

In-vivo morfologisch hersenonderzoek bij patinten met schizofrenie

door W.F.C Baar, H.E. Hulshoff Pol, R.S. Kahn

Gepubliceerd in 1994, no. 10

Samenvatting

In-vivo morfologisch hersenonderzoek bij patiënten met schizofrenie met computer tomografie- en magnetische resonantie imaging-technieken heeft informatie opgeleverd waaruit blijkt dat schizofrenie waarschijnlijk in de eerste plaats een hersenaandoening is. De meest consistente bevindingen zijn vergrote ventrikels en verkleinde volumes van de mediale- en laterale temporaalkwab. Volumevermindering van de temporale cortex lijkt gerelateerd te zijn aan de ernst van positieve symptomen zoals wanen en hallucinaties. Afwijkingen in de hersenanatomie treden waarschijnlijk reeds op in een vroeg stadium van schizofrenie en zijn dientengevolge mogelijk onafhankelijk van de chroniciteit van de ziekte en van het gebruik van neuroleptica. In dit artikel worden de bevindingen van het in-vivo morfologisch hersenonderzoek gerelateerd aan klinische variabelen zoals symptomatologie, ziekteverloop en behandelingsrespons.

Introductie

De stoornissen in gedrag en cognitie die worden waargenomen bij patiënten met schizofrenie zijn mogelijk gerelateerd aan structurele afwijkingen in de hersenen van deze patiënten. Het is bekend, onder andere uit onderzoek naar de gevolgen van hersenbeschadiging, dat er in de hersenen gebieden onderscheiden kunnen worden die in meer of mindere mate betrokken zijn bij specifieke gedragingen en cognities (Kolb en Whishaw 1990). Beeldverwerkende technieken waarmee relatief eenvoudig *in-vivo* de structuur van de hersenen onderzocht kan worden, zoals computer tomografie (CT) en magnetische resonantie imaging (MRI), hebben de laatste decennia informatie opgeleverd waaruit blijkt dat afwijkingen in de morfologie van de hersenen betrokken zijn bij schizofrenie (Hulshoff Pol e.a. 1994a). Tevens is er recentelijk bij schizofrene patiënten een relatie waargenomen tussen een verminderde omvang van specifieke hersenstructuren en de ernst van de stoornissen in het gedrag (Barta e.a. 1990; Shenton e.a. 1992).

In dit artikel wordt allereerst een toelichting gegeven op de verschillende *in-vivo* beeldverwerkende technieken waarvan gebruik is gemaakt in hersenonderzoek naar schizofrenie. Vervolgens worden bevindingen besproken van studies waarin met CT en MRI *in-vivo* de hersenstructuur van schizofrene patiënten is bestudeerd. Er wordt ingegaan op de relatie tussen structurele hersenafwijkingen, symptomatologie, cognitieve functies en ziekteverloop. Tenslotte wordt de specificiteit en de prognostische waarde van de morfologische bevindingen besproken.

In-vivo beeldverwerkende technieken

Met de pneumoencephalografie werd het in de jaren twintig van deze eeuw mogelijk in-vivo de menselijke hersenen in beeld te brengen. Bij deze techniek werd lumbaal een kleine hoeveelheid lucht geïnjecteerd, waardoor op röntgenfoto's (tweedimensionaal) met name het ventriculaire systeem zichtbaar werd (Haug 1963).

In tegenstelling tot de tweedimensionale projecties van de schedel- röntgenfoto's werd het met de komst van de CT-techniek in de tweede helft van deze eeuw mogelijk de hersenen in een driedimensionale ruimte te visualiseren (Hounsfield 1973). Bij de CT-techniek worden röntgenstralen, telkens onder een andere hoek, door de hersenen gestraald. Straling die niet wordt geabsorbeerd door de tussenliggende weefsels, wordt geregistreerd, waarna met behulp van computeralgoritmen in de driedimensionale ruimte een weergave wordt verkregen van de zeer kleine variaties in de radiografische dichtheid van hersenweefsel. De belangrijkste bijdrage van de CT-techniek aan het morfologisch hersenonderzoek bij schizofrenie is de visualisatie van de met cerebro- spinaalvocht gevulde ruimten in de hersenen, met name de laterale ventrikels.

Bij MRI, beschikbaar sinds het begin van de jaren tachtig, wordt in tegenstelling tot de twee bovenstaande technieken geen röntgenstraling gebruikt. De MRI-techniek is gebaseerd op de eigenschappen van magnetische velden (Andreasen 1989). Een MRI-scan van de hersenen wordt verkregen door een persoon in een homogeen en statisch magnetisch veld (veelal met een veldsterkte van 0.5 tot 1.5 Tesla) te plaatsen en vervolgens de natuurlijk in het menselijk lichaam voorkomende positief geladen nucleï, met name de waterstofprotonen, in de hersenen in een hogere energietoestand te brengen (excitatie) met behulp van specifieke radiofrequenties. Wanneer na het stopzetten van deze radiofrequenties de geëxciteerde protonen terugkeren in hun oorspronkelijke toestand, induceren ze electromagnetische signalen, zogenaamde MRI- signalen. De frequentie en de sterkte van de MRI-signalen worden ondermeer bepaald door eigenschappen van de waterstofprotonen, die variëren in verschillende normale en pathologische weefsels. Met behulp van speciale computeralgoritmen worden de MRI-signalen na registratie getransformeerd tot afbeeldingen van doorsneden van de hersenen. In morfologisch hersenonderzoek worden met name de zogenaamde T1 gewogen MRI-opnamen gebruikt. In tegenstelling tot de met de CT-techniek gemaakte opnamen van de hersenen zijn op deze MRI- opnamen morfologische details van de hersenen duidelijk zichtbaar. Ook is het contrast tussen grijze- en witte stof sterk verbeterd. Het grote voordeel van de MRI-techniek voor het in-vivo hersenonderzoek bij schizofrenie is dan ook het gedetailleerd in beeld brengen van de hersenmorfologie.

Globale structurele hersenafwijkingen

In 1976 werd met CT een vergroting van de cerebrale ventrikels geconstateerd bij chronische schizofrene patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers (Johnstone e.a. 1976). Deze bevinding, die een hypoplasie of atrofie van omliggende hersenstructuren zoals de hippocampus, de parahippocampale gyrus, de nucleus caudatus en de thalamus suggereert, is in overeenstemming met resultaten van eerdere pneumoencephalografische studies (Haug 1963) en is bevestigd door latere CT- (zie voor een overzicht Raz en Raz 1990; Gattaz e.a. 1991) en MRI studies (zie bijvoorbeeld Suddath e.a. 1989; Andreasen e.a. 1990a; Lieberman e.a. 1992). Vergroting van de ventrikels is behalve bij chronische schizofrene patiënten ook bij patiënten waargenomen die voor het eerst schizofrene symptomen vertonen (zogenaamde eerste-episode patiënten) (DeLisi e.a. 1991; Lieberman e.a. 1992). Dit wijst er op dat de gevonden morfologische afwijkingen waarschijnlijk niet het gevolg zijn van de chroniciteit van de ziekte of van het gebruik van neuroleptica. Naast vergrote ventrikels zijn in verschillende CT studies ook vergrote corticale sulci bij schizofrene patiënten gerapporteerd, wat op corticale atrofie zou kunnen wijzen. De vergrote ventrikels en de vergrote corticale sulci lijken het meest prominent aanwezig te zijn bij de meest ernstig zieke schizofrene patiënten (Gattaz e.a. 1991). Hoewel de resultaten van de CT studies de aanwezigheid van structurele hersenafwijkingen

suggesteren, kunnen ze geen uitsluitsel geven over welke hersengebieden in het bijzonder aangedaan zijn. Met MRI is het echter wel mogelijk om specifieke hersengebieden te bestuderen

Lokale structurele hersenafwijkingen

De betrokkenheid van pathologische processen in specifieke hersengebieden bij schizofrenie wordt in de eerste plaats gesuggereerd door klinische data. Met name de temporale- en frontale hersenkwabben en de basale ganglia lijken een belangrijke rol te spelen bij schizofrenie. Zo is bekend dat sommige patiënten met een in de temporaalkwab gelokaliseerde aandoening, zoals temporale epilepsie, symptomen hebben die een overeenkomst vertonen met de 'positieve' symptomen van schizofrenie, zoals hallucinaties en wanen (Flor-Henry 1969). Daarentegen hebben sommige patiënten met een tot de frontale hersenkwabben beperkte aandoening symptomen die lijken op de 'negatieve' symptomen van schizofrenie, zoals affectvervlakking, armoede van de spraak en gebrek aan wilskracht (Mesulam 1986). Van de basale ganglia wordt verondersteld dat deze betrokken zijn bij schizofrenie omdat verschillende delen van de basale ganglia een centrale rol spelen in het dopaminerge systeem, dat betrokken is bij de pathofysiologie van deze ziekte (Davis e.a. 1991).

Temporaalkwab: In-vivo zijn in de temporale hersenkwabben consistent volumereducties gevonden bij schizofrene patiënten vergeleken met gezonde vrijwilligers. Deze afwijkingen zijn zowel mediaal, met inbegrip van de hippocampus, amygdala en parahippocampale gyrus (Suddath e.a. 1989; Suddath e.a. 1990; Jernigan e.a. 1991; Bogerts e.a. 1993; Buchanan e.a. 1993) als (superior) lateraal gevonden (Barta e.a. 1990; Shenton e.a. 1992). Behalve bij chronische schizofrene patiënten zijn temporaal gelokaliseerde afwijkingen in de hersenanatomie ook geconstateerd bij eerste episode schizofrene patiënten (Bogerts e.a. 1990). Dit wijst erop dat de gevonden morfologische afwijkingen in de temporale hersenkwabben onafhankelijk zijn van de chroniciteit van de ziekte en het gebruik van neuroleptica.

Recentelijk zijn de bij schizofrenie gevonden morfologische afwijkingen in de temporaalkwab in verband gebracht met de aanwezigheid- en/of de ernst van de positieve symptomen. Zo bleek een afname in het volume van de linker (anterior) superior laterale temporaalkwab gerelateerd te zijn aan de aanwezigheid van auditieve hallucinaties (Barta e.a. 1990). De mate waarin het volume van de linker- en rechter mesiotemporale (hippocampus en amygdala) structuren was afgenomen vertoonde een positieve correlatie met de ernst van de psychotische symptomen in een andere studie (Bogerts e.a. 1993). Tenslotte werd er een negatieve correlatie gevonden tussen het volume van de linker posterior superior laterale temporale gyrus en de ernst van denkstoornissen (Shenton e.a. 1992). Hoewel fascinerend, zijn deze bevindingen op zich niet verbazingwekkend. Het is namelijk al sinds de vorige eeuw bekend dat de laterale temporale hersengebieden een belangrijke rol spelen bij de perceptie van auditieve prikkels en bij taalverwerking. De bovenstaande onderzoeksresultaten bevestigen wel voor het eerst de reeds door Kraepelin (Kraepelin 1971) geopperde veronderstelling dat de auditieve hallucinaties en de aan spraak gerelateerde stoornissen bij schizofrenie gerelateerd zouden zijn aan temporaal gelokaliseerde structurele hersenafwijkingen.

Frontaalkwab: Tot nu toe zijn er relatief weinig MRI-studies gedaan naar de frontale hersenkwabben. In 1986 werd bij schizofrene patiënten voor het eerst een gereduceerd frontaalvolume gerapporteerd (Andreasen e.a. 1986). Hoewel een volumeafname van de frontale hersenkwabben in verschillende MRI studies is gevonden (DeMyer e.a. 1988; Breier e.a. 1992; Raine e.a. 1992; Buchanan e.a. 1993), werden in andere studies frontaal geen afwijkingen waargenomen (Kelsoe e.a. 1988; Suddath e.a. 1989; Uematsu en Kaiya 1989; Suddath e.a. 1990). Hetzelfde geldt voor de veronderstelde relatie tussen morfologische afwijkingen in de frontale hersengebieden en negatieve symptomen. Een verminderd frontaalvolume was soms wel (Uematsu en Kaiya 1989; Young e.a. 1991) maar soms niet (zie bijvoorbeeld Raine e.a. 1992) gerelateerd aan de aanwezigheid van negatieve symptomen.

Een mogelijke oorzaak voor de inconsistentie in de bevindingen van bovenstaande studies is, naast de verschillen in onderzochte patiëntengroep en gebruikte meetmethoden, de beperking dat in alle studies alleen gekeken werd naar het *totale* (pre)frontale volume, welke bij mensen ongeveer 33% van het totale hersenvolume beslaat. Eventuele morfologische afwijkingen in afzonderlijke, veel kleinere, functionele gebieden in de frontale hersenkwabben, zoals de orbitofrontale- en dorsolaterale prefrontale cortex (Stuss e.a. 1993), verdwijnen hierdoor in de totale variantie van de metingen. Dat er goede aanwijzingen zijn om deze kleinere frontale gebieden te onderzoeken blijkt uit functionele imaging studies. Dergelijke studies hebben gebruikmakend van positron emissie tomografie (PET) en single photon emissie tomografie (SPECT) bij schizofrene patiënten namelijk wel consistent frontaal afwijkingen gevonden. Deze functionele studies wijzen er op dat schizofrene patiënten niet in staat zijn om de frontale hersenkwabben te activeren, tijdens het uitvoeren van taken (Wisconsin Card Sorting Test, Tower of London, Chicago Word Fluency Test) die bij gezonde vrijwilligers leiden tot verhoogde activatie van de frontale hersenkwabben (Weinberger e.a. 1986; Weinberger e.a. 1988; Andreasen e.a. 1992; Siegel e.a. 1993). Deze zogenaamde hypofrontaliteit zou gerelateerd kunnen zijn aan morfologische afwijkingen in de hersenen. In een studie waarin schizofrene patiënten met zowel MRI als SPECT werden onderzocht, bleek de afname in de activiteit van de frontale hersenkwabben samen te hangen met een afname van het volume van de mediale temporale hersengebieden (Weinberger e.a. 1992). Of de bij schizofrene patiënten gevonden functionele afwijkingen in de frontale hersenkwabben verband houden met frontaal of elders in de hersenen gelokaliseerde structurele hersenafwijkingen dient te worden onderzocht met studies waarin zowel de mate van activatie als het volume van subgebieden in de (frontale) cortex wordt gemeten.

Basale ganglia: Slechts enkele MRI studies hebben de basale ganglia in hun onderzoek betrokken. In tegenstelling tot de volumereductie die in temporaalkwab structuren wordt gevonden, wordt bij schizofrene patiënten een volumetoename gerapporteerd in de striatale structuren (Jernigan e.a. 1991; Breier e.a. 1992; Swayze e.a. 1992; Elkashef e.a. 1994). Er zijn aanwijzingen dat deze volumetoename van de basale ganglia mogelijk voor een deel het gevolg zijn van de behandeling met neuroleptica (Chakos e.a. 1993).

Structurele hersenafwijkingen en cognitieve functiestoornissen

Dat hersenafwijkingen bij schizofrenie een rol spelen, blijkt ook uit neuropsychologisch onderzoek (David en Cutting 1993). Onder andere is gebleken dat schizofrene patiënten slechter presteren op tests waarvan is aangetoond dat ze in belangrijke mate de frontale hersenkwabben (Liddle en Morris 1991), de (medio)temporale hersenkwabben (Saykin e.a. 1991), en de basale ganglia (Schwartz e.a. 1992) activeren. Bij sommige schizofrene patiënten lijken deze afwijkende testprestaties gerelateerd te zijn aan vergrote corticale sulci en vergrote ventrikels (Zec en Weinberger 1986). Echter, zoals al eerder opgemerkt, zijn dergelijke globale anatomische maten slechts een indicatie voor de aanwezigheid van afwijkingen in de hersenen. Of er een directe relatie bestaat tussen afwijkende testprestaties en lokale structurele hersenafwijkingen is niet duidelijk. Wat dit betreft zijn de resultaten van in-vivo morfologische studies met MRI naar het verband tussen cognitieve stoornissen en lokale afwijkingen in de hersenmorfologie niet eenduidig. Cognitieve stoornissen bleken soms wel (DeMyer e.a. 1988; DeLisi e.a. 1991; Nestor e.a. 1993; Seidman e.a. 1994) maar soms ook niet (Di Michele e.a. 1992; Raine e.a. 1992) met lokale hersenafwijkingen samen te hangen. Daarnaast zijn de bevindingen van de studies waarin een dergelijk verband wel werd gevonden moeilijk te interpreteren. Zo bleken de afwijkende prestaties van schizofrene patiënten op cognitieve taken, die aspecten van het geheugen en van het functioneren van de frontale cortex evalueren, samen te hangen met afgenomen volumes van zowel de mediotemporale hersenstructuren (DeLisi e.a. 1991; Nestor e.a. 1993) als de dorsolaterale prefrontale cortex (Seidman e.a. 1994). Helaas zijn tot nu toe geen studies gedaan waarin *gelijktijdig* de volumes van verschillende hersengebieden, zoals de temporale- en frontale hersenkwabben, *inclusief* de volumes van de binnen deze gebieden te onderscheiden functionele subgebieden zijn

gemeten. Wellicht dat in de toekomst dergelijke studies meer licht kunnen werpen op het verband tussen afwijkende prestaties op neuropsychologische tests en structurele hersenafwijkingen.

Ziekteverloop en structurele veranderingen in de hersenen

In de meeste in-vivo morfologische studies zijn uitsluitend chronische schizofrene patiënten onderzocht; slechts enkele studies hebben eerste- episode schizofrene patiënten in hun onderzoek betrokken. Hoewel in eerste-episode patiënten vergrote ventrikels zijn geconstateerd, is een afgenomen volume van de hippocampus de enige specifieke morfologische afwijking die in deze patiëntengroep is gevonden (Bogerts e.a. 1990). Dit roept de vraag op of de morfologische afwijkingen in andere hersengebieden die bij schizofrenie voorkomen, zoals die in de frontale hersenkwabben en in de superior temporale gyri, pas in een later stadium van de ziekte optreden, of dat ze niet zijn gedetecteerd in eerste-episode schizofrene patiënten als gevolg van de beperkingen van de gebruikte methodes. Het is daarnaast evenmin duidelijk of de bij schizofrenie gevonden structurele hersenafwijkingen in de loop van de ziekte verergeren of stabiel blijven.

De onderzoeksresultaten van in-vivo morfologische studies waarin bij (chronisch) schizofrene patiënten op verschillende tijdstippen van de ziekte hersenscans zijn gemaakt, wijzen er op dat de globale afwijkingen in de hersenanatomie bij schizofrenie over het algemeen niet progressief zijn (Nasrallah e.a. 1986; Illowsky e.a. 1988; Vita e.a. 1988; Degreef e.a. 1991; Sponheim e.a. 1991; DeLisi e.a. 1992). In deze zogenaamde longitudinale studies werd echter alleen de ventrikelgrootte gemeten (Nasrallah e.a. 1986; Illowsky e.a. 1988; Vita e.a. 1988; Degreef e.a. 1991; Sponheim e.a. 1991), en in één MRI studie (DeLisi e.a. 1992) het totale temporaalkwab-volume ($\pm 25\%$ van het totale hersenvolume). Aangezien ventrikelgrootte en totale temporaalkwab-volume grove maten zijn, kunnen deze studies geen informatie geven of subtiele afwijkingen in de hersenmorfologie aanwezig zijn, laat staan of ze eventueel veranderen in de tijd. Verder moet men voorzichtig zijn bij het interpreteren van de gegevens, gezien de methodologische beperkingen van deze longitudinale studies, waaronder het ontbreken van een controlegroep en relatief korte intervallen tussen de opeenvolgende metingen. Een uitspraak over het al dan niet progressief zijn van de bij schizofrenie gevonden structurele hersenafwijkingen kan derhalve nog niet gedaan worden. Hiervoor zijn studies nodig waarin bij eerste-episode schizofrene patiënten én gematchte gezonde vrijwilligers over een lange periode herhaaldelijk hersenscans gemaakt worden waarbij volumes van specifieke hersengebieden gemeten worden.

Specificiteit van structurele hersenafwijkingen

De structurele hersenafwijkingen die bij schizofrene patiënten zijn gevonden hebben nog geen diagnostische waarde. In het algemeen zijn er op het oog geen afwijkingen zichtbaar op individuele hersenscans van schizofrene patiënten. Afwijkingen in de hersenanatomie komen pas aan het licht wanneer men gekwantificeerde anatomische maten vergelijkt tussen groepen schizofrene patiënten en gezonde vrijwilligers. Ook is nog niet voldoende vastgesteld in hoeverre de morfologische afwijkingen bij schizofrenie specifiek zijn voor deze ziekte. Zo zijn vergrote ventrikels en een volumeafname in de temporaalkwab ook bij patiënten met een affectieve stoornis waargenomen (Andreasen e.a. 1990b; Altshuler e.a. 1991). Echter, in een aantal MRI-studies waarin schizofrene patiënten werden vergeleken met patiënten met een affectieve stoornis bleek het volume van de temporale hersenkwabben (Johnstone e.a. 1989; Rossi e.a. 1991) en de prefrontale hersengebieden (Raine e.a. 1992) bij de patiënten met schizofrenie significant kleiner te zijn. Het lijkt er dus op dat globale hersenafwijkingen niet specifiek zijn voor schizofrenie maar dat lokale structurele hersenafwijkingen dit mogelijk wel zijn.

Relatie structurele afwijkingen en respons op farmacologische behandeling

In 1980 werd gepostuleerd dat schizofrene patiënten met (globale) structurele hersenafwijkingen slechter zouden reageren op medicatie dan patiënten zonder dergelijke afwijkingen (Crow 1980). Ondanks het vele onderzoek dat men naar deze relatie heeft gedaan, is tot op heden niet vastgesteld wat de prognostische waarde is van de bij schizofrenie gevonden afwijkingen in de hersenanatomie. Hoewel in verscheidene studies resultaten in de verwachte richting worden gerapporteerd, blijkt uit een meta-analyse dat er in het algemeen geen relatie bestaat tussen (globale) anatomische hersenafwijkingen, zoals vergrote ventrikels en vergrote corticale sulci, en behandelingsrespons (Friedman e.a. 1992).

Beschouwing

In-vivo morfologische studies hebben informatie opgeleverd die er op wijst dat schizofrenie in de eerste plaats een hersenziekte is. Dergelijk onderzoek toont aan dat schizofrene patiënten als groep in vergelijking met gezonde vrijwilligers consistent vergrote ventrikels en verkleinde volumes van zowel mediale- als laterale temporale hersenstructuren vertonen. Anatomische afwijkingen in de frontale hersenkwabben en basale ganglia bij schizofrenie zijn minder eenduidig gevonden. Verder is gebleken dat een aantal symptomen van schizofrenie zijn gerelateerd aan specifieke hersenafwijkingen. Zo is de ernst van de positieve symptomen, zoals auditieve hallucinaties, wanen en denkstoornissen in verband gebracht met de mate van volumereductie van de linker superior temporaalkwab. Ook lijkt er een verband te bestaan tussen afwijkingen in de hersenanatomie en slechtere prestaties op neuropsychologische tests.

Afwijkingen in de hersenanatomie bij schizofrenie worden reeds waargenomen bij eerste-episode schizofrene patiënten, hetgeen er op wijst dat anatomische afwijkingen onafhankelijk zijn van de chroniciteit van de ziekte en van het gebruik van neuroleptica. Het is nog niet duidelijk of de gevonden afwijkingen in de hersenanatomie bij schizofrene patiënten verergeren naarmate men langer ziek is. De specificiteit en de prognostische waarde van gevonden anatomische afwijkingen bij schizofrenie is evenmin vastgesteld. Er zijn echter wel aanwijzingen dat bij patiënten met schizofrenie het volume van lokale hersengebieden, zoals de temporale hersenkwabben, beduidend sterker is afgenomen dan bij patiënten met een affectieve stoornis.

Uit bovenstaande blijkt dat de resultaten van in-vivo morfologische studies bij schizofrenie niet altijd eenduidig zijn. Belangrijke factoren hiervoor zijn waarschijnlijk de over het algemeen kleine omvang van de onderzochte patiëntensteekproef (lage statistische power) en de beperkingen van de gebruikte meetmethoden. Het in-vivo onderzoek naar de anatomie van de hersenen is echter een relatief jong onderzoeksgebied. Zo is het pas sinds de komst van MRI, tien jaar geleden, mogelijk om afzonderlijke hersengebieden in beeld te brengen. Nieuwe en krachtiger MRI-scanners maken steeds meer gedetailleerde opnamen van de hersenanatomie mogelijk waardoor volumemetingen van (kleine) hersenstructuren zoals de hippocampus steeds nauwkeuriger worden. In combinatie met nieuwe beeldverwerkingstechnieken zoals 3D-reconstructie computer algoritmen (Jernigan e.a. 1990; Hulshoff Pol e.a. 1994b), die een nauwkeurige identificatie en volumebepaling mogelijk maken van specifieke hersengebieden, en door verbeteringen in de definiëring van de patiënten- en controlegroepen (Andreasen en Carpenter 1993; Buchanan en Carpenter 1994), zal in de toekomst de variabiliteit in de resultaten van in-vivo morfologisch onderzoek bij schizofrenie teruggebracht kunnen worden.

Ten einde het inzicht in de etiologie en pathofysiologie van schizofrenie te vergroten is het vanzelfsprekend dat morfologische bevindingen geïntegreerd moeten worden met bevindingen uit in-vivo functioneel-, electrofysiologisch-, farmacologisch-, neuropsychologisch- en neuropathologisch onderzoek. Idealiter zouden deze verschillende onderzoeksmethoden binnen één onderzoek

geïntegreerd moeten worden. Dit zou de gevoeligheid van onderzoek naar de betrokken neuro-anatomische systemen bij schizofrenie sterk vergroten.

Kernpublicaties

(een volledige literatuurlijst is op aanvraag bij de auteurs verkrijgbaar)

Andreasen, N.C., Rezai, K., Alliger, R., Swayze, V.W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., en O'Leary, D.S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry*, 49, 943-958.

DeLisi, L.E., Stritzke, P., Riordan, H., Holan, V., Boccio, A., Kushner, M., McClelland, J., Van Eyl, O., en Anand, A. (1992). The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome. *Biological Psychiatry*, 31, 241-254.

Jernigan, T.L., Zisook, S., Heaton, R.K., Moranville, J.T., Hesselink, J.R., en Braff, D.L. (1991). Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 881-890.

Johnstone, E.C., Owens, D.G., Crow, T.J., Frith, C.D., Alexandropoulos, K., Bydder, G., en Colter, N. (1989). Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 52, 736-741.

Seidman, L.J., Yurgelum-Todd, D., Kremen, W.S., Woods, B.T., Goldstein, J.L., Faraone, S.V., en Tsuang, M.T. (1994). Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35, 235-246.

Shenton, M.E., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Pollak, S.D., LeMay, M., Wible, C.G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D., Coleman, M., en et al. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *New England Journal of Medicine*, 327, 604- 612.

Suddath, R.L., Christison, G.W., Torrey, E.F., Casanova, M.F., en Weinberger, D.R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia [published erratum appears in N Engl J Med 1990 May 31;322(22):1616] [see comments]. *New England Journal of Medicine*, 322, 789-794.

Weinberger, D.R., Berman, K.F., Suddath, R., en Torrey, E.F. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*, 149, 890-897.

Summary: In vivo morphological brain research in schizophrenia

In vivo morphological studies of the brain in schizophrenic patients, using computer tomography and magnetic resonance imaging, have provided information suggesting that schizophrenia is a brain disease. The most consistent findings of these studies are enlarged ventricles and volume reductions in the medial and lateral temporal lobes. Volume reductions of temporal cortex areas have been associated with the severity of positive symptoms such as delusions and hallucinations. Some of the morfological brain abnormalities may already be

present before the onset of schizophrenia, and therefore may be directly related to the pathophysiology of the disease. In this article the relationship between in-vivo morphological findings and clinical variables, such as symptomatology, duration of illness and treatment response, will be discussed.

De auteurs zijn als experimenteel psycholoog, resp. neuropsycholoog, resp. hoogleraar psychiatrie werkzaam bij de divisie Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht. Correspondentieadres eerste auteur: Academisch Ziekenhuis, divisie Psychiatrie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.