

# Neurobiologische hypothesen over de pathogenese van schizofrenie

## Van degeneratie tot progressieve ontwikkelingsstoornis

J.M. BAKKER, L. DE HAAN

**DOEL** Het geven van een overzicht van de belangrijkste neurobiologische hypothesen over de pathogenese van schizofrenie.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van Medline over de periode 1994 - juli 1999 en referenties bij de gevonden artikelen.

**RESULTATEN** In de literatuur worden drie belangrijke denkrichtingen onderscheiden: neurodegeneratie, een stoornis die zich beperkt tot de vroege ontwikkeling van de hersenen en een progressieve ontwikkelingsstoornis. Uit onderzoeksbevindingen en klinische waarnemingen blijkt dat de neurodegeneratiehypothese achterhaald is; dat er een aantal belangrijke argumenten tegen een tot de vroege ontwikkeling beperkte stoornis bestaan; en dat een progressieve ontwikkelingsstoornis verenigbaar is met vele klinische feiten en onderzoeksbevindingen.

**CONCLUSIE** Er zijn sterke aanwijzingen dat er bij schizofrenie sprake is van een progressieve ontwikkelingsstoornis. Deze aanwijzingen kunnen worden opgevat als een reden voor nader onderzoek naar de mogelijkheden van vroegtijdige behandeling van psychose en behandeling vóór de eerste psychotische episode.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 1, 21-29]

**TREFWOORDEN** neurodegeneratie, ontwikkelingsstoornis, pathogenese, plasticiteit, schizofrenie

Het debat over de pathogenese van schizofrenie begon rond de vorige eeuwwisseling. Hoewel er inmiddels veel onderzoek heeft plaatsgevonden, is de discussie aan het begin van de eenentwintigste eeuw nog steeds levendig.

Hypothesen over het ontstaan van schizofrenie zijn zowel vanuit fundamenteel wetenschappelijk als vanuit praktisch oogpunt interessant. Zij geven richting aan onderzoek dat kan leiden tot beter begrip van de pathogenese, en kunnen ook relevant zijn voor therapeutische interventies. Zo bestaat bijvoorbeeld de hypothese dat bij schizofrenie sprake is van een progres-

sief pathogenetisch proces. Als deze hypothese gesteund wordt door bestaande kennis en verenigbaar is met nieuwe onderzoeksbevindingen, dan zou het tijdstip waarop de behandeling begint, van belang kunnen zijn.

In dit artikel bespreken wij de belangrijkste richtingen in het denken over de neurobiologische hypothesen over de pathogenese van schizofrenie. Er zal vooral worden ingegaan op beleopectsaspecten van de pathogenese, omdat hierin belangrijke aanwijzingen kunnen worden gevonden ten aanzien van specifiekere hypothesevorming. Daarnaast zijn tijdsrelaties mogelijk

klinisch relevant, terwijl dit (nog) niet opgaat voor de etiologie en voor de locatie van de hersenafwijkingen. Etiologische hypothesen en aanwijzingen voor betrokkenheid van specifieke hersenstructuren komen daarom slechts zijdelings aan de orde.

Op grond van de literatuur kunnen globaal drie richtingen in de hypothesevorming worden onderscheiden: ten eerste een neurodegeneratief proces; ten tweede een stoornis die zich beperkt tot de vroege ontwikkeling van de hersenen; en ten derde een progressieve ontwikkelingsstoornis. Van deze drie hoofdlijnen bepreken we enkele veronderstelde pathogenetische processen, de ondersteunende onderzoeksbevindingen en de kritiek.

## METHODOLOGIE

Aangezien een neurobiologische benadering werd gekozen, werd het zoeken van relevante publicaties beperkt tot het raadplegen van Medline. Er werd gezocht naar overzichtsartikelen uit de periode 1994 - juli 1999, waarbij de zoekwoorden *schizophrenia*, *pathogenesis*, *neurodevelopment* en *neuropathology* werden gebruikt. Ook werd literatuur gezocht via referenties bij de gevonden artikelen.

## RESULTATEN

### *Neurodegeneratie*

Vooral in de eerste helft van deze eeuw werden neurodegeneratieve processen verondersteld een rol te spelen bij schizofrenie. Onder neurodegeneratie wordt verstaan: een progressief verlies of een progressieve beschadiging van hersenweefsel door bijvoorbeeld auto-immuunprocessen, infectieuze of toxische processen.

*Veronderstelde processen* Bij neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson of het Creutzfeldt-Jakob-syndroom, vindt men in de hersenen karakteris-

tieke histologische afwijkingen, zoals een toegenomen hoeveelheid seniele plaques, *neurofibrillary tangles*, angiopathie, neuronenvlies of gliose. Gliose wordt beschouwd als een belangrijk kenmerk van neurodegeneratie (Woods 1998) en bestaat uit proliferatie van gliacellen als gevolg van een ontsteking in de hersenen. Aan deze ontsteking kan infectie, auto-immuunziekte, of schade door zuurstofgebrek ten grondslag liggen. Ook bij schizofrenie werden dergelijke afwijkingen vermoed.

*Steun voor deze hypothese* Neurodegeneratie is per definitie een progressief proces, al dan niet beperkt tot een bepaalde periode in het beloop van de betreffende ziekte. Progressieve klinische achteruitgang zou dan ook passen bij een neurodegeneratieve hypothese. Binnen de huidige definitie van schizofrenie blijkt er sprake van een subgroep van patiënten waarbij vóór het manifesteren van de eerste psychose al achteruitgang in het functioneren optreedt. Negatieve symptomen nemen zowel in deze eerste periode als na psychotische recidieven toe, om na enkele jaren op een stabiel niveau te blijven (McGlashan 1998).

Daarnaast is met beeldvormend onderzoek overtuigend aangetoond dat bij een subgroep van patiënten met schizofrenie sprake is van vergrote ventrikels en een verminderd volume van corticaal hersenweefsel (Harrison 1999). Bij neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Alzheimer, is er eveneens sprake van een afgenomen volume van corticaal hersenweefsel, wat een argument is om ook bij schizofrenie degeneratie te veronderstellen. Progressie van deze afwijkingen is nog niet duidelijk aangetoond.

*Kritiek op deze hypothese* Een belangrijk punt van discussie betreft de aanwezigheid van gliose. De aanwezigheid van gliose bij schizofrenie werd gemeld in een aantal oudere publicaties. Vele daaropvolgende publicaties meldden echter geen gliose (Harrison 1999). Later bleek dat wanneer gliose was geconstateerd, er tevens sprake was van focale, niet-specifieke afwijkingen zoals klei-

ne infarcten en wittestofafwijkingen, die het bestaan van gliose zouden kunnen verklaren. Daarnaast wordt in de hersenen van schizofreniepatiënten die ook lijden aan dementie, een toegenomen aantal gliacellen gevonden. In vele onderzoeken wordt voor het bestaan van de dementie echter niet gecorrigeerd, zodat dit kan leiden tot fout-positieve uitkomsten (Harrison 1999).

Deze bevindingen suggereren dat gliose geen kenmerk van schizofrenie is, maar een gevolg van bijkomende pathologie. Hierbij moet worden aangetekend dat de definitie van gliose niet geheel duidelijk is, wat de herkenning kan beïnvloeden. Tevens zijn in de loop der jaren de kleuringstechnieken veranderd en is het focus van de onderzoeken verschoven van diëncefale naar corticale gebieden (Harrison 1999). Ondanks deze bezwaren kan worden gesteld dat bij schizofrenie waarschijnlijk geen sprake is van gliose, wat suggereert dat aan schizofrenie geen neurodegeneratie ten grondslag ligt.

#### Vroegtijdige ontwikkelingsstoornis

Een tweede belangrijke richting in het denken over pathogenetische processen bij schizofrenie is die van de vroegtijdige ontwikkelingsstoornis. Hieronder wordt een stoornis in de ontwikkeling van de hersenen verstaan, die zich beperkt tot de prenatale ontwikkeling en/of de ontwikkeling tijdens de vroegste jeugd.

*Veronderstelde processen* De vroege ontwikkeling van de hersenen kenmerkt zich onder meer door proliferatie en migratie van neuronen van rond de ventrikels naar de cerebrale cortex. Daarnaast treden apoptose (geprogrammeerde celdood) van neuronen, proliferatie van axonen en dendrieten, en myelinisatie van axonen op. Deze processen vinden plaats tijdens de zwangerschap, proliferatie van axonen en dendrieten en myelinisatie van axonen vinden voor een belangrijk deel ook plaats tijdens de vroege jeugd.

Theoretisch kunnen al deze processen ge-

stoord zijn bij schizofrenie. Men veronderstelt vooral dat er sprake is van verstoorde migratie van neuronen tijdens de zwangerschap. Stressfactoren in utero of perinataal zouden een rol kunnen spelen bij deze verstoorde ontwikkeling. In het bijzonder wordt gedacht aan virale infecties, zuurstoftekort en ondervoeding bij de moeder.

*Steun voor deze hypothese* Steun voor de vroege ontwikkelingsstoornishypothese wordt gevonden in een aantal argumenten (beschreven in de overzichtsartikelen van Murray (1994), Weinberger (1995) en Harrison (1999)): bij schizofrenie zijn afwijkingen gevonden in de schikking van neuronen (cytoarchitectuur) in de hersenschors, wat suggestief is voor een verstoorde migratie van neuronen (Arnold e.a. 1997; Harrison 1999); het seizoen van geboorte, ondervoeding tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, influenza tijdens het tweede trimester en obstetrische complicaties zijn risicofactoren voor het ontstaan van schizofrenie (Hoek & Van Oel 1996); leermoeilijkheden, motorische stoornissen en verminderde sociale vaardigheden manifesteren zich bij een deel van de patiënten voordat de ziekte zich openbaart (Weinberger 1995); er blijkt bij schizofrenie sprake van kleine fysieke afwijkingen, zoals afwijkende dermatoglyfen (huidlijsten op de vingertoppen) (Ismail e.a. 1998); de anatomische links-rechtsasymmetrie van de hersenhelften blijkt bij patiënten met schizofrenie verminderd; dit wordt mogelijk veroorzaakt door een gestoorde ontwikkeling, maar het is ook mogelijk dat het pathologische proces zich, tijdens of na de ontwikkeling, asymmetrisch manifesteert (DeLisi 1997).

Vergrote hersenventrikels en een verminderd corticaal hersenvolume zijn al aanwezig bij eerste-episodepatiënten (Zipursky e.a. 1998) en bij gezonde adolescenten en jonge volwassenen die familiair belast zijn voor de ziekte (Harrison 1999).

Het ontbreken van gliose is verenigbaar met de vroege ontwikkelingsstoornishypothese.

Gliose treedt waarschijnlijk niet op bij ontsteking van hersenweefsel voor het einde van het tweede trimester van de zwangerschap. Dit suggereert dat er sprake kan zijn van een pathologisch proces dat plaatsvindt vóór dit moment (Harrison 1999).

*Kritiek op deze hypothese* Bij beeldvormend onderzoek van de hersenen wordt bij patiënten met schizofrenie een vergrote extracerebrale ruimte gevonden. Dit betekent dat er sprake moet zijn van verlies aan hersenweefsel na het vijfde levensjaar, aangezien de groei van de hersenen de groei van de schedel bepaalt en de schedelinhoud na sluiting van de schedelnaden niet reversibel is. Een proces dat zich beperkt tot de pre- of perinatale tijd leidt daarom niet tot een vergroting van extracerebrale ruimte (Woods 1998).

Een tweede tegenargument betreft de lange periode tussen het veronderstelde ontstaan van de hersenschade en het ontstaan van symptomen. De hersenschade zou relatief gering moeten zijn om de afwezigheid van ernstige pathologie gedurende jaren te verklaren, maar de uiteindelijke ernst van de ziekte maakt dit minder waarschijnlijk. Om de lange latentietijd van de ziekte met het model te verenigen, zijn vergelijkingen gemaakt met andere aandoeningen en met diermodellen voor vroege hersenschade. Zo zijn dyslexie en schizofrenie vergeleken. Deze vergelijking gaat echter mank, omdat er bij dyslexie sprake is van een achterblijvende functionele ontwikkeling, en bij schizofrenie een achteruitgang ten opzichte van het voorafgaande niveau van functioneren (Woods 1998). Ook in diermodellen werd na het toebrengen van een laesie tijdens de vroege ontwikkeling geen late achteruitgang gezien, maar eerder een achterblijvende ontwikkeling ten opzichte van soortgenoten zonder laesie (Goldman 1971; Sams-Dodd e.a. 1997; Woods 1998).

*Progressieve ontwikkelingsstoornis*

De derde richting in de hypothesevorming

betreft de veronderstelling dat bij schizofrenie sprake is van een voortschrijdend pathologisch proces in de hersenen. Een proces dat zich niet beperkt tot de pre- en/of perinatale tijd, maar dat ook actief is na het vijfde levensjaar en dat anders van aard is dan de klassieke neurodegeneratie.

*Veronderstelde processen* Een voorbeeld van een pathogenetisch proces dat een rol zou kunnen spelen bij een progressieve ontwikkelingsstoornis, is ontregelde neuronale apoptose (Woods 1998). Apoptose ('geprogrammeerde celdood') is een in vele weefsels voorkomende fysiologische celdood tijdens de ontwikkeling. Dit type celdood lijkt te worden gereguleerd via de activatie van intrinsieke factoren (genen) en niet door externe stimuli (Kreutzberg e.a. 1997).

Een ander mogelijk mechanisme is een versterkte mate van de neuronale pruning ('snoeien') bij schizofrenie. De ontwikkeling van de hersenen tijdens de jeugd bestaat er onder meer uit dat de meest gebruikte en/of voor het functioneren van de hersenen meest gunstige synapsen en dendrieten bewaard blijven voor het volwassen brein. Te weinig gebruikte of ongunstige verbindingen verdwijnen (Weickert & Weinberger 1998).

Dit proces treedt tijdens de gehele ontwikkeling van de hersenen op. Vooral tijdens de adolescentie is sprake van (re)organisatie van verbindingen via pruning (Keshavan e.a. 1994). Afwijkende regulatie van deze plasticiteit zou gedurende de gehele ontwikkeling een ongunstige invloed kunnen uitoefenen op allerlei aspecten van de hersenontwikkeling. Te denken valt aan ongewenste verbindingen tussen bepaalde hersengebieden (*miswiring*), of een gebrek aan remmende of stimulerende activiteit.

Pathologische pruning zou veroorzaakt kunnen worden door een genetisch bepaalde afwijking in de moleculaire regulatie van de plasticiteit van de hersenen. Er wordt gezocht naar bijvoorbeeld afwijkingen in de neurotrofische factoren die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van celmigratie en interacties tussen neuro-

nen (Weickert & Weinberger 1998). Ook zou afwijkende pruning secundair (compensatoir) kunnen zijn aan een ander pathologisch proces.

Ten slotte veronderstellen Lieberman e.a. (1997) dat *neurochemische sensibilisatie* optreedt. In hun model is sprake van een combinatie van een vroege ontwikkelingsstoornis en een later optredend, progressief proces. Er worden drie stadia onderscheiden. In het eerste stadium, tijdens de zwangerschap en/of rond de geboorte, ontstaan afwijkende migratie, cytoarchitectuur en synapsvorming. Dit leidt tot verminderde inhibitie van de cortex op subcorticale structuren. In het tweede stadium, tijdens de adolescentie of de vroege volwassenheid, ontstaat neurochemische sensibilisatie onder invloed van prikkels uit de omgeving (psychosociale stressfactoren of drugs). Onder sensibilisatie wordt hier de verhoogde respons na herhaalde blootstelling aan een schadelijke prikkel verstaan. Waar bij gezonde personen versterking van neurale activiteit weer hersteld wordt, ontstaat bij patiënten met schizofrenie, door de verminderde corticale inhibitie, een verhoogde activiteit van het dopaminesysteem in de subcorticale regionen. Het derde en laatste stadium bestaat uit de neurotoxische gevolgen van de sensibilisatie. Gedacht kan worden aan structurele veranderingen door apoptose als gevolg van overprikkeling.

*Steun voor deze hypothese* Steun voor de hypothese van een progressief proces na de pre- en perinatale periode vindt men ten eerste in de genoemde vergroting van de extracerebrale ruimte. Daarnaast is longitudinaal onderzoek verricht naar een zeldzame vorm van schizofrenie, waarbij de eerste psychotische episode optreedt voor het twaalfde levensjaar. Deze zeldzame vorm vertoont overeenkomsten met de volwassen vorm van de ziekte wat betreft klinische en neurobiologische kenmerken. In het onderzoek blijkt bij deze kinderen sprake van versterkte afname van corticaal weefselvolume en toename van ventrikelgrootte tijdens de adolescentie ten opzichte van leeftijdgenoten (Rapoport e.a.

1999). Mogelijk is hier sprake van een ernstiger en dus duidelijker in beeld te brengen variant van een gemeenschappelijk pathologisch proces. Er bestaat echter nog onduidelijkheid over de progressie van de afwijkingen bij schizofrenie die in de adolescentie manifest wordt.

*Apoptose.* Apoptose kan het kleinere corticale volume en de vergrote ventrikels verklaren, en gaat niet gepaard met gliose. Dierexperimenten hebben aangetoond dat door genetische manipulatie apoptose verstoord kan worden (Woods 1998), wat de hypothese enige steun geeft in het licht van de genetische kwetsbaarheid die bestaat voor schizofrenie.

*Pruning.* De pruninghypothese is interessant omdat ze eenvoudig zou kunnen verklaren waarom de ziekte zich meestal tijdens de adolescentie manifesteert. De pruning bereikt immers een belangrijke fase in de adolescentie. De eenvoud waarmee het model onderzoeksbevindingen en klinische waarnemingen verklaart, geeft het een licht voordeel ten opzichte van de hypothese dat de ontwikkelingsstoornis beperkt blijft tot de vroegste ontwikkeling. Deze laatste visie heeft een aantal extra hypothesen nodig om de latentietijd tussen het moment van optreden van de hersenschade en het uitbreken van de ziekte te verklaren.

De bevinding dat corticaal volumeverlies niet gepaard gaat met celverlies (Harrison 1999) kan worden verklaard door abnormale pruning.

Een indirect steunend argument voor de rol van pruning bij de pathogenese van schizofrenie kan worden gevonden in de aanwijzingen dat abnormale ontwikkeling en plasticiteit ook een rol spelen bij andere aandoeningen waarbij sprake is van afwijkende hersenvolumina, achteruitgang in functioneren en de afwezigheid van gliose in de hersenen (het syndroom van Rett en autisme) (Woods 1998).

*Sensibilisatie.* Lieberman e.a. (1997) noemen een aantal uitkomsten van onderzoeken ter ondersteuning van hun sensibilisatiemodel:

- Bij gezonde personen veroorzaken hoge doses psychostimulantia (dopamineagonisten)



psychotische symptomen (Angrist & Gershon 1970), terwijl bij patiënten met schizofrenie lage doses psychostimulantia hier al aanleiding toe geven (Lieberman e.a. 1987). Patiënten lijken hiermee gevoeliger voor dopamineagonisten.

– Chronisch misbruik van lage tot matige doses psychostimulantia blijkt de kans op een psychose te verhogen (Sato e.a. 1992); zodra een psychose is opgetreden, blijkt hernieuwde toediening van de drug sneller psychotische symptomen te induceren dan daarvoor (Iwanami e.a. 1994).

– De duur van de onbehandelde psychose lijkt samen te hangen met de snelheid van respons op behandeling (Loebel e.a. 1992), terugval (Crow e.a. 1986) en prognose (Wyatt & Henter 1998).

**Kritiek op deze hypothese** Het debat over de progressie van de afwijkingen na het klinisch manifest worden van de ziekte op adolescentenleeftijd wordt nog gevoerd. Een aantal longitudinale onderzoeken maakt melding van progressie, andere melden geen progressie na de eerste psychotische episode (Harrison 1999). Mogelijk wordt progressie gevonden in onderzoek waarbij sprake is van een subgroep van patiënten met een verslechterend beloop of hoge doses antipsychotica. Andere onderzoeken hebben een dergelijke correlatie echter niet aan kunnen tonen. Ook lijkt geen correlatie te bestaan tussen ventrikelgrootte of corticaal volume met ziekteduur, wat tegen progressie van de afwijkingen na de eerste episode pleit (Harrison 1999). Longitudinaal beeldvormend onderzoek naar progressie van de hersenafwijkingen vóór het manifest worden van de ziekte ontbreekt. Daarnaast zijn er voor de genoemde veronderstelde processen (apoptose, pruning en sensibilisatie) nog weinig directe aanwijzingen.

## DISCUSSIE

Neurodegeneratie was lange tijd een leidende hypothese over de pathogenese bij schizofre-

nie. De klinische progressie, zoals deze in het begin van de eeuw werd omschreven, werd ermee verklaard. Ook de vergrote ventrikels en het afgenomen corticale hersenvolume zijn met deze hypothese naar het voorbeeld van andere neurodegeneratieve ziekten goed te verklaren. Na veel onderzoek bestaat echter geen histologisch bewijs voor degeneratie. Deze hypothese lijkt dan ook achterhaald.

De hypothese die uitgaat van een beperkte vroegtijdige ontwikkelingsstoornis, is nog steeds zeer invloedrijk. Diverse onderzoeksbevindingen zijn in overeenstemming met dit model. Echter, vele van deze bevindingen, zoals de iets achterblijvende psychomotorische ontwikkeling of de verminderde asymmetrie van de hersenhelften, wijzen weliswaar op een vroeg proces, maar niet noodzakelijkerwijs op een proces dat zich beperkt tot de pre- of perinatale tijd.

De hypothese die uitgaat van een progressieve ontwikkelingsstoornis, is verenigbaar met vele klinische waarnemingen en onderzoeksbevindingen. Een aantal bevindingen die gewoonlijk worden aangehaald ter ondersteuning van het model dat uitgaat van een vroege, beperkte ontwikkelingsstoornis, kunnen ook worden gezien als steun voor deze derde richting. In combinatie met de gevonden toegenomen extracerebrale ruimte en de bevindingen bij *childhood-onset-schizofrenie*, wijzen deze bevindingen op een progressief proces dat plaatsvindt vóór de eerste psychotische episode en ná de vroegste jeugd. Daarnaast is het waarschijnlijk dat dit proces al tijdens de zwangerschap begint. De intensiteit van het proces zou kunnen variëren binnen de periode vanaf de conceptie tot enkele jaren na het ontstaan van de eerste psychotische verschijnselen.

Voor het bestaan van de genoemde veronderstelde pathogenetische processen zijn nog weinig directe aanwijzingen, waardoor over de concrete invulling van het begrip 'progressieve ontwikkelingsstoornis' alleen voorzichtige uitspraken kunnen worden gedaan.

Onderzoek naar en hypothesen over de

pathogenese van schizofrenie worden sterk gehinderd door de twijfelachtige validiteit van het categoriale concept schizofrenie (Van Praag 1993). De afgrenzing van andere aandoeningen uit het schizofreniespectrum en zelfs van de normaliteit is soms moeizaam.

Gezien de heterogeniteit van klinisch beeld en beloop is het onwaarschijnlijk dat er kenmerkende pathogenetische processen zijn die plaatsvinden bij alle patiënten die voldoen aan de huidige criteria voor de diagnose. Pathogenetische processen zijn bij mannen waarschijnlijk anders dan bij vrouwen, aangezien er grote sekseverschillen zijn in het klinische beloop en de leeftijd waarop psychotische verschijnselen ontstaan. Ook de mate waarin genetische factoren een rol spelen, verschilt waarschijnlijk per subgroep. Zo is de concordantie voor schizofrenie van monozygote tweelingen groter naarmate psychotische verschijnselen vroeger ontstaan en het premorbide functioneren slechter is (Murray 1999).

Voor een groot deel van de bevindingen uit onderzoek en de daaruit volgende hypothesen geldt dat zij waarschijnlijk samenhangen met kwetsbaarheid om schizofrenie te ontwikkelen. Het specifieke verband tussen pathogenetisch proces en de symptomatologie van schizofrenie is nog niet duidelijk.

De klinische uitingen van 'een progressieve ontwikkelingsstoornis leidend tot schizofrenie', die kunnen optreden vóór de eerste psychotische episode, zijn onder te verdelen in drie verschijnselen. Ten eerste achterblijvende vaardigheden op het gebied van sociaal functioneren en cognitie en een achterstand bij de 'ontwikkelingsmijlpalen' (zoals de leeftijd waarop een kind begint met lopen). Ten tweede het vaker dan bij gezonde proefpersonen voorkomen van neurologische 'soft signs' (niet aan specifieke hersengebieden of -systemen gekoppelde neurologische afwijkingen). Ten derde worden vaker kleine fysieke afwijkingen gevonden. Deze afwijkingen worden gedefinieerd als 'ongebruikelijke morfologische kenmerken die geen ernstig medisch of cosmetisch gevolg voor de patiënt hebben', en komen

meestal in het gezicht, aan de oren, handen of voeten voor (Tarrant & Jones 1999).

Deze klinische fenomenen blijken niet specifiek voor patiënten met schizofrenie, hoewel zij bij schizofrenie wel met de hoogste frequentie worden aangetroffen. Patiënten met een affectieve stoornis vertonen deze fenomenen in mindere mate, maar wel vaker dan gezonde proefpersonen (Tarrant & Jones 1999). Onder meer door het gebrek aan specificiteit is het risico voor een individu niet te voorspellen. Voor de huidige klinische praktijk zijn deze verschijnselen dan ook niet van belang. Voor het onderzoek is het interessant dat specifieke risicofactoren mogelijk samenhangen met verschillende psychiatrische ziekten.

Voor de klinische praktijk zou het wel van belang kunnen zijn te weten of bij schizofrenie daadwerkelijk sprake is van een progressief pathogenetisch proces en zo ja, in welk stadium deze progressie optreedt. Op basis van het ziektebeloop kan enige progressie na de eerste psychotische episode worden verondersteld, wat kan worden opgevat als een argument om te streven naar vroegtijdige interventie na het ontstaan van psychotische symptomen. Dit zou van belang kunnen blijken om irreversibele schade bij schizofrenie zoveel mogelijk te beperken. De aanwijzingen dat ook sprake is van progressie vóór de eerste psychotische episode, lijken een argument om ook in het premorbide stadium te interveniëren. De kracht van dit argument wordt echter beperkt door twee factoren. Ten eerste is het nog niet duidelijk hoe de 'toekomstige patiënten' moeten worden geselecteerd. Voor een beschrijving van de voorwaarden waaronder vroege detectie mogelijk is, verwijzen wij naar het artikel van Van Os (1998). Ten tweede bestaat op dit moment nog geen specifieke interventie met aangetoonde effectiviteit in het premorbide stadium. Deze interventie zou overigens per subgroep verschillend kunnen zijn.

In het licht van de aanwijzingen dat bij schizofrenie sprake is van een progressieve ontwikkelingsstoornis van de hersenen, lijkt verder onder-

## zoek naar de mogelijkheden van vroegtijdige interventie bij psychose en interventie in het pre-morbide stadium van belang.

### LITERATUUR

- Angrist, B.M., & Gershon, S. (1970). The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis - preliminary observation. *Biological Psychiatry*, 2, 95-107.
- Arnold, S.E., Ruschinsky, D.D., & Han, L.Y. (1997). Further evidence of abnormal cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia using spatial point pattern analyses. *Biological Psychiatry*, 42, 639-647.
- DeLisi, L.E. (1997). Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? *Schizophrenia Research*, 23, 119-129.
- Goldman, P.S. (1971). Functional development of the prefrontal cortex in early life and the problem of neuronal plasticity. *Experimental Neurology*, 32, 366-387.
- Harrison, P.J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Hoek, H.W., & van Oel, C.J. (1996). Epidemiologie van schizofrenie. In J.A. den Boer & R.J. van den Bosch (red.), *Leerboek Schizofrenie. Een neurobiologische benadering*. Utrecht: De Tijdstroom.
- Ismail, B., Cantor-Graae, E., & McNeil, T.F. (1998). Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1695-1702.
- Iwanami, A., Sugiyama, A., Kuroki, N., e.a. (1994). Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan. A preliminary report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 428-432.
- Keshavan, M.S., Anderson, S., & Pettegrew, J.W. (1994). Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of Psychiatric Research*, 28, 239-265.
- Kreutzberg, G.W., Blakemore, W.F., & Graeber, M.B. (1997). Cellular pathology of the nervous system. *Greenfield's Neuropathology*, 6th edition. London: Arnold.
- Lieberman, J.A., Kane, J.M., & Alvir, J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91, 415-433.
- Lieberman, J.A., Sheitman, B.B., & Kinon, B.J. (1997). Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*, 17, 205-229.
- Loebel, A.D., Lieberman, J.A., Alvir, J.M.J., e.a. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1183-1188.
- McGlashan, T.H. (1998). The profiles of clinical deterioration in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 32, 133-141.
- Murray, R.M. (1994). Neurodevelopmental schizophrenia: The rediscovery of dementia praecox. *British Journal of Psychiatry, Supplement*, 25, 6-12.
- Murray, R.M. (1999). Mondelinge mededeling.
- Os, J. van (1998). Zin en onzin van detectie van pre-schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 570-576.
- Praag, H.M. van (1993). 'Make-believes' in psychiatry or the perils of progress. New York: Brunner/Mazel.
- Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Blumenthal, J., e.a. (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 649-654.
- Sams-Dodd, F., Lipska, B.K., & Weinberger, D.R. (1997). Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behavior in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)*, 132, 303-310.
- Sato, M., Numachi, Y., Hamamura, T. (1992). Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 115-122.
- Tarrant, C.J., & Jones, P.B. (1999). Precursors to schizophrenia: Do biological markers have specificity? *Canadian Journal of Psychiatry*, 44, 335-349.
- Weickert, C.S., & Weinberger, D.R. (1998). A candidate molecule approach to defining developmental pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 303-316.
- Weinberger, D.R. (1995). Schizophrenia. From neuropathology to neurodevelopment. *The Lancet*, 346, 552-557.
- Woods, B.T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1661-1670.
- Wyatt, R.J., & Henter, I.D. (1998). The effects of early and sustained intervention on the long-term morbidity of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 32, 169-177.
- Zipursky, R.B., Lambe, E.K., Kapur, S., e.a. (1998). Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 55, 540-546.



AUTEURS

J.M. BAKKER is arts, werkzaam bij de RIAGG Zuid/Nieuw-West te Amsterdam.

L. DE HAAN is psychiater, verbonden aan de adolescentenkliniek van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

Correspondentieadres: L. de Haan, AMC/de Meren, Adolescentenkliniek, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam Z-O.

E-mail: L.deHaan@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen medegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-12-1999.

SUMMARY

Neurobiological hypotheses on the pathogenesis of schizophrenia. From degeneration to progressive developmental disorder – J.M. Bakker, L. de Haan –

**AIM** Reviewing the main neurobiological hypotheses concerning the pathogenesis of schizophrenia.

**METHOD** Literature review by means of searching Medline from 1994 till July 1999 and the references found in those articles.

**RESULTS** In literature three main directions of hypothesizing are recognized: neurodegeneration, a disorder limited to early brain development and a progressive neurodevelopmental disorder. The neurodegeneration hypothesis proves outdated; some significant facts make a good case against a limited early developmental disorder; and a progressive developmental disorder is in line with many clinical observations and data from research.

**CONCLUSION** Strong evidence exists for a progressive developmental disorder in schizophrenia. This evidence may be taken as a reason for more research into the possibilities of early treatment of psychosis and treatment prior to the first psychotic episode.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 1, 21-29]

**KEYWORDS** developmental disorder, neurodegeneration, pathogenesis, plasticity, schizophrenia