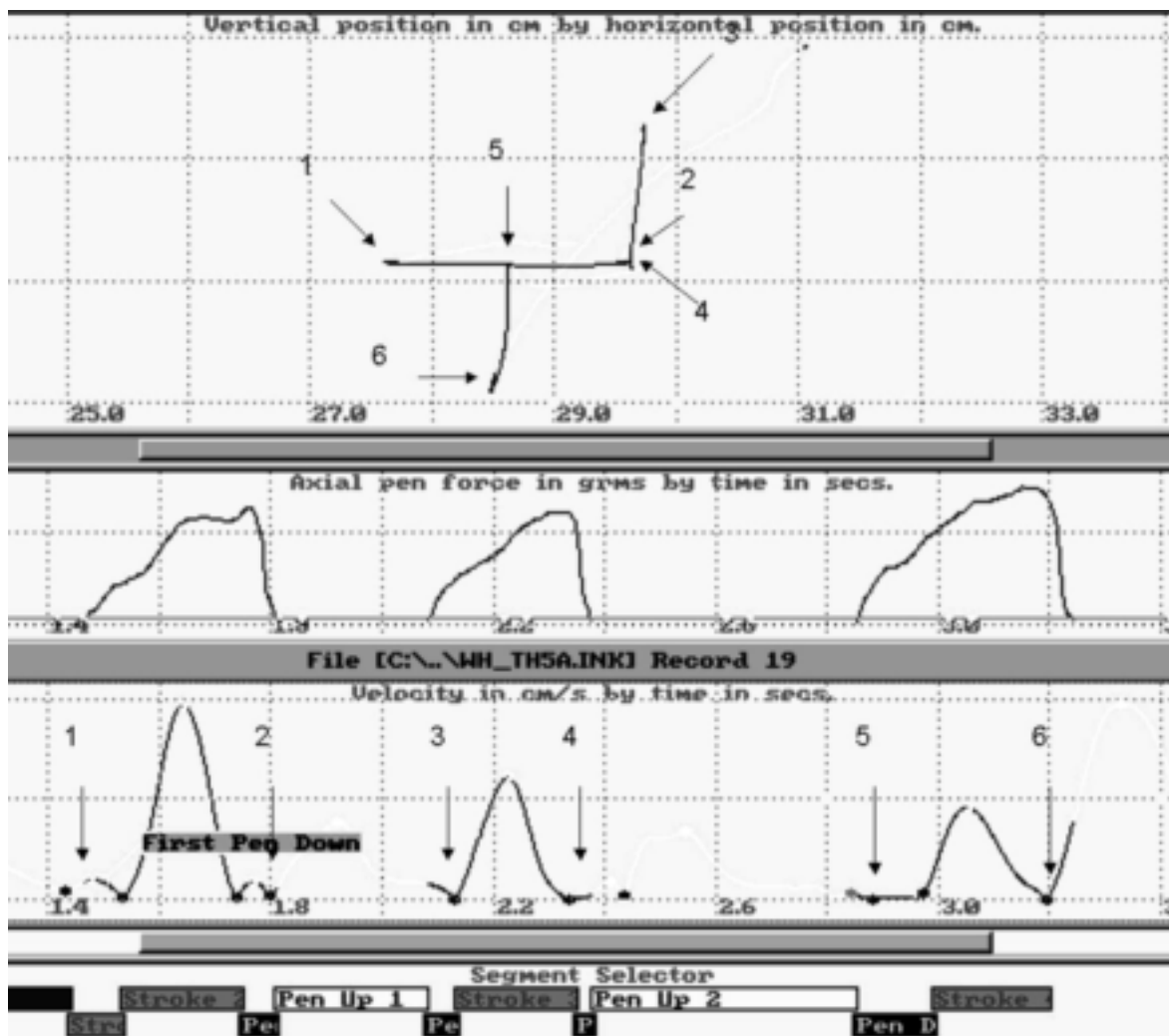
COGNITIEVE NEUROPSYCHOLOGIE

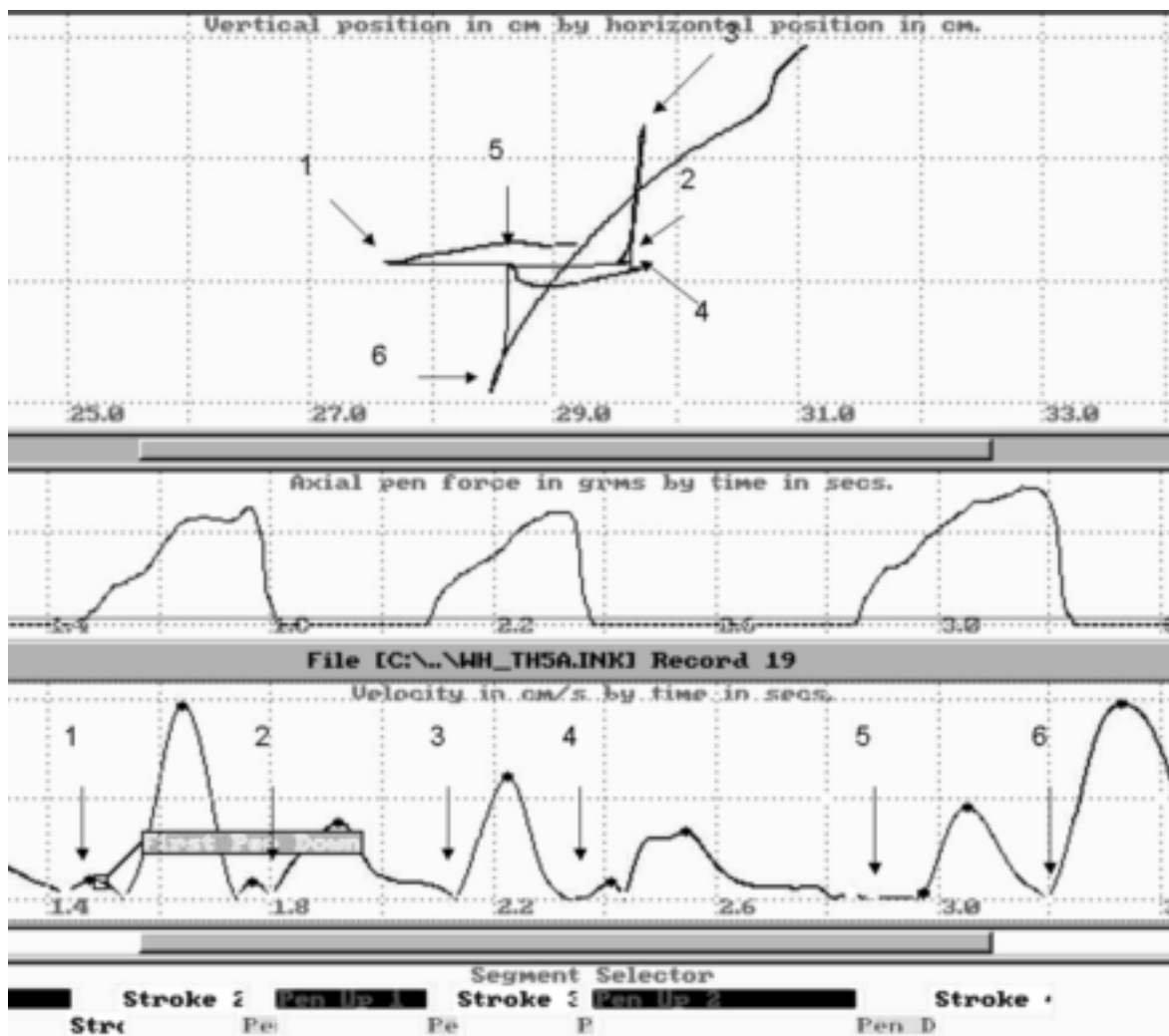
De klassieke neuropsychologische aanpak is minder geschikt voor het onderzoek naar stoornissen in executieve vaardigheden. Neuropsychologische tests zijn ontwikkeld voor het opsporen van specifiek gelokaliseerde hersenbeschadigingen, terwijl de stoornis bij schizofrenie veel meer diffuus is (Frith 1995). Bovendien

meten de hierboven genoemde tests niet één cognitief proces, maar komt hun score tot stand door de samenwerking van meerdere cognitieve processen. Zo doet de meest gebruikte test voor executieve vaardigheden, de WCST, een beroep op conceptformatie, werkgeheugen, cognitieve flexibiliteit en zelfregulatie (Krabbendam 2000). Ons onderzoek, waarvan we in dit artikel een indruk willen geven, is een poging om vanuit een cognitief-psychologische onderzoeksofzet meer inzicht te krijgen in de planningsstoornissen die veel patiënten met schizofrenie vertonen. Bij een test zijn de scores op de complete taak van belang. Gepoogd wordt taken te ontwikkelen waar dit niet het geval is, maar waarin binnen dezelfde taak experimentele variabelen worden gemanipuleerd die zoveel mogelijk één cognitief proces, bijvoorbeeld de planning van een bewegingssequentie, beïnvloeden. Indien zo'n variabele bij patiënten een groter effect heeft dan bij controlepersonen dan kan men stellen dat de patiënten meer problemen ondervinden in het cognitieve proces dat door de variabele beïnvloed wordt.

GRAFISCHE PRODUCTIE

Grafische taken, zoals schrijven en tekenen, bieden uitstekende mogelijkheden voor dit type onderzoek. Al vanaf het begin van de testpsychologie werden de diagnostische mogelijkheden van dit type taken onderkend, zodat er in totaal meer dan twintig neuropsychologische tests bestaan waarin deze zijn opgenomen. Indien grafische taken worden afgenomen op een elektronisch schrijftablet, dat gekoppeld is aan een eenvoudige pc of laptop, dan is een registratie van de penpositie mogelijk met een frequentie van 200 of 400 Hz en een nauwkeurigheid van 0,1 mm, zodat van iedere detailbeweging de duur en de snelheid bepaald kan worden. De pen is een gewone balpen en de gevraagde tekenbewegingen vereisen dus weinig oefening. Figuur 1 geeft een voorbeeld van de mogelijkheden. Met deze apparatuur en de erbij ontwikkelde analysesoftware kan gedrag worden geregistreerd dat vari-

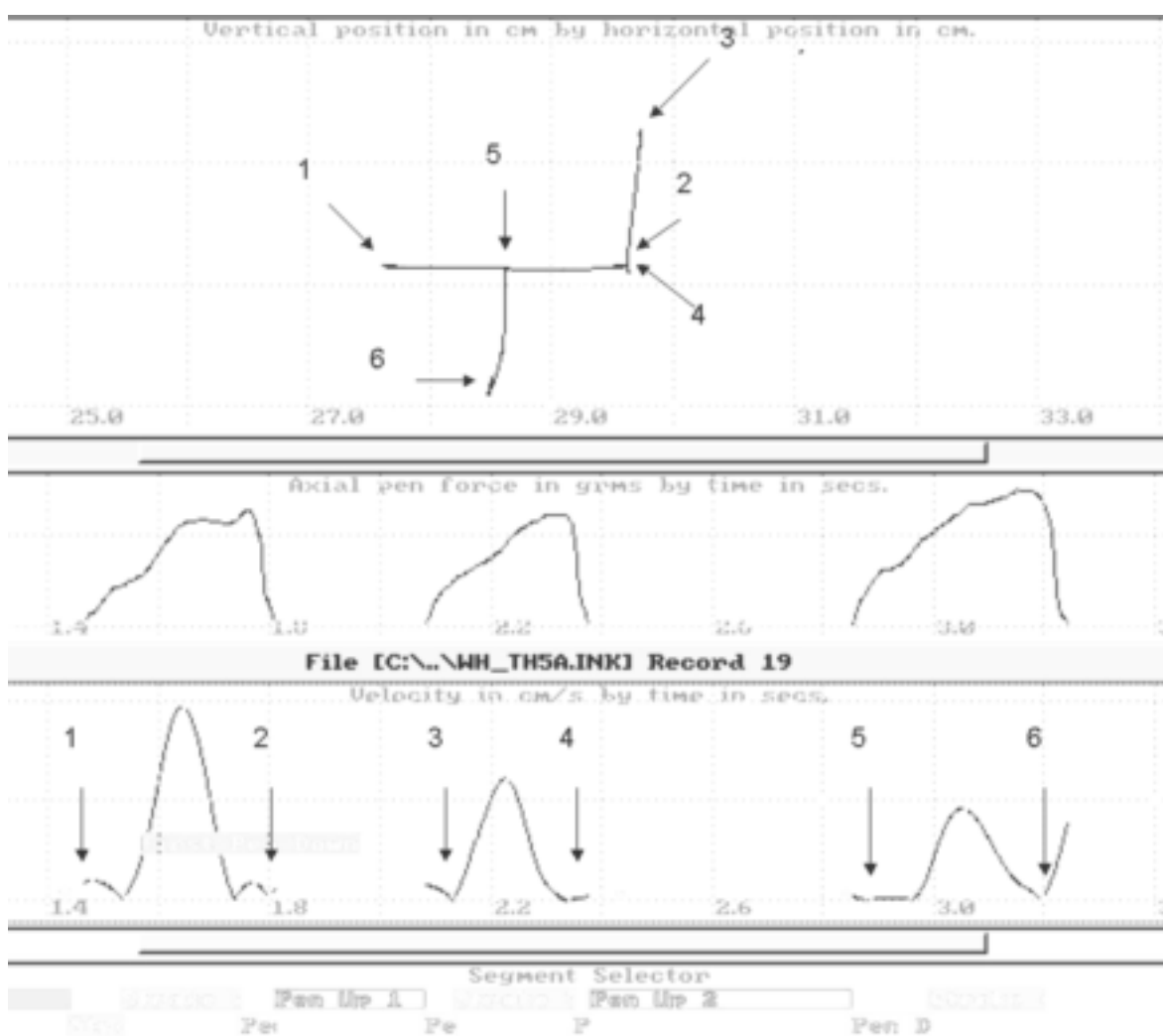




eert van het trekken van een simpel lijntje tot het zetten van een handtekening of het maken van een complexe tekening. De mobiele opstelling vergemakkelijkt de toepassing in de kliniek. In de afgelopen jaren zijn de penbewegingen van meer dan 175 patiënten met schizofrenie geregistreerd (Jogems-Kosterman e.a. 2001; Hulstijn e.a. 2001). In de volgende paragrafen wordt een indruk gegeven van dit type onderzoek.

Kopiëren van complexe figuren Indien iemand wordt gevraagd om een figuurtje te kopiëren, bijvoorbeeld het lijnpatroon uit figuur 1, dan moet op een zo efficiënt mogelijke wijze een volgorde van 3 lijnstukken worden getekend. Het totaal aantal mogelijke sequenties is onverwacht hoog, namelijk 48. Maar ook indien men niet alle 3 'zetten' met alle 48 mogelijkheden van te voren geheel doordenkt, dan nog zal men, voordat men kan beginnen, de eerste haal en de juiste begin-

FIGUUR 1 Penregistratie



Van boven naar beneden zijn afgebeeld: de getekende figuur (in x-y-coördinaten), de pendruk, de bewegingssnelheid en de bewegingssegmenten (als functie van de tijd). De volgorde van de getekende lijnen – aangegeven met de markerings 1 t/m 6 – is enigszins ongebruikelijk, omdat 'de tekenaar' zijn pen niet alleen heeft opgetild tussen markering 4 en 5, maar ook tussen 2 en 3.

richting moeten kiezen uit 6 (3x2) alternatieven. De hoofdletter 'K' bestaat ook uit drie halen, maar de goede volgorde is er in jaren van schrijf-onderwijs ingeslepen en behoeft slechts uit het geheugen te worden opgehaald. Planningsproblemen zullen zich dus verraden in de opstarttijd bij het kopiëren van ongeoefende en onbekende figuurtjes en nog meer als die figuurtjes uit meer halen bestaan.

Het eerste onderzoek met deze methode, bij twintig poliklinisch behandelde patiënten met schizofrenie, toonde inderdaad aan dat deze patiënten planningsproblemen hadden (Jogems-Kosterman e.a. 2001). Opvallend was dat het verschil met de controlepersonen voor het grootste deel veroorzaakt werd door de patiënten met veel negatieve symptomen.

Kopiëren van 'conflicterende' en 'niet-conflicterende' patronen De resultaten van het hiervoor beschreven onderzoek zouden echter, voor een deel, op een andere wijze verklaard kunnen worden. Om te bereiken dat de taak de planning van de gehele sequentie uitlokt, verdween de te kopiëren figuur van het scherm zodra met tekenen werd begonnen. Er was echter de mogelijkheid om tijdens het tekenen de figuur opnieuw te bekijken. De patiënten bleken significant meer en langer van deze mogelijkheid gebruik te maken dan de controlepersonen. Dit duidt op beperkingen in het werkgeheugen, vooral bij patiënten met schizofrenie met negatieve symptomen (Jogems-Kosterman e.a. 2001).

Hoewel een efficiënte planning niet mogelijk is zonder gebruik te maken van het werkgeheugen, is het bij onderzoek naar planningsstoornissen toch van belang om de invloed van dit werkgeheugen zoveel mogelijk uit te sluiten. Dat kan door in de kopieertaak figuurtjes te gebruiken zoals afgebeeld in figuur 1 en het spiegelbeeld daarvan. De spiegelbeeldfiguur vormt een even grote belasting voor het werkgeheugen, maar is veel makkelijker te plannen.

Zoals gezegd zijn er 48 verschillende sequenties voor deze 3-haal-figuurtjes. Uit on-

derzoek van Thomassen & Tibosch (1991) blijkt echter dat men slechts een beperkt aantal volgor-des kiest. De meeste volgordes zijn onhandig. Nauwkeurige registratie van de door gezonde proefpersonen gebruikte sequenties in een groot aantal tekenpatroontjes heeft geleid tot het opstellen van een aantal grafische productieregels. Er blijken *startregels* gehanteerd te worden, zoals 'begin bovenaan', 'begin links' en/of 'begin bij een verticaal element'; *voortgangsregels*, zoals 'teken bij voorkeur naar beneden' en 'teken naar rechts'; alsook *volgorderegels*, zoals 'rijg halen aan-een (voorkom het optillen van de pen)', 'veranker', en 'trek parallelle lijnen onmiddellijk na elkaar' (Thomassen & Tibosch 1991). Deze regels zijn geen harde voorschriften. De meeste mensen zijn zich ook niet expliciet van deze regels bewust, maar 'hanteren ze impliciet'. Waarschijnlijk heeft men geleerd dat het volgen van deze regels tot efficiënt tekengedrag leidt.

Deze regels overlappen of vullen elkaar aan, maar soms creëren ze een conflict. Het figuurtje, afgebeeld in figuur 1, is een voorbeeld daarvan, omdat men niet zowel links als bovenaan kan beginnen. Deze conflicterende figuurtjes blijken ook een langere opstarttijd en een langere 'pen-optiltijd' op te leveren dan hun niet-conflicterend spiegelbeeld (Thomassen & Tibosch 1991; Jogems-Kosterman e.a. 1999).

Hoe gaan patiënten met schizofrenie om met dit planningsprobleem? In het onderzoek daarnaar ziet men twee reactiepatronen (Hulstijn e.a. 2001). Ofwel de patiënten vertonen geen verschil in starttijd en optiltijd, ofwel ze vertonen juist een groter verschil dan de controlepersonen. Er zijn ook twee tegenstrijdige strategieën denkbaar. Geen verschil in starttijd en optiltijd kan ontstaan wanneer men geen alternatieve mogelijkheden overweegt, maar domweg de meest sterke regel volgt. Relatief lange tijden kunnen ontstaan doordat men wel alternatieven onderkent, maar niet snel genoeg kan beslissen. Interessant is dat de twee groepen schizofreniepatiënten die het meest in deze tijden blijken te

verschillen, ook significant blijken te verschillen bij traditionele tests voor executieve functies, zoals de WCST en het genereren van woorden. De dataverwerking van dit onderzoek is echter nog niet voltooid, zodat de hier vermelde resultaten en verklaringen een voorlopig karakter hebben.

Perseveratie bij het kopiëren van een reeks figuurtjes
De WCST geeft een indruk van de vaardigheid waarmee een persoon een nieuwe productieregel kan leren. De in figuur 2 afgebeelde taak is een poging om iemands vermogen om te wisselen te meten met een tekentaak. Eenvoudige 'L'-vormige figuurtjes moeten in het open hokje onder hun voorbeeld nagetekend worden. De oriëntatie van de 'L' moet gelijk zijn aan het voorbeeld erboven. Indien men deze taak uitvoert, merkt men (meestal achteraf) dat men van beginpunt wisselt ergens halverwege de reeks.

In een onderzoek bij 20 patiënten met schizofrenie werd gevonden dat de patiënten later van beginpunt wisselen dan de controlepersonen. De onderste reeks uit figuur 2 leidde niet alleen tot de grootste onderlinge verschillen tussen personen, maar ook tot een gemiddeld omslagpunt dat bij de patiënten significant ($p < 0,05$) later viel dan bij de controlepersonen. Men

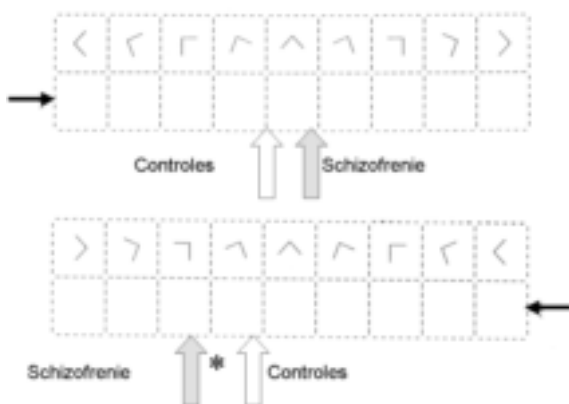
zou kunnen zeggen dat de grotere 'perseveratie' bij de patiënten ontstaat doordat zij pas later ontdekken dat een andere sequentie tot een 'handiger', meer efficiënte grafische productie leidt.

CONCLUSIE

In eerder onderzoek hebben we aangetoond dat het registreren van penbewegingen op een grafisch tablet zeer interessante sensomotorische gegevens kan opleveren, op basis waarvan een 'psychomotorische' vertraging bij depressie kan worden vastgesteld (Sabbe & Hulstijn 2001). De hier gegeven voorbeelden van recent onderzoek illustreren dat grafische taken bovendien een ideale mogelijkheid bieden voor onderzoek naar planningsproblemen bij schizofrene patiënten.

Het plannen van een handeling omvat meerdere processen: strategische doelselectie, perceptueel-motorische integratie, volgordebepaling van deelhandelingen, en dynamisch aanspannen van spieren (Willingham 1998). Meestal gebeuren deze processen onbewust, maar na fouten, of bij inefficiënt bewegen wordt soms op een meer bewuste wijze van opereren overgeschakeld (Willingham 1998). Grafische taken, in tegenstelling tot Tower-taken, doen aanvankelijk geen beroep op een bewust, expliciet planningsproces. Zij vereisen een onbewuste keuze van de volgorde, aangeduid met de term *impliciete planning*. Die keuze is vergelijkbaar met het kiezen van de volgorde van woorden in een zin. Woordvolgorde wordt bepaald door grammatica, maar grammaticale kennis is bij het spreken van de moedertaal meestal niet bewust, niet expliciet (Baddeley 1997). Een optimale bewegingssequentie wordt waarschijnlijk ook bepaald door een grammatica, een *grammar of action* (Rosenbaum 1991). Volgens Danion e.a. (2001) hebben patiënten met schizofrenie geen moeite met het impliciete leerproces waarin een – in hun onderzoek artificiële – grammatica wordt aangeleerd. Ook mag men aannemen dat zij de impliciete grafische productieregels kennen (Jogems-Kosterman e.a. 2001). Maar

FIGUUR 2 Twee reeksen uit een seriële kopieertaak



De horizontale pijlen geven begin en richting aan waarin gekopieerd moest worden, de verticale pijlen tonen per groep de gemiddelde positie waarop van tekenrichting werd gewisseld. In de tweede reeks wisselden de patiënten met schizofrenie significant later (*, $p < 0,05$) dan de controlepersonen.

het bepalen van de meest efficiënte volgorde of het oplossen van conflicten tussen de regels levert schizofreniepatiënten problemen op. Het overschakelen naar andere oplossingen, of naar een meer bewuste wijze van bewegingscontrole kost meer tijd of moeite.

Bij de meeste dagelijkse activiteiten, zoals wassen, aankleden en andere huishoudelijke bezigheden, kan niet volledig op een onbewuste, automatische wijze van bewegingscontrole worden gevaren. Meestal moeten kleine, maar niet onbelangrijke keuzes worden gemaakt. Vaak ook leidt een betere planning tot een meer efficiënte bewegingsinspanning. De in de eerste alinea geschetste patiënt zou op de hier besproken 'impliciete' planningstaken een duidelijke afwijking moeten vertonen. Indien ons onderzoek dat zou kunnen aantonen dan zou het bestaande onderzoek naar executieve vaardigheden, en de verstoringen of defecten daarin, een nieuwe dimensie krijgen.

LITERATUUR

- Andreasen, N.C. (1999). A unitary model of schizophrenia. Bleuler's 'Fragmented Phrene' as schizoencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56, 781-787.
- Baddeley, A. (1997). *Human memory: theory and practice* (herziene druk). Hove, UK: Psychology Press.
- Danion, J.M., Meuleman, T., Kauffmann-Muller, F., e.a. (2001). Intact implicit learning in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 944-948.
- Frith, C.D. (1995). Functional imaging and cognitive abnormalities. *The Lancet*, 346, 615-620.
- Green, M.F., & Nuechterlein, K.H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 25, 309-319.
- Hulstijn, W., Jogems-Kosterman, B.J.M., Wezenberg, E., e.a. (2001). An evaluation of the use of figure-copying tasks in studies of planning deficits in schizophrenia. In R.G.J. Meulenbroek & B. Steenbergen (Red.), *Proceedings of the tenth biennial conference of the International Graphonomics Society* (pp. 46-51). Nijmegen: IGS.
- Jogems-Kosterman, B.J.M., Hulstijn, W., van Hoof, J.J.M., e.a. (1999). Is the planning of action in schizophrenic patients more impaired than in depressed patients? The effects of conflicting graphic production rules. In G. Leedham, M. Leung, V. Sagar e.a. (Red.), *IGS'99: Proceedings of the 9th Biennial Conference of the International Graphonomics Society* (pp. 225-229). Singapore: NTU.
- Jogems-Kosterman, B.J.M., Zitman, F.G., van Hoof, J.J.M., e.a. (2001). Psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, 317-333.
- Krabbendam, L. (2000). *Cognitive functions in schizophrenia*. Proefschrift. Maastricht: Datawyse/University Press Maastricht.
- Palmer, B.W., & Heaton, K. (2000). Executive dysfunction in schizophrenia. In T. Sharma & Ph. Harvey (Red.), *Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies* (pp. 51-72). New York: Oxford University Press.
- Pantelis, C., Barnes, T.R., Nelson, H.E., e.a. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120, 1823-1843.
- Rosenbaum, D.A. (1991). *Human motor control*. San Diego: Academic Press.
- Sabbe, B.G.C., & Hulstijn, W. (2001). Psychomotor disturbances in schizophrenia and depressive disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 14, 597-603.
- Thomassen, A.J.W.M., & Tibosch, H.J.C.M. (1991). A quantitative model of graphic production. In J. Requin & G.E. Stelmach (Red.), *Tutorials in Motor Neuroscience* (pp. 269-281). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Willingham, D.B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological Review*, 105, 558-584.

PLANNINGSSTOORNISSEN BIJ SCHIZOFRENIE

AUTEURS

W. HULSTIJN is hoogleraar cognitieve neuropsychologie, verbonden aan het CAPRI (Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute), Universiteit Antwerpen, en universitair hoofddocent bij het NICI (Nijmegen Institute for Cognition and Information; KUN) te Nijmegen.

B.J.M. JOGEMS-KOSTERMAN is wetenschappelijk medewerkster bij de GGZ Oost-Brabant.

J.J.M. VAN HOOFF is zenuwarts/psychiater en coördinator

wetenschappelijk onderzoek bij de GGZ Oost-Brabant.

B.G.C. SABBE is psychiater en hoogleraar, verbonden aan het CAPRI, Universiteit Antwerpen, en universitair hoofddocent bij het UMC St. Radboud te Nijmegen.

Correspondentieadres: prof. dr. W. Hulstijn, NICI, Postbus 9104, 6500 HE Nijmegen.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-5-2002.

SUMMARY

Planning disorders in schizophrenia. New graphic research methods – W. Hulstijn, B.J.M. Jogems-Kosterman, J.J.M. van Hoof, B.G.C. Sabbe –

Many patients with schizophrenia exhibit behavior that might be caused by a deficit in their planning of daily activities. The nature of this disorder was investigated by cognitive neuropsychological research methods, in which simple figures had to be copied with concomitant accurate digital recording of pen movements. Recent examples of this type of research are described. They demonstrate that patients with schizophrenia show deficient 'implicit' planning. The graphic research methods that were used offer an interesting supplement to existing tests for explicit planning.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 11, 739-745]

KEYWORDS executive functions, planning, schizophrenia