

Laat-ontstane schizofrenie: een dementia non-praecox?

Overzicht en aanbevelingen voor de differentiële diagnostiek

C. J. KERSSENS, Y. A. L. PIJNENBURG, S. SCHOUWS, P. EIKELENBOOM,
W. VAN TILBURG

ACHTERGROND Er bestaat een decennialange discussie of de laat-ontstane schizofrenie (LOS) een aparte vorm is van schizofrenie. Een belangrijke vraag is of laat-ontstane schizofrenie een neurodegeneratieve etiologie heeft en progressief van aard is.

DOEL Inzicht krijgen in de klinische aspecten, etiologische factoren en beloopkenmerken van LOS. Tevens aanbevelingen doen voor de praktijk ter verbetering van de diagnostiek en de differentiëring van dementie.

METHODE Met behulp van Medline en de Cochrane databases werd gezocht op de trefwoorden '(very) late-onset schizophrenia' en 'paraphrenia', gecombineerd met 'course', 'outcome', 'cognition', 'decline', 'white matter hyperintensities', 'MRI' en 'neuropsychological', 'postmortem' en 'cerebrospinal fluid'. De onderzochte publicatieperiode was 1960-november 2004.

RESULTATEN Klinische parameters en functioneel/structureel hersenonderzoek vertonen zowel verschillen als overeenkomsten met de vroege vorm van schizofrenie ('early-onset', EOS). Bij de 'very-late-onset schizophrenia-like psychosis' (VLOS) bestaat geen duidelijkheid over het beloop en blijken de klinische verschillen ten opzichte van de vroege vorm nog meer uitgesproken. In hoeverre neurodegeneratieve factoren een rol spelen is onbekend.

CONCLUSIE Onduidelijk blijft of (V)LOS een van EOS neurobiologisch te onderscheiden ziektebeeld is, gezien de onduidelijkheid over de etiologische en fysiopathologische factoren. In hoeverre de (V)LOS een dementia non-praecox is, is niet aangetoond. Het is van groot belang om de klinische diagnose LOS zo goed mogelijk te onderbouwen en te blijven evalueren.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)9, 717-727]

TREFWOORDEN beloop, dementie, differentiële diagnostiek, laat-ontstane schizofrenie, neurodegeneratie

Toen Kraepelin in 1893 de term *dementia praecox* introduceerde, refereerde hij met de term *dementia* naar een verslechtering in het functionele en intellectuele functioneren en met de term *praecox* naar het vroege ontstaan van schizofrenie. Later introduceerde hij de term *parafrenie* om een subgroep van psychosen met relatief gespaarde per-

soonlijkheid, wil en affect aan te duiden. Deze term werd echter gedefinieerd op grond van fenomenologie en niet op grond van leeftijdsgrenzen. Na Kraepelin hebben verschillende psychiaters gepoogd bij ouderen verschillende leeftijdsgebonden subgroepen van schizofrenie te onderscheiden en te definiëren, zoals Spätschizofrenie (Bleuler) en

late paraphrenia (Roth) (Riecher-Rossler e.a. 1997). De late parafrenie omvatte echter ook de op late leeftijd ontstane waanstoornissen. Door het inconsistente gebruik van terminologie en wisselende inclusiecriteria en leeftijdsafkappunten is het onderzoek van de afgelopen eeuw lastig te interpreteren (Howard e.a. 2000). Ook vertonen de diverse onderzoeken aanzienlijke methodologische tekortkomingen (Riecher-Rossler e.a. 1997). Het al dan niet geïncludeerd zijn van de laat-ontstane schizofrenie (*late-onset schizofrenia*; LOS) als aparte subgroep in de verschillende versies van de DSM weerspiegelt de onduidelijke of controversiële positie die LOS in de loop van de afgelopen eeuw heeft ingenomen en nu nog steeds inneemt.

Een internationale groep onderzoekers heeft in 1999 een eerste aanzet gegeven tot het bundelen van de onderzoeksresultaten tot op dat moment en een voorstel gedaan voor een eenduidige definitie teneinde de positie van LOS te verduidelijken en onderzoek te stimuleren (Howard e.a. 2000).

Een belangrijke vraag is of LOS in tegenstelling tot de vroege vorm een neurodegeneratieve etiologie heeft en daarmee samenhangend of de stoornis progressief van aard is. Vooral de differentiatie diagnose met de frontotemporale dementie kan moeilijk zijn. Hierbij wordt het beloop vaak gezien als de gouden standaard.

De nadruk in dit overzichtsartikel ligt op de vraag of LOS kan worden beschouwd als een 'dementia non-*praecox*'. Hierbij wordt met 'dementia' niet zozeer verwezen naar een klinisch syndroom zoals bedoeld in de DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) en de CBO-richtlijn (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2005), maar naar een mogelijke neurodegeneratieve etiologie en daarmee samenhangend een eventueel progressief verslechterend beeld. De definitie van het veelgebruikte begrip 'neurodegeneratief' blijkt niet eenvoudig te vinden. In het algemeen verwijst het naar hersenziekten waarbij het klinische beeld gekoppeld wordt aan neuropathologische bevindingen, zoals neuronenvlies en gliosis in specifieke hersengebieden, die niet het

gevolg zijn van trauma, infecties of infarcten. Recent is er een tendens om neurodegeneratieve stoornissen te definiëren op een moleculair niveau (Przedborski e.a. 2003). Intraneuronale inclusie en neerslagen van abnormale eiwitten als gevolg van stoornissen in het eiwitmetabolisme worden verondersteld een rol te spelen. Afwijkingen van eiwitten als β -amyloïd, α -synucleïne en gehyperfosforyleerd tau zouden bij meer dan 90% van de degeneratieve dementieën een rol spelen (Cummings 2003). Daarnaast zouden neurodegeneratieve aandoeningen een progressief karakter hebben als gevolg van neuronenvlies (Przedborski e.a. 2003). Met behulp van gegevens uit de internationale literatuur zal een beeld worden geschetst van de state of the art van LOS en zullen aanbevelingen voor de diagnostiek in de klinische praktijk gegeven worden.

METHODE

Voor dit overzichtsartikel is gebruikgemaakt van Medline en van de Cochrane database, waarbij gezocht is met de trefwoorden '(very) late-onset schizofrenia' en 'paraphrenia', gecombineerd met 'course', 'outcome', 'cognition', 'decline', 'white matter hyperintensities', 'MRI' en 'neuropsychological', 'post-mortem' en 'cerebrospinal fluid'; met als publicatieperiode 1960 - november 2004. Daarnaast werden referenties uit verkregen relevante artikelen opgezocht. De aldus verkregen 157 artikelen bestonden uit empirische/oorspronkelijke stukken, overzichtsartikelen en meningen. Hiervan waren 96 relevant voor het doel van het overzichtsartikel. Een selectie werd gemaakt op aanwezigheid van controlegroepen, of vergelijking met vroeg-ontstane schizofrenie (*early onset schizofrenia*; EOS). Uiteindelijk zijn 47 artikelen gebruikt. Ter wille van de leesbaarheid wordt soms verwezen naar een overzichtsartikel. Tevens is gebruikgemaakt van de boeken *Late onset schizofrenia* (Howard e.a. 1999), *Alzheimer en andere vormen van dementie* (Jonker e.a. 2001) en de *Richtlijn diagnostiek en medamenteuze behandeling van dementie* (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2005).

RESULTATEN

Definitie Schizofrenie wordt in het algemeen beschouwd als een verzamelnaam voor een heterogene groep van waarschijnlijk gerelateerde stoornissen. Hoewel er grote overeenkomsten zijn in het klinische beeld tussen de verschillende leeftijdsgroepen heeft men juist op grond van de verschillen in de afgelopen eeuw toch steeds gemeend een leeftijdsonderscheid te moeten maken. In een internationale consensusbijeenkomst vond men dat er voldoende argumenten waren om 2 leeftijdsgebonden subgroepen te onderscheiden, namelijk de LOS, gedefinieerd als een vorm optredend tussen het 40ste en 60ste levensjaar en de 'zeer laat-ontstane schizofrenieachtige psychose' (*very late-onset schizophrenia-like psychosis*; VLOS), optredend na het 60ste jaar (Howard e.a. 2000). Sommige vooraanstaande auteurs vinden dat überhaupt niet gesproken mag worden van 'schizofrenie bij ouderen', omdat door verschil in fenomenologie en door het late ontstaan een andere etiologie en pathofysiologie waarschijnlijk zijn (Andreasen 1999).

Epidemiologie Bij 15 - 23% van de klinisch opgenomen patiënten zou de schizofrenie na het 40ste levensjaar optreden, bij slechts 3 - 4% na het 60ste levensjaar (Harris & Jeste 1988). Prevalentiecijfers in de bevolking zijn er amper. Schattingen lopen uiteen van 0,1 - 0,6% bij personen > 60 jaar (Castle & Murray 1993).

Diagnose De diagnose LOS wordt net als bij de vroeg-ontstane schizofrenie (EOS) gesteld op basis van de klinische symptomatologie. In de DSM-IV is er geen aparte categorie voor de-laat ontstane variant, hoewel er wordt beschreven dat er leeftijdsgebonden verschillen kunnen zijn in klinische presentatie (American Psychiatric Association 1994).

In de klinische differentiële diagnose staan onder meer de waanstoornis en dementieën, zoals ziekte van Alzheimer, Lewy-lichaampjesdementie, vasculaire dementie en frontotemporale dementie

(FTD) (Jonker e.a. 2001). Met behulp van aanvullend onderzoek en mede op grond van het beloop kan men vaak tot een differentiatie komen (zie tabel 1). Vooral de differentiëring van FTD kan moeilijk zijn. FTD presenteert zich meer met gedragsstoornissen dan met cognitieve achteruitgang en kan een vrij langzaam beloop hebben (Gregory e.a. 1998; Stone e.a. 2003).

Klinisch beeld van LOS vergeleken met dat van vroeg-ontstane schizofrenie Hoewel er uit de vele fenomenologische beschrijvingen en onderzoeken een opvallende overeenkomst lijkt te zijn met de vroege variant, lijken er bij LOS vaker visuele, tactiele en olfactorische hallucinaties op te treden, evenals achtervolgings- en partitiewaanden (waan dat vaste structuren permeabel zijn). Formele denkstoornissen, affectieve afvlakking en negatieve symptomen zouden juist minder vaak optreden, stemmingsontregelingen juist vaker. De prognose zou gunstiger zijn. Na het 60ste levensjaar zijn formele denkstoornissen en negatieve symptomatologie zeldzaam (Castle & Murray 1997; Hafner 1998; Howard e.a. 1993; Sato e.a. 2004; Schultz e.a. 2000)

Risicofactoren In vergelijking met EOS is er bij zowel LOS als VLOS een sterke overrepresentatie van vrouwen (Howard e.a. 2000). Castle e.a. (1998) vonden 3 incidentiepieken voor vrouwen (22, 37 en 62 jaar) in tegenstelling tot 2 pieken bij mannen (21 en 39 jaar).

In een aantal gevallen lijkt het premorbide sociaal functioneren bij (v)LOS opvallend goed in vergelijking met de vroege vorm (Castle e.a. 1997; Hafner e.a. 1998; Jeste e.a. 1997), hoewel er ook patiënten zijn die juist premorbide schizoïde of paranoïde trekken hebben (Wynn Owen & Castle 1999). Sensorische deprivatie (in het bijzonder doofheid en sociaal isolement) speelt mogelijk een rol bij vooral VLOS (Howard e.a. 2000). Ten aanzien van de doofheid is niet uitgesloten dat LOS-patiënten minder geneigd zijn hulp te zoeken voor hun sensorische beperking; dit in tegenstelling tot de ouderen zonder schizofrenie, aangezien deze

TABEL 1	De kenmerken van schizofrenie en van diverse dementievormen		
	EOS	LOS	VLOS
geslacht	-	V > M	V > M
positieve symptomen	+	+	+
formele denkstoornis	+	+/-	zz
hallucinaties	+	+//+	++
negatieve symptomen	++	+	zz
psychose in de familieanamnese	+	+	-
NPO-afwijkingen	executieve functies, geheugen	executieve functies, geheugen	executieve functies, geheugen
MRI-afwijkingen	VBR ↑, temporale atrofie	VBR ↑, temporale atrofie	VBR ↑, temporale atrofie, wittestofafwijkingen?
SPECT-afwijkingen	frontale en/of temporale hypoperfusie	frontale en/of temporale hypoperfusie	frontale en/of temporale hypoperfusie
eeg	ongestoord?	ongestoord?	ongestoord? mogelijk lichte vertraging
lp (tau/amyloid bèta)	tau normaal, amyloid-bèta onbekend	tau en amyloid-bèta onbekend	tau en amyloid-bèta onbekend
PA-onderzoek	geen degeneratieve afwijkingen?	geen degeneratieve afwijkingen?	tau-positieve tangles limbische cortex?

EOS = vroeg-ontstane schizofrenie; (V)LOS = (zeer) laat-ontstane schizofrenie; FTD = frontotemporale dementie; AD = ziekte van Alzheimer; LBD = lewy-lichaampjesdementie; VaD = vasculaire dementie; VBR = ventricle-brain ratio; WMH = white matter hyperintensities; NPO = neuropsychologisch onderzoek; LP = lumbaalpunctie; PA = pathologisch-anatomisch onderzoek; zz = zeer zelden.

laatst net zo vaak ongecorrigeerde gehoorsproblemen bleken te hebben als de eerste groep (Prager & Jeste 1993). Brodaty vond geen verschil betreffende gehoorsproblemen tussen LOS-patiënten en controlepersonen (Brodaty e.a. 1999).

Neuropsychologie Het neuropsychologische profiel van patiënten met schizofrenie kenmerkt zich door een bepaalde mate van algehele cognitieve verslechtering. Er zijn stoornissen van de executieve functies, taal, geheugen, aandacht en visuospatiële vaardigheden (Heinrichs & Zakzanis 1998). Algemeen wordt aangenomen dat de achteruitgang niet progressief is (Almeida 1999). Het cognitieve profiel van LOS komt overeen met dat van EOS, maar de stoornissen zijn minder ernstig (Jeste e.a. 1997; Sachdev, Brodaty, Rose e.a. 1999). Het neuropsychologische profiel vertoont overeenkomsten en verschillen met dat van FTD.

FTD wordt gekenmerkt door executieve functiestoornissen in het begin van de ziekte, gevolgd door stoornissen van taal en geheugen, terwijl schizofrenie wordt gekenmerkt door geheugenstoornissen en executieve stoornissen bij een globaal verslechterd profiel (Gregory e.a. 1998). Het profiel van LOS onderscheidt zich van dat van de ziekte van Alzheimer, in het bijzonder doordat het leervermogen wordt gespaard (Almeida e.a. 1999).

In hoeverre sociale vaardigheden, zoals het herkennen en interpreteren van emoties en bedoelingen van anderen gestoord zijn bij LOS is onbekend (Mazza e.a. 2003). Onderzoekstesten die gebaseerd zijn op deze theorie ('*theory of mind*') worden ontwikkeld, maar nog niet toegepast bij LOS.

Pathofysiologie De precieze etiologie en pathofysiologie van schizofrenie is onbekend.

FTD	AD	LBD	VaD
V = M	V > M	V = M	M > V
+/-	+/-	+/-	+/-
+/-	+/-	+/-	+/-
+/-	+/-	+	+/-
+	+/-	+/-	+
-	-	-	-
executieve functies, taal, geheugen	executieve functies, geheugen, oriëntatie, taal, praxis, visuospatiële functies	executieve functies, aandacht, visuospatiële functies	afhankelijk van locatie: executieve functies (mentale flexibiliteit), traagheid
VBR ↑, frontale en/of temporale atrofie	corticale atrofie, hippocampusatrofie	corticale atrofie, WMH	WMH, infarcten
frontale en/of temporale hypoperfusie	parieto-temporale hypoperfusie	pariëtale hypoperfusie?	patchy hypoperfusie
tot in gevorderd stadium normaal tot licht afwijkend	vertraging, minder reactief	relatief vroeg vertraagd, focale intermitterende activiteit temporaal	vertraging, focale afwijkingen
tau normaal-verhoogd, amyloïd-β normaal-verlaagd	tau verhoogd, amyloïd-β verlaagd	tau normaal-verhoogd, amyloïd-β verlaagd	tau normaal-verhoogd, amyloïd-β normaal-verlaagd
tau +/-, ubiquitine +/-	tau, amyloïd-β	Lewy-lichaampjes, amyloïde plaques	infarcering

Een overzicht van de verschillende neuropathologische theorieën bij schizofrenie is recent beschreven (De Haan & Bakker 2004). Oestrogene onttrekking wordt wel geopperd een rol te spelen bij LOS (Seeman 1999).

In onderzoek van LOS-patiënten ouder dan 45 wordt net als bij EOS-patiënten bij 10 - 15% een positieve familieanamnese gevonden (Jeste e.a. 1997), wat wijst op een genetische component. Familiaire factoren lijken bij VLOS minder van belang dan bij EOS (Castle e.a. 1997; Howard e.a. 1997).

Jeste e.a. (1997) opperen als verklaring van het verschil in beginleeftijd de differentiële betrokkenheid van de verschillende cortico-striato-pallido-thalamische circuits bij schizofrenie. Zij gaan niet in op de vraag welke etiologische factoren deze verschillen zouden verklaren en of er sprake is van progressie. Andreasen, die niet gelooft in een laat

ontstaan bij schizofrenie, vermoedt dat neurodegeneratieve processen een etiologische rol spelen bij de late psychosen (Andreasen 1999). Ondanks vele speculaties blijven etiologie en pathofysiologie van (V)LOS vooralsnog onduidelijk.

Neuroimaging Onderzoek naar de afwijkingen die ten grondslag liggen aan LOS laat net als bij EOS op de CT- en MRI-scans niet-specifieke, structurele veranderingen zien, zoals een vergrote ventrikel-brain-ratio (VBR) en een vergroot 3de ventrikelvolume. Ook lijken net als bij EOS de temporaalkwab en/of de gyrus temporalis superior kleiner (Howard e.a. 2000). Ook zijn reducties van de amygdala, de hippocampus en de entorhinale cortex gevonden (Barta e.a. 1997), en zou de thalamus groter zijn in vergelijking met die in EOS (Corey-Bloom e.a. 1995). Barak e.a. (2002) vonden bij VLOS een vergrote cerebellaire VBR in

tegenstelling tot Sachdev & Brodaty (1999).

Het is niet geheel duidelijk of bij personen met (v)LOS vasculaire afwijkingen vaker voorkomen dan bij personen zonder schizofrenie. Hoewel in sommige onderzoeken bij de late vorm van schizofrenie focale afwijkingen, zoals infarcten en wistestofafwijkingen worden gevonden (Lesser e.a. 1993; Sachdev & Brodaty 1999; Tonkonogy & Geller 1999), zijn er ook onderzoeken waarbij dat niet het geval is (Corey-Bloom e.a. 1995; Howard e.a. 1995; Rivkin e.a. 2000; Symonds e.a. 1997). Er wordt gesuggereerd dat bij zorgvuldige exclusie van neurologische en cerebrovasculaire ziektes vasculaire afwijkingen niet vaker worden gevonden dan bij personen zonder schizofrenie (Howard e.a. 2000). Sommige tegenstrijdigheden zijn misschien nog beter te verklaren door verschillen in onderzoeksopzet, meetmethodes en inclusiecriteria dan door het onvoldoende uitsluiten van vasculaire risicofactoren en ziektes. Zo zijn er verschillen in de mate waarin de afwijkingen gekwantificeerd worden en al dan niet verdeeld zijn naar anatomische locatie, en ook in gebruikte inclusiecriteria en leeftijd. In functionele beeldvormingsonderzoeken (SPECT) wordt hypoperfusie gezien in frontale en temporale hersenkwabben (Sachdev e.a. 1997).

Eeg en liquoronderzoek De weinige onderzoeken naar afwijkingen op het eeg duiden niet op grote afwijkingen (Reeves & Struve 2003). Wel is er een aanwijzing voor een lichte (niet-significante) vertraging (Sachdev, Brodaty, Roubina e.a. 1999). Ook naar aan neurodegeneratie gerelateerde biomarkers in de liquor cerebrospinalis van patiënten met schizofrenie is zeer weinig onderzoek gedaan. Het liquor-tauegehalte was normaal bij zowel jongere als oudere patiënten met schizofrenie (Schonknecht e.a. 2003). Helaas waren in dit onderzoek de inclusiecriteria van de groep oudere patiënten niet duidelijk beschreven.

Pathologisch-anatomisch onderzoek Er is weinig pathologisch-anatomisch onderzoek gedaan bij LOS. In diverse onderzoeken zijn geen

aanwijzingen gevonden voor een neurodegeneratief substraat, in het bijzonder geen overmaat aan plaques/tangles (Blessed e.a. 1968; Bozikas e.a. 2002). In een recent relatief groot onderzoek zijn bij LOS (> 40 jaar) weinig tot geen amyloïdafzettingen gevonden, maar wel significant meer tau-positieve tangles in de limbische cortex dan bij de controlegroep (Casanova e.a. 2002). In tegenstelling tot bij de ziekte van Alzheimer is geen verlies van piramidecellen in de CA1-hippocampus aangetoond (Casanova 2003). De conclusie dat LOS een 'restricted limbic tauopathy' is, is wellicht wat voorbarig, maar verdient wel nader onderzoek.

Beloop LOS Er is weinig onderzoek gedaan naar het beloop van LOS. Cognitieve achteruitgang werd gevonden in enkele oudere onderzoeken (Craig & Bregman 1988; Holden 1987; Hymas e.a. 1989). Twee recente onderzoeken die verschillend zijn van opzet, geven tegenstrijdige resultaten. Palmer e.a. (2003) vonden na 1 en 2 jaar geen significante achteruitgang van de cognitieve functies bij zowel EOS als LOS (> 45 jaar). Brodaty e.a. (2003) daarentegen vonden bij een follow-up-onderzoek dat na 5 jaar van 19 LOS-patiënten (> 50 jaar) 50% dement was geworden (met name demencie van het Alzheimerstype). Bovengenoemde onderzoeken zijn moeilijk vergelijkbaar door verschillende inclusiecriteria, onderzoeks- en testmethodes.

De opnamefrequentie bij LOS was lager in vergelijking met EOS en de duur korter (Riecher-Rossler e.a. 1997). De mortaliteit van zowel EOS als LOS is 2-3 maal zo hoog als bij controlepersonen (Jeste e.a. 1997).

CONCLUSIE

Er is een decennialange discussie of (v)LOS van EOS te onderscheiden is. Ook met behulp van bovenstaande onderzoeksresultaten is deze vraag moeilijk te beantwoorden. Kennis over LOS blijkt relatief beperkt en moeilijk te interpreteren door conceptuele en terminologische verwarring en methodologische beperkingen van onderzoeken.

FIGUUR 1 Aanbevelingen voor de praktijk bij de differentiële diagnose van laat-ontstane schizofrenie

Een psychotische stoornis bij patiënten ouder dan 60 jaar en met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis en een atypische psychotische stoornis bij patiënten ouder dan 40 jaar.

DIAGNOSE

Anamnese

psychosekenmerken, negatieve symptomatologie, gedragsveranderingen, cognitieve achteruitgang

risicofactoren: familieanamnese, sensorische beperkingen, isolement

Heteroanamnese

gedragsveranderingen, cognitieve achteruitgang

Onderzoek

systematisch in kaart brengen symptomen (psychiatrisch- en neurologisch onderzoek, BPRS, PANNS)

laboratoriumonderzoek (glucose, BSE, Hb, Ht, MCV (mean cell volume), creatinine, TSH (thyroid-stimulating hormone).

Op indicatie eventueel Na, K en vitamines)

NPO (neuropsychologisch onderzoek bestaande uit tests voor het episodisch geheugen (zowel leervermogen als retrieval-functie), semantisch geheugen, taalfuncties, woordvloeiendheid, visuospatiële functies, aandacht en concentratie en executief functioneren).

MRI (temporale atrofie (hippocampus), frontale atrofie, witte stofafwijkingen (white matter hyperintensities)

KLINISCHE FOLLOW-UP

Monitoren van het klinische beloop over lange tijd: reactie op medicatie, ontwikkeling symptomatologie enzovoort.

Patiënt en ook zijn familie in een vroege fase van het arts-patiëntcontact informeren over de mogelijkheid van hersendonatie via de Nederlandse Hersenbank. Dit vergt een proactieve houding van de arts.

Wanneer de diagnose niet conclusief is: na 1 jaar herhalen van MRI en herhalen van NPO.

Streven naar pathologisch-anatomisch onderzoek.

OPTIONEEL

Eeg. NB: een vertraagd achtergrondpatroon en/of een verminderde reactiviteit pleiten gewoonlijk voor organiciteit.

SPECT. NB: frontale hypoperfusie is niet specifiek voor frontotemporale dementie.

Liquoronderzoek: een verhoogd liquor-tauegehalte past bij neurodegeneratie. Een normaal liquor-tauegehalte sluit neurodegeneratie niet uit (Blennow & Hampel 2003).

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale (Overall & Gorham 1962); PANNS = Positive and Negative Syndrome Scale (Kay e.a. 1987)

Op het niveau van klinische parameters en functioneel/structureel hersenonderzoek zijn er zowel verschillen als overeenkomsten. De internationale onderzoeksgroep (Howard e.a. 200) concludeert in het consensusdocument dat er voldoende verschillen zijn tussen de EOS- en de LOS-groep om LOS voor onderzoeksdoelen als een aparte vorm van schizofrenie te onderscheiden. Het advies is een (door de onderzoeksgroep zelf erkende arbitraire) leeftijdsgrens van 40 jaar. Wat betreft de overeenkomsten zien deze onderzoekers in het bijzonder

voor de groep tussen het 40ste en het 60ste jaar zoveel overeenkomsten met EOS, dat vermoed wordt dat het gaat om dezelfde ziekte. Voor VLOS, optredend na het 60ste levensjaar is dit veel minder helder. Voor een definitief antwoord is kennis over de etiologie en pathofysiologie van LOS onontbeerlijk (Andreasen 1999). Hierover is nagenoeg niets bekend. In hoeverre bij LOS de stoornis al in aanleg aanwezig is, zoals bij de EOS wordt aangenomen, waarbij leeftijdsgerelateerde factoren als neurodegeneratie of oestrogendepletie een luxe-

rende rol spelen, blijft na jaren van speculatie en onderzoek onduidelijk. In het boek *Late-onset schizophrenia* wordt geconcludeerd dat er geen progressie is van neurocognitieve symptomen (Almeida 1999). Ook in het consensusdocument (Howard e.a. 2000) lijkt LOS te worden beschouwd als een 'statische encefalopathie'. Er wordt hierin echter niet ingegaan op beloopkenmerken van (v)LOS. Ook wordt geconcludeerd dat er geen overmaat is aan wittestofafwijkingen, terwijl dit gezien de voornoemde, tegenstrijdige resultaten discutabel is. Andreasen stelt zelfs dat schizofrenie op latere leeftijd niet dezelfde ziekte is als die op jongere leeftijd en ziet neurodegeneratieve factoren als oorzakelijk (Andreasen 1999). Hiernaar is echter te weinig onderzoek gedaan om er iets zinnigs over te zeggen. Het summiere neuropathologische onderzoek geeft vooralsnog geen uitsluitsel ten aanzien van dit probleem. Onderzoek naar eventuele biomarkers is bij (v)LOS nauwelijks voorhanden. Vooralsnog lijkt de stelling van Andreasen dat bij LOS altijd sprake is van een neurodegeneratief proces nog niet onderbouwd.

Geconcludeerd kan worden dat het niet met zekerheid gezegd kan worden dat LOS en vooral VLOS een van EOS neurobiologisch te onderscheiden ziektebeeld is, gezien de onduidelijkheid over de etiologische en fysiopathologische factoren. Een antwoord in de richting van een neurodegeneratief proces zou gevonden kunnen worden in een goed gecontroleerde beloopsonderzoeken, waarbij zowel structureel als functioneel onderzoek wordt verricht, alsmede geprotocolleerd postmortaal onderzoek.

Inzicht in de ziekte en het beloop ervan begint echter in de klinische praktijk. Het is van groot belang, mede ter differentiëring van diverse vormen van dementie, met name FTD, om de klinische diagnose LOS zo goed mogelijk te onderbouwen en te blijven evalueren (tabel 1). Op grond van bovenstaande komen de auteurs dan ook tot de aanbevelingen genoemd in figuur 1.

In hoeverre de (zeer) late vorm van schizofrenie een dementia non-praecox is die berust op een

neurodegeneratieve etiologie, is nog niet overduidelijk aangetoond.

✍ De auteurs danken drs. P.D. Meesters voor het zorgvuldig

lezen en kritisch becommentariëren van dit manuscript.

LITERATUUR

- Almeida, O.P. (1999). The neuropsychology of schizophrenia in late life. In R. Howard, P. Rabins & D. Castle (Red.), *Late onset schizophrenia* (pp. 181-189). Philadelphia: Wrihton biomedical publishing.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Andreasen, N.C. (1999). I don't believe in late onset schizophrenia. In R. Howard, P. Rabins & D. Castle (Red.), *Late onset schizophrenia* (pp. 111-124). Philadelphia: Wrihton biomedical publishing.
- Barak, Y., Aizenberg, D., Mirecki, I., e.a. (2002). Very late-onset schizophrenia-like psychosis: clinical and imaging characteristics. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 190, 733-736.
- Barta, P.E., Powers, R.E., Aylward, E.H., e.a. (1997). Quantitative MRI volume changes in late onset schizophrenia and Alzheimer's disease compared to normal controls. *Psychiatry Research*, 68, 65-75.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 10, 605-613.
- Blessed, G., Tomlinson, B.E., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114, 797-811.
- Bozikas, V.P., Kovari, E., Bouras, C., e.a. (2002). Neurofibrillary tangles in elderly patients with late onset schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 324, 109-112.
- Brodaty, H., Sachdev, P., Koschera, A., e.a. (2003). Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 183, 213-219.
- Brodaty, H., Sachdev, P., Rose, N., e.a. (1999). Schizophrenia with onset after age 50 years. I: Phenomenology and risk factors. *British Journal of Psychiatry*, 175, 410-415.
- Casanova, M.F. (2003). Preservation of hippocampal pyramidal cells in paraphrenia. *Schizophrenia Research*, 62, 141-146.
- Casanova, M.F., Stevens, J.R., Brown, R., e.a. (2002). Disentangling the pathology of schizophrenia and paraphrenia. *Acta Neuropathol-*

- logica (Berlin), 103, 313-320.
- Castle, D.J., & Murray, R.M. (1993). The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 691-700.
- Castle, D., Sham, P., & Murray, R. (1998). Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 33, 179-183.
- Castle, D.J., Wessely, S., Howard, R., e.a. (1997). Schizophrenia with onset at the extremes of adult life. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 712-717.
- Corey-Bloom, J., Jernigan, T., Archibald, S., e.a. (1995). Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in late-life schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 447-449.
- Craig, T.J., & Bregman, Z. (1988). Late onset schizophrenia-like illness. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36, 104-107.
- Cummings, J.L. (2003). Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*, 54, 147-54.
- Gregory, C.A., McKenna, P.J., & Hodges, J.R. (1998). Dementia of the Frontal Type and simple schizophrenia: two sides of the same coin? *Neurocase*, 4, 1-6.
- Haan, L. de, & Bakker, J.M. (2004). Overview of neuropathological theories of schizophrenia: from degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology*, 37, 1-7.
- Hafner, H., Hambrecht, M., Löffler, W., e.a. (1998). Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychological Medicine*, 28, 351-365.
- Harris, M.J., & Jeste, D.V. (1988). Late-onset schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 39-55.
- Heinrichs, R.W., & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Holden, N.L. (1987). Late paraphrenia or the paraphrenias? A descriptive study with a 10-year follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 150, 635-639.
- Howard, R., Castle, D., Wessely, S., e.a. (1993). A comparative study of 470 cases of early-onset and late-onset schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 163, 352-357.
- Howard, R., Cox, T., Almeida, O., e.a. (1995). White matter signal hyperintensities in the brains of patients with late paraphrenia and the normal, community-living elderly. *Biological Psychiatry*, 38, 86-91.
- Howard, R.J., Graham, C., Sham, P., e.a. (1997). A controlled family study of late-onset non-affective psychosis (late paraphrenia). *British Journal of Psychiatry*, 170, 511-514.
- Howard, R., Rabins, P., & Castle, D. (1999). *Late onset schizophrenia*. Philadelphia: Writton biomedical publishing.
- Howard, R., Rabins, P.V., Seeman, M.V., e.a. (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *American Journal of Psychiatry*, 157, 172-178.
- Hymas, N., Naguib, M., & Levy, R. (1989) Late paraphrenia: a follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 4, 23-29.
- Jeste, D.V., Symonds, L.L., Harris, M.J., e.a. (1997). Nondementia non-praecox dementia praecox? Late-onset schizophrenia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 5, 302-317.
- Jonker, C., Verhey, F.R.J., & Slaets, J.P.J. (2001). *Alzheimer en andere vormen van demantie*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu van Loghum.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. (2005). *Richtlijn diagnose en medicamenteuze behandeling van demantie*. Utrecht: CBO. www.cbo.nl
- Lesser, I.M., Miller, B.L., Swartz, J.R., e.a. (1993). Brain imaging in late-life schizophrenia and related psychoses. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 773-782.
- Mazza, M., De Risio, A., Tozzini, C., e.a. (2003). Machiavellianism and Theory of Mind in people affected by schizophrenia. *Brain and Cognition*, 51, 262-269.
- Overall, J.E., & Gorham, M. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.
- Palmer, B.W., Bondi, M.W., Twamley, E.W., e.a. (2003). Are late-onset schizophrenia spectrum disorders neurodegenerative conditions? Annual rates of change on two dementia measures. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 15, 45-52.
- Prager, S., & Jeste, D.V. (1993). Sensory impairment in late-life schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 755-772.
- Przedborski, S., Vila, M., & Jackson-Lewis, V. (2003). Neurodegeneration: what is it and where are we? *The Journal of Clinical Investigation*, 111, 3-10.
- Reeves, R.R., & Struve, F.A. (2003). Quantitative electroencephalography in late-onset schizophrenia. *International Psychogeriatrics*, 15, 273-278.
- Riecher-Rossler, A., Löffler, W., & Munk-Jorgensen, P. (1997). What do we really know about late-onset schizophrenia? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 247, 195-208.
- Rivkin, P., Kraut, M., Barta, P., e.a. (2000). White matter hyperintensity volume in late-onset and early-onset schizophrenia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 1085-1089.

- Sachdev, P., & Brodaty, H. (1999). Quantitative study of signal hyperintensities on T2-weighted magnetic resonance imaging in late-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1958-1967.
- Sachdev, P., Brodaty, H., Rose, N., e.a. (1997). Regional cerebral blood flow in late-onset schizophrenia: a SPECT study using 99mTc-HMPAO. *Schizophrenia Research*, 27, 105-117.
- Sachdev, P., Brodaty, H., Rose, N., e.a. (1999). Schizophrenia with onset after age 50 years. 2: Neurological, neuropsychological and MRI investigation. *British Journal of Psychiatry*, 175, 416-421.
- Sachdev, P., Brodaty, H., Roubina, S., e.a. (1999). An electroencephalographic investigation of late-onset schizophrenia. *International Psychogeriatrics*, 11, 421-429.
- Sato, T., Bottlender, R., Schröter, A., e.a. (2004). Psychopathology of early-onset versus late-onset schizophrenia revisited: an observation of 473 neuroleptic-naïve patients before and after first-admission treatments. *Schizophrenia Research*, 67, 175-183.
- Schonknecht, P., Hempel, A., Hunt, A., e.a. (2003). Cerebrospinal fluid tau protein levels in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253, 100-102.
- Schultz, S.K., Ho, B.C., & Andreasen, N.C. (2000). Clinical features characterizing young-onset and intermediate-onset schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 502-505.
- Seeman, M.V. (1999). Oestrogens and psychosis. In R. Howard, P. Rabins & D. Castle (Red.), *Late onset schizophrenia* (pp. 165-180). Philadelphia: Wrighton biomedical publishing.
- Stone, J., Griffiths, T.D., Rastogi, S., e.a. (2003). Non-Picks frontotemporal dementia imitating schizophrenia in a 22-year-old man. *Journal of Neurology*, 250, 369-370.
- Symonds, L.L., Olichney, J.M., Jernigan, T.L., e.a. (1997). Lack of clinically significant gross structural abnormalities in MRIs of older patients with schizophrenia and related psychoses. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 251-258.
- Tonkonogy, J.M., & Geller, J.L. (1999). Late-onset paranoid psychosis as a distinct clinicopathologic entity: magnetic resonance imaging data in elderly patients with paranoid psychosis of late onset and schizophrenia of early onset. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 12, 230-235.
- Wynn Owen, P.A., & Castle, D.J. (1999). Late-onset schizophrenia: epidemiology, diagnosis, management and outcomes. *Drugs & Aging*, 15, 81-89.

AUTEURS

C.J. KERSSSENS is psychiater en werkzaam bij GGZ Buitenamstel Amsterdam.

Y.A.L. PIJNENBURG is neuroloog en werkzaam bij VU medisch centrum Amsterdam.

S. SCHOUWS is neuropsycholoog en werkzaam bij GGZ Buitenamstel Amsterdam.

P. EIKELENBOOM is psychiater en hoogleraar ouderenpsychiatrie aan de Vrije Universiteit Amsterdam.

W. VAN TILBURG is psychiater en hoogleraar psychiatrie aan de Vrije Universiteit Amsterdam.

Correspondentieadres: C.J. Kerssens, GGZ Buitenamstel, Walborg 2a, 1082 AM Amsterdam.

E-mail: corak@ggzba.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-12-2005.

SUMMARY

Late-onset schizophrenia: is it a dementia nonpraecox? Review article with advice on differential diagnosis – C.J. Kerssens, Y.A.L. Pijnenburg, S. Schouws, P. Eikelenboom, W. van Tilburg –

BACKGROUND For many years now researchers have been discussing whether late-onset schizophrenia (LOS) is in fact a separate subgroup of schizophrenia. They also want to find out whether LOS has a neurodegenerative aetiology and is a progressive illness.

AIM To obtain insight into the clinical aspects, aetiological factors and the course of late-onset schizophrenia. In addition, advice is given about better ways of diagnosing LOS in clinical practice and about differentiating LOS from dementia.

METHOD The literature was searched via Medline and the Cochrane Library on the basis of the key words '(very) late-onset schizophrenia' and 'paraphrenia' combined with 'course', 'outcome', 'cognition', 'decline', 'white matter hyperintensities', 'MRI', and 'neuropsychological', 'postmortem' and cerebrospinal fluid'. The period studied was from 1960 to November 2004.

RESULTS Clinical parameters and functional and structural brain research point to differences from and similarities to the early form of schizophrenia (EOS). In cases of 'very-late-onset schizophrenia-like psychosis' (VLOS) the clinical differences vis-à-vis EOS are even more marked. It is not known to what extent neurodegenerative factors play a role. There is no clear consensus about the course of (V)LOS either.

CONCLUSION In view of the aetiological and physiopathological factors it is still not clear whether (V)LOS can be differentiated from EOS on a neurobiological basis. There is insufficient proof about the extent to which (V)LOS is a dementia nonpraecox with neurodegenerative aetiology. To achieve clear differentiation between the various forms of dementia it is essential that the clinical diagnosis of LOS is supported as strongly as possible and is evaluated continually.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)9, 717-727]

KEY WORDS course, differential diagnosis, dementia, late-onset schizophrenia, neurodegeneration