

Een disbalans tussen kracht en sturing¹

Een nieuw model voor de pathogenese van schizofrenie

J. J. M. VAN HOOF

ACHTERGROND Het is een raadsel hoe genetische factoren en omgevingsfactoren schizofrenie veroorzaken. De pathogenese van deze aandoening is onbekend.

DOEL Het ontwikkelen van een pathogenetisch eenheidsmodel dat grotere verklaringskracht heeft dan de bestaande hypothesen betreffende deze ziekte.

METHODE Een selectieve raadpleging van de literatuur werd uitgevoerd met behulp van Medline (vanaf 1966) met als zoektermen 'schizophrenia', 'basal ganglia', 'striatum' en 'cerebellum'. Ook werd gebruikgemaakt van handboeken over schizofrenie, evolutionaire psychiatrie en neuroanatomie.

RESULTATEN Tijdens de fylo- en ontogenese van het brein worden twee, primair motorische, controlemechanismen toegepast op het intentionele niveau van functioneren: één voor het initiëren en doseren (krachtsmechanisme) en één voor het sturen (sturingsmechanisme) van intenties. Door de herhaalde toepassing van deze twee mechanismen manifesteert een disbalans ten nadele van het krachtsmechanisme zich uiteindelijk als schizofrenie. De klinische en epidemiologische gegevens en het beloop van deze aandoening worden met het model inzichtelijk.

CONCLUSIE Dit model geeft een betere verklaring voor de thans beschikbare klinische en epidemiologische gegevens dan de bestaande alternatieven. Het model is verenigbaar met de meest gangbare theorieën over deze aandoening en plaatst de ontstaanswijze binnen een evolutionair perspectief.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)1, 27-36]

TREFWOORDEN basale ganglia, cerebellum, evolutie, pathogenese, schizofrenie

Al is duidelijk dat genetische en omgevingsfactoren relevant zijn voor het ontstaan van schizofrenie, het blijft een raadsel hoe deze factoren de ziekte veroorzaken. Een dieper inzicht hierin is cruciaal voor een beter begrip van de problemen waar behandelaars en onderzoekers mee geconfronteerd worden: beter definiëren wat schizofrenie nu eigenlijk is, zodat aan de patiënt en diens omgeving beter uitgelegd kan worden wat er aan de hand is én zodat onderzoekers ook beter weten waar zij hun moderne onderzoeksinstrumenten op moeten richten.

Kan de grote variëteit aan klachten, symptomen en neurobiologische bevindingen binnen één nosologische entiteit begrepen worden (Blom 2004)? De diversiteit aan modellen over de ontstaanswijze van schizofrenie laat zien dat de meningen over deze kwestie verdeeld zijn. Deze modellen (Fuller e.a. 2003) kunnen worden verdeeld in categoriale, dimensionele en unitary- of eenheidsmodellen. De ontwerpers van de eerste twee typen hebben in principe afscheid genomen van het idee dat het bij schizofrenie om één fundamentele abnormaliteit gaat. Zij stellen dat er onderscheiden categorieën

respectievelijk onderscheiden dimensies zijn waarbinnen of waarlangs de pathologie beschreven moet worden. Het mogelijke nadeel van deze twee typen is echter dat men geen acht slaat op de grenzen van het klassieke ziektemodel dat op zoek is naar het onderliggende 'ziekteconstruct'. Hierover valt natuurlijk het nodige te zeggen (bv. door Blom 2004).

Gezien de beperkte ruimte in dit artikel en het feit dat het gepresenteerde model een 'eenheidsmodel' is, beperken we ons tot dit type model. De oorsprong van deze eenheidsmodellen ligt bij Kraepelin en Bleuler. Kraepelin (1893) legt het accent op het beloop: de cruciale neergang, de 'dementia praecox'; Bleuler (1908) op de gepostuleerde fundamentele stoornis, de associatiezwakte. In navolging van Bleuler is er een aantal nieuwe eenheidsmodellen gepresenteerd, waarbij het basisidee is dat het om één fundamentele abnormaliteit gaat. Een van de bekendste is het model van Andreasen (1999), die de gebrekkige coördinatie van mentale activiteiten als centrale stoornis ziet. En Braff e.a. (1978) wierpen de hypothese op dat er sprake is van een fundamenteel gebrek in informatieverwerking; patiënten zouden hierbij niet in staat zijn hun aandacht adequaat te richten en irrelevante stimuli weg te filteren. Ook is er het model van Goldman-Rakic (1991), die stelt dat het zogenaamde werkgeheugen disfunctioneert, wat leidt tot cognitieve desorganisatie en bepaalde positieve en negatieve symptomen. Frith (1992) noemt als basale stoornis het onvermogen om te kunnen denken in metarepresentaties en Crow (1993) noemt de stoornis in het (cerebraal) lateraliseren van functies.

Al deze eenheidsmodellen kunnen een aantal van de klachten en symptomen verhelderen, maar schieten ieder op zich tekort in het verklaren van de grote diversiteit aan beelden en in het verhelderen van twee voor schizofrenie belangrijke kenmerken. Het eerste betreft het opmerkelijke beloop: na aanvankelijk goed of redelijk gefunctioneerd te hebben treedt er een tijdelijk progressief verval op in mentaal functioneren, dat in de regel gevolgd wordt door een stationair beloop of zelfs

een verbetering. Het tweede betreft de relatie met migratie: het feit dat migratie na eerstegraads verwantschap de grootste risicofactor is.

Onlangs werd een nieuw eenheidsmodel geïntroduceerd dat pretendeert naast het klinische beeld ook deze fenomenen te kunnen verklaren (Van Hoof 2002, 2003). In dit artikel wordt een verkorte en Nederlandstalige versie van dit model gepresenteerd.

Bij de ontwikkeling van het model heeft de auteur zich laten inspireren door twee oorspronkelijke denkers op het gebied van de evolutionaire psychiatrie: Stevens en Price (Stevens & Price 1997). In hun baanbrekende boek *Evolutionary Psychiatry* stellen zij dat, wil men psychiatrische stoornissen begrijpen, men zich primair moet richten op het uiteindelijke verklaringsniveau waarin psychiatrische beelden gezien worden als uit de hand gelopen manifestaties van primitieve strategieën om behoeftes te bevredigen, om toegang te krijgen tot voeding en de mogelijkheid tot voortplanting. Om deze strategieën én psychiatrische syndromen te classificeren, introduceren zij een tweedimensionaal classificatiesysteem. De eerste dimensie is competitie of 'rangorde'. De tweede dimensie, *spacing*, staat voor het al of niet houden van afstand, het zoeken van toenadering of een oriëntatie naar buiten, in dit geval buiten de oorspronkelijke leefgroep. Dit vermogen om zich los te maken van de groep wordt gezien als een overlevingsmechanisme: het voordeel is dat men 'de buit met minder deelt', het nadeel is uiteraard dat men zich ook met minder mensen kan beschermen tegen bedreigingen, zoals tegen roofdieren of concurrerende clans. Een uit de hand gelopen manier om zich buiten de groep te oriënteren, zich af te splitsen, manifesteert zich volgens de auteurs als schizofrenie.

Dit model poogt het neurobiologische correlaat te vinden voor deze spacingdimensie, waarbij het idee om dit model te ontwerpen ontstond met de observatie dat stoornissen in de 'motorische' hersenstructuur, de kleine hersenen, resulteerden in gedragingen die passen binnen de spacingdimensie van het genoemde classificatiesysteem.

Evolutionaire modellen hebben uiteraard

hun beperkingen: de geschiedenis kan niet als een film worden teruggedraaid en daarmee worden bewezen. Evolutionaire theorievorming kan echter wel bijdragen aan inzicht in menselijk gedrag en toetsbare hypothesen genereren rondom de vraag hoe pathologisch gedrag ontstaat.

Na de introductie van het model wordt onderzocht in hoeverre de feitelijke gegevens betreffende schizofrenie door het model beter begrepen kunnen worden.

HET MODEL

Het model schets een beeld hoe binnen organismen hersenfuncties worden georganiseerd. Ieder organisme ‘weet’ hoe het bepaalde dingen, bijvoorbeeld eten, moet doen. Daarnaast heeft het ook kennis over wat het moet doen, bijvoorbeeld wat te eten. Binnen het model wordt ervan uitgegaan dat tijdens de ontwikkeling van de hersenen mechanismen vanuit het (motorische) hoe-domein bij herhaling worden toegepast in het wat-gebied (intentionele domein). Hierbij worden twee mechanismen onderscheiden: een krachts- en een sturingsmechanisme. Dit proces wordt in de volgende vijf stappen verder uitgewerkt. De laatste stap beschrijft de hypothese dat een disbalans ten nadele van het krachtsmechanisme zich uiteindelijk manifesteert als schizofrenie.

Stap 1: kracht en sturing in het motorische (hoe)domein

Wanneer een stilstaand object (bv. een bal) wordt gegrepen of losgelaten dan worden diverse neuronale netwerken geactiveerd om een samen-trekking of een ontspanning van de relevante spiergroepen in gang te zetten. De basale ganglia, grote kerncomplexen midden in onze hersenen, spelen een cruciale rol in het initiëren van deze bewegingen en in het doseren van de kracht waarmee ze worden uitgevoerd (Ghez 1991). Dit krachtsmechanisme is in de hersenen operationeel door eenheden samen te voegen.

Wanneer het voorwerp echter beweegt, dan is dit krachtsmechanisme te traag en niet voldoende.

Een ander mechanisme wordt ingeschakeld, waardoor de beweging niet meer gericht is op het object zelf maar op een representatie, een voorstelling van het object binnen de context waar het wordt verwacht na een zekere tijd. Dit zogenaamde *feed-forward-control*-mechanisme is gelokaliseerd in de kleine hersenen (Ghez 1991). Het wordt ook ingeschakeld als twee tegengestelde bewegingen moeten worden uitgevoerd door aan elkaar grenzende gewrichten, bijvoorbeeld het strekken van het kniegewricht en een buiging van het enkelgewricht bij het op de hakken lopen. Omdat deze tegenovergestelde bewegingen niet tegelijkertijd, synchron, kunnen worden uitgevoerd worden ze snel na elkaar, serieel, uitgevoerd.

Dit *feed-forward-control*-mechanisme van de kleine hersenen speelt een belangrijke rol bij processen als het remmen van de oorspronkelijke (grijp) beweging, het van het oorspronkelijke object afbewegen (*spacing*), het maken van een voorstelling van het object in de huidige en in de geanticipeerde positie, het vergelijken van beide voorstellingen en het verkleinen van het verschil tussen beide posities. Dit laatste proces betreft een belangrijke verandering in doelgericht gedrag: het organisme streeft niet meer primair naar een eindtoestand, dat wil zeggen het bezit van het object, maar naar een optimum in een proces, namelijk het minimaliseren van het verschil tussen beide posities.

Omdat het eerste mechanisme een belangrijke rol speelt bij het doseren van de kracht en het tweede bij het sturen van bewegingen is gekozen voor de termen krachts- respectievelijk sturingsmechanisme.

Stap 2: cognitie en emotie, het intentionele (wat)domein

De genoemde krachts- en sturingsmechanismen worden gebruikt bij het organiseren van bewegingen. In het model wordt aangenomen dat zowel tijdens de ontstaansgeschiedenis van de mens, de fylogenese, als tijdens de individuele ontwikkeling, de ontogenese, beide primair motorische mechanismen worden aangewend voor de

organisatie van de inschatting van 'wat we met de wereld die we aantreffen moeten doen': 'intentionaliteit'. Tevens wordt ervan uitgegaan dat emoties en cognities uitingen zijn van deze organisatie, namelijk de perceptie respectievelijk de representatie van deze 'inschatting'.

Er is evidentie voor deze aanname gevonden: experimentele manipulaties in de basale ganglia van in groepsverband levende primaten laten zien dat een en hetzelfde mechanisme van belang is voor zowel het initiëren en doseren van de kracht van bewegingen alsook voor het initiëren en doseren van intenties zoals het verleiden en het intimideren van groepsgenoten (Van de Bercken 1979). Het krachtsmechanisme blijkt een cruciale rol te spelen bij het bepalen van de rangorde die een individu inneemt in zijn of haar leefgroep. Wij gaan er dan ook van uit dat dit krachtsmechanisme de eerste dimensie 'rangorde' van het systeem van Stevens & Price bepaalt. In aansluiting hierop wordt ook aangenomen dat tijdens de fylo- en ontogenese van het brein dit krachtsmechanisme wordt gebruikt voor de regulatie van intenties met betrekking tot objecten van toenemende complexiteit (bv. voor het zich richten op en het zoeken van toenadering naar voeding, moeder, partner maar ook de clan).

Het in stap 1 genoemde cerebellaire mechanisme is van belang voor het remmen van het directe objectgerichte gedrag en dus, na toepassing op het intentionele domein, relevant voor het vermogen om afstand te nemen van objecten. Derhalve wordt aangenomen dat dit sturingsmechanisme de dimensie 'spacing' in het systeem van Stevens & Price bepaalt. Voor deze aanname bestaat evidentie. Zo blijkt dat mensen met een hyperactief cerebellum, zoals bij hoogfunctionerend autisme, er de voorkeur aan geven om afstand te nemen van de groep (de clan), intimiteit te vermijden en bij psychologische tests de voorkeur geven aan fragmenteren boven onderdelen samenvoegen (Shah & Frith 1993).

Stap 3: het ventrale en het dorsale circuit: anatomie en fysiologie

De intentionele krachts- en sturingsmechanismen worden beide gerealiseerd via onderscheiden neuronale circuits die door de hersenschors en door de genoemde (van oorsprong alleen voor de motoriek relevante) kerncomplexen, de basale ganglia respectievelijk het cerebellum, lopen. Het krachtsmechanisme wordt gerealiseerd door een circuit gelegen aan de ventrale zijde (vooral binnen de orbitofrontale cortex) en het sturingsmechanisme door een circuit gelegen aan de dorsale zijde (vooral binnen de dorsolaterale-prefrontale cortex) van de hersenen. Deze conclusie is gebaseerd op talrijke klinische onderzoeken (Stuss & Benson 1983). Patiënten met aandoeningen in het ventrale deel tonen vaak stoornissen in het doseren van hun intenties: zij zijn bijvoorbeeld apathisch of overactief, zij reageren vaak impulsief of emotioneel ontremd. Patiënten met stoornissen aan de dorsale zijde zijn vaak niet in staat om spontaan, eigenmachtig van gedrag te veranderen: zij hebben externe prikkels nodig om hun gedrag bij te sturen.

Het krachtsmechanisme is in de hersenen operationeel door eenheden samen te voegen. Het tweede mechanisme splitst eenheden op en plaatst ze functioneel in de tijd na elkaar. Op basis van elektro-encefalografisch onderzoek (eeg) is aannemelijk gemaakt dat tijdens de ontwikkeling van het individu binnen de neuronale netwerken van onze hersenschors beide mechanismen na elkaar en herhaaldelijk worden georganiseerd op steeds hogere niveaus van organisatie, zodat er in de loop van de ontwikkeling steeds betere landkaarten worden ontwikkeld van onze relatie met de buitenwereld (Thatcher 1994). Deze landkaarten zijn uniek voor ieder individu, aangezien ieder binnen een andere context opgroeit. De ontwikkeling van kaarten op steeds hogere en complexere niveaus van functioneren manifesteert zich in een groeiend abstractievermogen. De neuronale netwerken, relevant voor deze complexe vormen van intentionaliteit, breiden zich in de loop van de ontwikke-

ling binnen de schors uit van frontaal naar occipitaal. Evidentie hiervoor kan gevonden worden in het werk van Thatcher (1994), die kinderen op verschillende leeftijden neurofysiologisch onderzocht.

Daarnaast treedt er een lateralisatie van functies op: in de rechterhemisfeer ontwikkelt zich vooral het krachtsmechanisme en in de linker het sturingsmechanisme (Nonneman e.a. 1984). Ook het onderzoek van Wolford e.a. (2004) bij split-brain-patiënten is in overeenstemming met deze visie: objectherkenning ontwikkelt zich vooral rechts en het maken van representaties (o.m. relevant voor de ontwikkeling van taal) vooral links.

Stap 4: individuele verschillen, disbalansen

Er is groeiende evidentie dat het, in principe genetisch bepaalde, gebruikmaken van een of van beide type(n) mechanismen een bimodale verdeling heeft: sommige mensen maken vooral gebruik van het krachtsmechanisme, andere vooral van het sturingsmechanisme (Koolhaas e.a. 1999). Ten behoeve van deze bimodale typologie worden, karikaturaal gesteld, ook wel de termen de *bold* en de *shy* gebruikt.

Op het niveau van persoonlijkheidskenmerken uit zich dit in een meer extraverte respectievelijk meer introverte stijl van opereren, door ons genoemd de propiocentrische (gericht op het bekende, het eigene, de clan) respectievelijk de aliocentrische (gericht op het andere, het tegenintuïtieve, het vreemde) wijze van reageren (Van Hoof 2002). Op het niveau van persoonlijkheidskenmerken is er nog relatief weinig beeldvormend hersenonderzoek verricht. De eerste resultaten van dit type onderzoek wijzen in de richting van onze hypothesen. Bij een meer extraverte (op de groep gerichte) stijl wordt een grotere activiteit geregistreerd in het ventrale circuit en bij een meer 'schizoïde' stijl een grotere hersenactiviteit in het dorsale circuit (Johnson e.a. 1999).

Stap 5: een eenheidsmodel voor schizofrenie: de balans slaat door

In het model wordt aangenomen dat schizofrenie ontstaat als het sturingsmechanisme het begeeft bij mensen die op grond van hun erfelijke eigenschappen vooral gebruikmaken van dit sturingsmechanisme en relatief weinig van het krachtsmechanisme.

Het sturingsmechanisme, primair gerealiseerd binnen het dorsale circuit, ontstaat laat in de ontwikkeling en is complex van bouw (het is relevant voor de organisatie van het complexe feed-forward-control-mechanisme) en is daarnaast relatief lang (het loopt van de voorzijde van de hersenen naar de achterzijde, naar de kleine hersenen). Hierdoor is het sturingsmechanisme kwetsbaar voor relatief zwakke stressoren. Geboortetrauma's, intoxicaties en/of voedingsdeficiënties zullen dus primair een laesie veroorzaken in dit circuit (Nonneman e.a. 1984).

Daarnaast is het ook mogelijk dat schizofrenie relatief autonoom ontstaat, dus zonder een belangrijke rol voor externe factoren. Door de herhaalde toepassing van de twee mechanismen tijdens de groei van het brein (zie stap 3) kunnen disbalansen culmineren en uiteindelijk resulteren in het doorslaan van de balans. Zoals hierboven gesteld berust het krachtsmechanisme op het samenvoegen van eenheden, en het sturingsmechanisme op onder meer het opsplitsen hiervan. Binnen het model wordt gepostuleerd dat dit opsplitsen niet alleen op functioneel niveau, maar ook op structureel niveau plaatsvindt. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat het proces van het 'snoeien' (*pruning*) van verbindingen bij het genoemde opsplitsen een belangrijke rol speelt. Indien nu dit samenvoegen te zwak is en het opsplitsen te sterk, dan kan er in de loop van de ontwikkeling, bij herhaalde toepassing, een gebrek ontstaan in de 'interconnectie' van hersengebieden. Er wordt dan van uitgegaan dat de groei uiteindelijk ophoudt en daarmee ook het overvloedige 'snoeien'. Deze visie komt overeen met het idee dat schizofrenie een *connectivity disorder* is

(Friston 1999).

Hiermee wordt ook het typische beloop van schizofrenie begrijpelijk: een 'normale' ontwikkeling aan het begin van het leven, een progressieve achteruitgang van mentale capaciteiten bij het begin van de volwassenheid en een status-quo of lichte verbetering daarna.

Het verminderde functioneren van het remmende dorsale circuit zal primair leiden tot ontremming, tot secundaire activatie van het ventrale circuit (vooral waar het nog het minst zwak ontwikkeld is, dus in de rechterhemisfeer). Deze activatie kan uiteraard alleen plaatsvinden als dit circuit voldoende ontwikkeld is. Wanneer dit ventrale circuit, relevant voor het initiëren en doseren van intenties, niet geactiveerd kan worden omdat het te zwak is aangelegd, dan zal vooral initiatiefloosheid en anergie (negatieve symptomatologie, zie later) op de voorgrond staan.

Schizofrenie onderscheidt zich pathogenetisch van andere ziektebeelden, zoals depressie, de obsessieve compulsieve stoornis en de ziekte van Parkinson, die ook verklaard worden als disbalansen tussen de beide circuits (Mayberg 1997). Bij deze beelden wordt echter niet overmatig gebruikgemaakt van het sturingsmechanisme zoals gepostuleerd in het onderhavige model.

VERKLAART HET MODEL DE KLINISCHE EN EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS?

In het volgende gedeelte wordt onderzocht of en hoe de verschijningsvormen van schizofrenie en de onderzoeksresultaten naar deze aandoening verklaard kunnen worden met het model.

Klinisch beeld

Schizofrenie kent een grote interindividuele variatie. Als belangrijke symptoomclusters (naar Liddle e.a. 1992) worden onderkend: wanen en hallucinaties, cognitieve desorganisatie en psychomotorische armoede.

Overcompensatie door het ventrale circuit (positieve symptomen) De positieve symptomen, de

wanen en hallucinaties, kunnen verklaard worden als het gevolg van een verstoord evenwicht tussen zelf gegenereerde 'activiteiten' (als gevolg van de compensatoire overactiviteit van het ventrale circuit) en de beperkte sturing door externe informatie (door de deficiënte werking van het dorsale circuit). Dit idee past bij de gedachtegang van Feinberg & Guazzelli (1999), die positieve symptomatologie zien als resultante van een gebrekkige *matching* tussen enerzijds informatie vanuit het organisme zelf en anderzijds informatie uit de omgeving.

Desadaptatie Verschijnselen als stereotypieën en echolalie kunnen gezien worden als het gevolg van een inadequate 'monitoring', sturing, (door het dorsale circuit) van gedragingen die door het ventrale circuit worden gegenereerd.

Gebrek aan compensatie (negatieve symptomatologie) Een apart cluster wordt ingenomen door de verschijnselen die samengevat worden met het syndroom *psychomotor poverty*: een gebrek aan aandrift, emotionele apathie, anhedonie, een vlak affect en een sociale teruggetrokkenheid. De patiënt maakt een uitgedoofde indruk.

Dit kan verklaard worden door stoornissen in sturing en stoornissen in 'drive': wanneer én het ventrale én het dorsale circuit deficiënt zijn, rest de patiënt geen mogelijkheid meer om in beweging te komen, zowel letterlijk als figuurlijk.

Premorbide functioneren Uit vele follow-up en follow-backonderzoeken (bv. Dworkin e.a. 1991) blijkt dat bepaalde premorbide karaktertrekken frequent worden gerapporteerd: geringe spontaneïteit, neiging om zich terug te trekken en te isoleren en het vermijden van competitie. Dit profiel past bij de aliocentrische oriëntatie.

Behandeling

Een adequate 'cure', behandeling, van schizofrenie is helaas (nog) niet mogelijk. De positieve symptomen zijn in een groot aantal gevallen wel adequaat te onderdrukken met antipsychotische medicatie (Cole e.a. 1964).

Volgens het model kan de afname van positieve symptomatologie begrepen worden als een afname van de relatieve hyperactiviteit van het ventrale circuit, onder meer door de antidopaminerge werking van antipsychotica.

Abnormaliteiten in het brein

Hierbij kan een onderscheid worden gemaakt tussen vormafwijkingen en pathofysiologie (door middel van beeldvormende technieken).

Vormafwijkingen Uit postmortemonderzoek blijkt dat de belangrijkste afwijkingen gevonden worden in die hersengebieden, de frontotemporale regio, waar volgens het model de implementatie plaatsvindt van het krachts- respectievelijk het sturingsmechanisme (zie Van Hoof 2002).

Pathofysiologie (door middel van beeldvormende technieken) In een recent overzichtsartikel concluderen Liddle & Pantelis (2003) dat er vele afwijkingen in diverse breingebieden gevonden worden, dat er nog veel tegenstrijdige onderzoeksresultaten zijn, maar dat de bevindingen het beste passen bij een ontwikkelingsstoornis waarbij er sprake is zowel van een gebrekkige functionele samenhang tussen de diverse hersenarealen als van een abnormaliteit in de lange gemyeliniseerde axonen. Dit past goed bij ons model waarbinnen gepostuleerd is dat schizofrenie het resultaat is van het teloorgaan van het lange dorsale circuit bij een zwak aangelegd (samenvoegend) ventraal circuit.

Epidemiologie

Er kunnen drie factoren worden onderscheiden die van invloed zijn op het ontstaan van schizofrenie.

Stad versus platteland Schizofrenie komt meer voor in gebieden met een hoge bevolkingsdichtheid en komt meer voor in de stad dan op het platteland. Hiervoor zijn diverse verklaringen mogelijk (zie bv. Faris & Dunham 1939). Eén hypothe-

se stelt dat de verklaring gezocht moet worden in het feit dat patiënten met schizofrenie eerder dan anderen de anonimiteit en isolatie zoeken. Deze visie past goed bij de hypothese in ons model dat schizofrenie ontstaat bij personen met een aliocentrische oriëntatie.

Migratie Schizofrenie komt meer voor bij migranten, vooral bij subgroepen die een lage groepscohesie hebben (Birchwood e.a. 1992). Deze bevinding werd ook al gedaan door Ødegaard (1932), die vaststelde dat schizofrenie meer voorkwam bij Noren die naar Amerika emigreerden dan bij de achterblijvers. Dit past in ons model, want daarin wordt ervan uitgegaan dat schizofrenie vooral ontstaat bij personen met een aliocentrische oriëntatie. Het is aannemelijk dat deze karaktereigenschap meer voorkomt bij migranten dan bij diegenen die achterblijven.

Verschillen tussen de seksen Schizofrenie begint later bij vrouwen dan bij mannen en is bij vrouwen ook minder invaliderend. Een verklaring voor dit verschil, passend binnen het model, zou kunnen zijn dat vrouwen op genetische gronden een relatief sterker krachtsmechanisme ontwikkelen, relevant voor direct (hechtings)object gericht gedrag. Mannen zouden een sterker ontwikkeld sturingsmechanisme hebben, relevant voor meer sequentieel representatie georiënteerd gedrag. Voor deze stellingname blijkt veel evidentie te zijn (Baron-Cohen 2004). Zo blijkt er al vroeg in de ontwikkeling een verschil te zijn in spelkeuze: meisjes geven de voorkeur aan speelgoed dat een beroep doet op het (hechtings)object gericht gedrag, zoals poppen. Jongens daarentegen kiezen eerder voor speelgoed dat een appel doet op het sequentiële gedrag, zoals hijskranen en vrachtauto's waarmee veranderingen in de omgeving gerealiseerd kunnen worden (Pitcher & Schultz 1983).

Zeer waarschijnlijk veroorzaakt een combinatie van voornamelijk genetische factoren en in mindere mate omgevingsfactoren schizofrenie. Derhalve bieden diathese-stressmodellen op dit moment het beste referentiekader om deze aandoening te kunnen verklaren. De meest gangbare

opvatting is dat schizofrenie een *neurodevelopmental* stoornis is (Weinberger 1986), of zelfs een progressieve ontwikkelingsstoornis (Woods 1998). Ons model, waarbij wij ervan uitgaan dat er tijdens de ontwikkeling sprake is van een progressieve kwetsbaarheid (zie stap 3), sluit goed aan bij deze visies.

DISCUSSIE

De gegevens die bekend zijn over het heterogene klinische beeld, de premorbide symptomatologie, de hersenafwijkingen, het beloop en de epidemiologie van schizofrenie, passen goed binnen het in dit artikel gepresenteerde model.

Uiteraard zijn er meerdere theorieën over deze ziekte, maar geen ervan verheldert zo consistent een dergelijke diversiteit aan gegevens. Zo kunnen de eenheidsmodellen een aantal van de klachten en symptomen verhelderen, maar schieten zij, in tegenstelling tot het onderhavige model, ieder op zich tekort om de grote diversiteit aan beelden te verklaren en twee voor schizofrenie belangrijke kenmerken te verhelderen: het opmerkelijke beloop en het feit dat migratie, na eerstegraads verwantschap, de grootste risicofactor is. Dit wil niet zeggen dat dit model samenvalt met de realiteit van schizofrenie. Het is en blijft een model en daarmee op zijn best een raamwerk om theorieën te genereren die nadere toetsing verdienen.

Een aantal bekende theorieën sluit overigens goed aan bij het model: de gereviseerde dopaminehypothese (Carlsson 1995) past bij de secundaire activatie van het (met name dopaminerge) ventrale circuit. Ook sluit het model aan bij de ideeën van Friston (1999), Woods (1998), Weinberger (1986) en van Feinberg & Guazzelli (1999), zoals eerder gesteld. Datzelfde geldt voor de theorieën van Stevens & Price (1997), die het startpunt waren van onze visie. Alsook voor de theorie betreffende de gestoorde cerebrale lateralisatie van Crow (1993) (zie stap 3) en de theorie van Andreasen (1999) betreffende een cognitieve stoornis als manifestatie van een stoornis in het cortico-thalamo-cerebello-corticale circuit. Deze laatstgenoemde stoornis kan namelijk gezien worden als de stoornis in het dorsale circuit.

Een cruciale vraag is natuurlijk of het model gefalsificeerd kan worden. Het antwoord daarop is positief. Neuroimaging van genoemde circuits, wanneer het organisme onder druk wordt gezet bij de uitvoering van taken die een beroep doen op genoemde mechanismen, vormt het cruciale experiment om dit model te testen. Dergelijke taken worden momenteel al gebruikt (bv. Jogems-Kosterman e.a. 2001). Wanneer bij patiënten met schizofrenie bij de uitvoering van dergelijke taken geen stoornissen in het ventrale of dorsale circuit worden gevonden, dan kan het model worden verworpen.

Voor suggesties voor verder onderzoek op het gebied van genetica, vroege detectie en behandelingen wordt verwezen naar het oorspronkelijke artikel (Van Hoof 2002). In dit kader is de ruimte daartoe te beperkt.

CONCLUSIE

Het hier gepresenteerde model biedt een perspectief op de ziekte, van waaruit de relatie tussen de fenomenologie van de aandoening enerzijds en de activiteiten van specifieke neuronale circuits anderzijds adequater bestudeerd kunnen worden. Tevens plaatst het de pathogenese van deze aandoening binnen een evolutionair perspectief door de relatie met het tweedimensionaal classificatiesysteem van Stevens & Price (1997). Hierdoor biedt het model een globale maar aantrekkelijke verklaring voor het ontstaan van schizofrenie en biedt het aanknopingspunten voor verder onderzoek.

NOOT

1. Dit overzichtsartikel is een bewerking van: Hoof, J.J.M. van. (2002). The abnormal development of drive and guidance mechanisms in the brain: the pathogenesis of schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, 14, 134-146; en wordt met toestemming gepubliceerd.

✍ Met dank aan de uitgever, Blackwell Munksgaard, voor de toestemming om deze verkorte en Nederlandstalige versie van het oorspronkelijke artikel te mogen publiceren. Tevens dank aan Wiepke Cahn, Ton van den Berg, Marcel Vonk en Bea Jogems-Kosterman voor de adviezen bij de voorbereiding van deze versie.

LITERATUUR

- Andreasen, N.C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's 'fragmented phrene' as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56, 781-787.
- Baron-Cohen, S. (2004). *The Essential Difference*. London: Penguin Books.
- Bercken, J. van de. (1979). *Information: statistical analysis of social interaction in Java-Monkeys applied in the neuro-ethology of the caudate nucleus* (Proefschrift). Nijmegen: University of Nijmegen.
- Birchwood, M., Cochrane, R., Macmillan, F., e.a. (1992). The influence of ethnicity and family structure on relapse in first-episode schizophrenia. A comparison of Asian Afro-Caribbean, and white patients. *The British Journal of Psychiatry*, 161, 783-790.
- Bleuler, E. (1908). Die Prognose der Dementia Praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychiatrische Geriatrie*, 65, 436-64.
- Blom, J.D. (2004). *Deconstructing schizophrenia. An analysis of the epistemic and nonepistemic values that govern the biomedical schizophrenia concept*. Meppel: Boom.
- Bruff, D., Stone, C., Callaway, E., e.a. (1978). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15, 339-343.
- Carlsson, A. (1995). The dopamine theory revisited. In S.R. Hirsch & D.R. Weinberger (Red.), *Schizophrenia* (pp. 379-400). Oxford: Blackwell Science.
- Cole, J.O., Klerman, G.L., & Goldberg, S.C. (1964). Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 10, 246-261.
- Crow, T.J. (1993). Sexual selection, Machiavellian intelligence, and the origins of psychosis. *Lancet*, 342, 594-598.
- Dworkin, R.H., Bernstein, G., Kaplansky, L.M., e.a. (1991). Social competence and positive and negative symptoms: a longitudinal study of children and adolescents at risk for schizophrenia and affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 1182-1188.
- Faris, R.E.L., & Dunham, H.W. (1939). *Mental disorders in urban areas. An ecological study of schizophrenia and other psychosis*. New York: Hafner.
- Feinberg, I., & Guazzelli, M. (1999). Schizophrenia--a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness. *The British Journal of Psychiatry*, 174, 196-204.
- Friston, K.J. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99(Suppl. 395), 68-79.
- Frith, C.D. (1992). *The cognitive neuropsychology of Schizophrenia*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Fuller, R.L.M., Schultz, S.K., & Andreasen, N.C. (2003). The symptoms of schizophrenia. In S.R. Hirsch & D.R. Weinberger (Red.), *Schizophrenia* (2de druk) (pp. 25-33). Massachusetts: Blackwell Science.
- Ghez, C. (1991). The control of movement. The Basal Ganglia. In E.R. Kandel, J.H. Schwartz & T.M. Jessel (Red.), *Principles of Neural Science* (pp. 534-547). Amsterdam: Elsevier.
- Goldman-Rakic, P.S. (1991). Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: the relevance of working memory. In B.J. Carroll & J.E. Barrett (Red.), *Psychopathology and the Brain* (pp. 1-23). New York: Raven Press.
- Hoof, J.J.M. van. (2002). The abnormal development of drive and guidance mechanisms in the brain: the pathogenesis of schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, 14, 134-146.
- Hoof, J.J.M. van. (2003). A motor hypothesis of the origin of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62, 183-185.
- 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.
- Johnson, D.L., Wiebe, J.S., Gold, S.M., e.a. (1999). Cerebral blood flow and personality: a positron emission tomography study. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 252-257.
- Koolhaas, J.M., Korte, S.M., De Boer, S.F., e.a. (1999). Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 925-935.
- Kraepelin, E. (1893). *Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte* (4de druk). Leipzig: Verlag von Ambrosius Abel.
- Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., e.a. (1992). Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85, 224-227.
- Liddle, P., & Pantelis, C. (2003). Brain imaging in schizophrenia. In S.R. Hirsch & D.R. Weinberger (Red.), *Schizophrenia* (2de druk) (pp. 403-420). Massachusetts: Blackwell Science.
- Mayberg, H.S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 471-481.
- Nonneman, A.J., Corwin, J.V., Sahley, C.L., e.a. (1984). Functional development of the prefrontal system. In S. Finger & C.R. Almlie (Red.), *Early brain damage. Vol. 2. Neurobiology and Behavior* (pp. 138-153). Orlando, FL: Academic Press.
- Ødegaard, O. (1932). *Emigration and Insanity: a study of mental disease among the Norwegian-born population in Minnesota*. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, 7(Suppl. 4), 201-232.
- Pitcher, E.G., & Schultz, L.H. (1983). *Boys and Girls at Play: the develop-*

- ment of Sex Roles. South Hadley, Mass: Bergin and Garvey.
- Shah, A., & Frith, U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 34, 1351-1364.
- Stevens, A., & Price, J. (1997). *Evolutionary Psychiatry. A new beginning* (2de druk). London: Routledge.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1983). Frontal lobe lesions and behavior. In A. Kertesz (Red.), *Localization in Neuropsychology* (pp. 429-454). New York: Academic Press.
- Thatcher, R.W. (1994). Cyclic Cortical Reorganization: Origins of Human Cognitive Development. In G. Dawson & K.W. Fischer (Red.), *Human Behavior and the Developing Brain* (pp. 232-269). New York: The Guilford Press.
- Weinberger, D.R. (1986). The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In M.A. Nasrallah & D.R. Weinberger (Red.), *The Handbook of Schizophrenia I: The Neurology of Schizophrenia* (pp. 397-406). Amsterdam: Elsevier.
- Wolford, G., Miller M.B., & Gazzaniga, M.S. (2004). Split Decisions. In M.S. Gazzaniga (Red.), *The Cognitive Neurosciences III* (pp. 1189-1199). Massachusetts: The MIT Press.
- Woods, B.T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 1661-1670.

AUTEUR

J. J. M. VAN HOOFF is zenuwarts en A-opleider psychiatrie en coördinator onderzoek van de GGZ Oost Brabant.
Correspondentieadres: dr. J.J.M. van Hoof, GGZ Oost Brabant, Joannes Zwijssenlaan 123, 5342 BT Oss.
E-mail: jjm.van.hoof@ggzooostbrabant.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-6-2006.

SUMMARY

An imbalance between drive and guidance. A new model for the pathogenesis of schizophrenia – J.J.M. van Hoof –

BACKGROUND We still do not know how genetic and environmental factors cause schizophrenia. The pathogenesis of this illness is unknown.

AIM To develop a pathogenetic model that has greater explanatory power than the existing hypotheses concerning schizophrenia.

METHOD We searched the literature with the help of Medline (from 1966) using the search terms ‘schizophrenia’, ‘basal ganglia’, ‘striatum’ and ‘cerebellum’. We also consulted recent manuals on schizophrenia, evolutionary psychiatry and neuroanatomy.

RESULTS The analysis showed that during the phylogenesis and ontogenesis of the brain two mechanisms, which are primarily motor-control mechanisms, are applied to the intentional level of functioning; one of these initiates and delivers power to intentions (the drive mechanism), whereas the other steers and guides intentions (the guidance mechanism). As a result of the repeated application of these two mechanisms an imbalance to the detriment of the drive mechanism in the end manifests itself as schizophrenia. The model clarifies the clinical and epidemiological findings and the course of the illness.

CONCLUSION The model provides a more comprehensive explanation for existing clinical and epidemiological data than do current alternatives. The model is compliant with the main prevailing views of psychiatrists on schizophrenia and it places the genesis of schizophrenia in an evolutionary perspective.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)1, 27-36]

KEY WORDS basal ganglia, cerebellum, etiology, evolution, schizophrenia