

# Disconnectiviteit bij schizofrenie: afwijkingen in de witte stof van de hersenen

B.D. PETERS, L. DE HAAN, D.H. LINSZEN

**ACHTERGROND** De pathofysiologie en symptomatologie van schizofrenie hangt mogelijk samen met een verstoorde communicatie of connectiviteit tussen individuele hersencellen en tussen hersengebieden. Hersencellen en hersengebieden communiceren met elkaar via axonen, die het hoofdbestanddeel van de witte stof in de hersenen vormen.

**DOEL** Het geven van een overzicht van de bevindingen van onderzoek naar de witte stof bij patiënten met schizofrenie.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van Medline met als trefwoorden 'schizophrenia', 'corpus callosum' en 'white matter'. Artikelen over onderzoeken met structurele magnetic resonance imaging (SMRI), MR-spectroscopie (MRS), diffusion tensor imaging (DTI) en over post mortem onderzoek werden geselecteerd.

**RESULTATEN** Twaalf post mortemonderzoeken en 36 onderzoeken met SMRI hebben conflicterende bevindingen opgeleverd. Eén onderzoek met MRS en 5 van de 7 onderzoeken met DTI suggereerden verminderde integriteit van de witte stof bij schizofrenie.

**CONCLUSIE** De gevonden afwijkingen in de witte stof geven enige steun aan de disconnectiviteitshypothese bij schizofrenie. Geavanceerde MRI-technieken zoals MRS en DTI zijn mogelijk beter geschikt dan SMRI om in vivo inzicht te verschaffen in wittestofafwijkingen bij schizofrenie.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 8, 507-515]

**TREFWOORDEN** connectiviteit, magnetische kernspinresonantie, schizofrenie, witte stof

## NEURALE CONNECTIVITEIT

Cognitieve processen vereisen communicatie tussen individuele hersencellen en tussen hersengebieden. Deze communicatie en de onderliggende anatomische verbindingen tussen individuele hersencellen en tussen hersengebieden worden neurale connectiviteit genoemd. De ongeveer honderd miljard neuronen in het menselijk brein hebben elk duizend tot honderdduizend verbindingen met andere hersencellen. De cellichamen van de neuronen bevinden zich in de

grijze stof. De axonen van de neuronen, omgeven door het wit gekleurde myeline, bundelen zich tot banen en vormen de witte stof. Hersengebieden communiceren met elkaar via deze banen.

**Disconnectiviteit en schizofrenie** De symptomatologie van schizofrenie zou samen kunnen hangen met een stoornis in de neurale connectiviteit (McGlashan & Hoffman 2000; Bullmore e.a. 1997). Het model dat de verschijnselen van schizofrenie relateert aan een stoornis in de connectiviteit (disconnectiviteitshypothese) staat tegenover het idee

dat specifieke symptomen gerelateerd zijn aan afwijkingen in specifieke hersengebieden. Zo worden negatieve symptomen vaak verklaard door een 'hypoactivering' van de prefrontale cortex. Echter, functionele beeldvormende onderzoeken (positronemissietomografie (PET), functionele magnetische kernspinresonantie (fMRI)) die hersenactiviteit meten tijdens het uitvoeren van bepaalde taken, laten bij patiënten vaak afwijkende activering van meerdere hersengebieden zien. Katz e.a. (1996) vonden tijdens een aandachtstaak dat activering in een aantal hersengebieden bij gezonde controlepersonen sterk gecorreleerd was, maar dat bij patiënten deze samenhang ontbrak. Deze gestoorde netwerkactivering zou samen kunnen hangen met een gestoorde connectiviteit tussen de hersengebieden.

Stoornissen van cognitieve functies, zoals aandacht, werkgeheugen en uitvoerende functies, komen zeer vaak voor bij patiënten met schizofrenie (Hoff & Kremer 2002). Andreasen e.a. (1999) veronderstelden dat neurale disconnectiviteit met als gevolg een gestoorde synchroniciteit en coördinatie van mentale processen het kernprobleem bij schizofrenie is. Dit zou kunnen leiden tot incorrecte associatie van externe en interne informatie (verkeerde communicatie tussen verschillende hersengebieden) met wanen en hallucinaties tot gevolg, tot gestoorde taalcoördinatie met formele denkstoornissen tot gevolg en tot defecte 'flow' van informatie met negatieve symptomen tot gevolg. Bij schizofreniepatiënten is een verstoorde integratie van auditieve en visuele spraakinformatie gevonden (De Gelder e.a. 2003) en een verstoorde integratie van affectieve kleuring van stem en gezichtsuitdrukking (De Gelder e.a. 1997). Dit zou kunnen samenhangen met de problemen die sommige patiënten ervaren in sociale situaties. Een meer algemene verstoring van sensorische integratie van interne en externe stimuli zou tevens andere symptomen van schizofrenie kunnen verklaren: snel afgeleid zijn in een drukke omgeving, gedachtedruk, desorganisatie, en ook hallucinaties en wanen.

Naast neurale disconnectiviteit tussen her-

sengebieden, zou gestoorde connectiviteit tussen neuronen in die hersengebieden kunnen leiden tot sommige symptomen van schizofrenie. Hoffman & McGlashan (1997) vonden in een computersimulatie van spraakperceptie dat door het elimineren van meer dan 40% van de verbindingen ('synapsen') in het programma hallucinaties (het genereren van spraakherkenning zonder input) konden worden gesimuleerd.

Schizofreniepatiënten hebben dus waarschijnlijk stoornissen van mentale functies doordat de vereiste gecoördineerde communicatie tussen en binnen hersengebieden verstoord is. Functioneel beeldvormend hersenonderzoek laat een verstoorde activering van cognitieve netwerken zien. Dit heeft geleid tot de hypothese dat een gestoorde connectiviteit tussen hersengebieden aan de basis ligt van symptomen en cognitieve functiestoornissen bij schizofrenie.

Deze connectiviteitstoornis komt mogelijk voort uit een progressieve ontwikkelingsstoornis, die in utero begint onder invloed van genetische factoren en omgevingsfactoren (Bullmore e.a. 1997). Deze vroegontstane afwijkingen zouden de hersenontwikkeling in de adolescentie kunnen verstoren en kwetsbaar maken voor de invloeden van psychosociale stress of druggebruik in de adolescentie, cumulerend in een psychotische decompensatie (Weinberger 1987; Velakoulis e.a. 2000).

*De rol van de witte stof bij disconnectiviteit* Afwijkingen in de witte stof zouden een biologisch substraat van disconnectiviteit kunnen zijn. Bij schizofrenie is de witte stof onderzocht door middel van post mortem onderzoek en structurele magnetic resonance imaging (sMRI) en de geavanceerde MR-spectroscopie (MRS) en diffusion tensor imaging (DTI). MRS is een non-invasieve techniek die gebruikt kan worden om in vivo concentraties van verschillende metabolieten in de hersenen te meten, bijvoorbeeld N-acetylaspartaat (NAA). NAA wordt gezien als een 'marker' van de integriteit en levensvatbaarheid van neuronen. DTI geeft een indicatie van de integriteit van de wit-

testofbanen. Dit is mogelijk omdat het MR-sig-naal voor een deel afhankelijk is van de beweging van watermoleculen in de witte stof. Coherente banen van wittestofvezels beperken de vrije diffusie van de watermoleculen loodrecht op de lengteas van de vezels. Dit wordt anisotropie genoemd. Anisotropie neemt af wanneer de integriteit van deze banen is aangetast en de watermoleculen vrijer in alle richtingen kunnen bewegen (Lim e.a. 1999).

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de wittestofafwijkingen zoals die gevonden zijn bij schizofreniepatiënten. Dit overzicht is gecategoriseerd naar onderzoeksmethode: post mortem onderzoek, SMRI, MRS en DTI. Per onderzoeksmethode worden de bevindingen besproken betreffende het corpus callosum en betreffende de rest van de witte stof. Het corpus callosum (CC) bestaat uit vele axonen, die de beide hemisferen van de hersenen verbinden.

## METHODE

Op de website van PubMed (<http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) van de National Library of Medicine (Medline) werd gezocht met als trefwoorden 'schizophrenia', 'corpus callosum' en 'white matter'. Artikelen over onderzoeken met SMRI, MRS, DTI en post mortem onderzoek werden geselecteerd. 'Schizophrenia' gecombineerd met 'corpus callosum' leverde 31 relevante artikelen op. 'Schizophrenia' gecombineerd met 'white matter' leverde 14 relevante artikelen op. Relevante referenties van deze artikelen zijn tevens gebruikt voor het onderstaande overzicht.

## RESULTATEN: POST MORTEM ONDERZOEK EN SMRI-ONDERZOEK

### Corpus callosum

**Post mortem onderzoek** Bij mannelijke schizofreniepatiënten is een *grotere* dichtheid van axonen in het corpus callosum (CC) gevonden dan bij vrouwelijke patiënten, terwijl deze verhouding

bij gezonde controlepersonen omgekeerd was (Highley e.a. 1999). Casanova e.a. (1989) en Nasrallah e.a. (1983) vonden geen verschil in het aantal axonen bij schizofreniepatiënten en controlepersonen.

Een *groter* CC dan dat bij controlepersonen is gevonden bij schizofreniepatiënten (Rosenthal & Bigelow 1972). Ook patiënten met een vroeg ziektebegin bleken een *groter* CC te hebben dan patiënten met een laat ziektebegin (Bigelow e.a. 1983). Echter, Brown e.a. (1986) vonden *geen* verschillen in CC-grootte.

**SMRI onderzoek** Sommige onderzoekers vonden een *toegenomen* grootte van het gehele CC (Rossi e.a. 1988a; Mathew e.a. 1985), anderen alleen een *groter* voorste deel van het CC (Uematsu & Kaiya 1988), of een *groter* CC bij vrouwelijke patiënten (Nasrallah e.a. 1986), of een *groter* achterste deel bij vrouwelijke patiënten bij wie de ziekte begon na het vijftiende levensjaar ten opzichte van vrouwen bij wie de ziekte vroeger begon (Scheller-Gilkey & Lewine 1999). Tevens is bij een groep 'childhood onset' schizofreniepatiënten een *groter* CC gevonden (Jacobsen e.a. 1997).

Maar ook een *afgenomen* grootte van het CC is gevonden: van het gehele CC (Rossi e.a. 1988b; Rossi e.a. 1989; Stratta e.a. 1989; Hoppner e.a. 2001), en van specifieke delen ervan (Keshavan e.a. 2002; Hoppner e.a. 2001). Ook hier zijn verschillen tussen mannen en vrouwen gevonden: afname van het gehele CC bij mannelijke patiënten, maar niet bij vrouwelijke patiënten (Woodruff e.a. 1993); bij vrouwelijke patiënten met een eerste psychose, maar niet bij mannelijke patiënten (Hoff e.a. 1994); en bij mannelijke patiënten ten opzichte van vrouwelijke patiënten, terwijl deze verhouding bij gezonde controlepersonen omgekeerd was (Raine e.a. 1990). Een *afgenomen* grootte van het voorste deel van het CC hing samen met een langere ziekte duur (Downhill e.a. 2000), en een *afgenomen* grootte van het gehele CC met negatieve symptomatologie (Tibbo e.a. 1998; Gunther e.a. 1991).

Weer andere onderzoeken toonden *geen* verschil in CC-grootte aan tussen patiënten en controleper-

sonen (Smith e.a. 1987; Kelsoe e.a. 1988; Hauser e.a. 1989; Lewine e.a. 1990; Casanova e.a. 1990; Young e.a. 1991; Colombo e.a. 1993; Colombo e.a. 1994; Woodruff e.a. 1997; Meisenzahl e.a. 1999; Chua e.a. 2000; Frodl e.a. 2001; Rossell e.a. 2001).

Drie onderzoeken vonden een *abnormale* vorm van het CC bij schizofreniepatiënten (Casanova e.a. 1990; Narr e.a. 2000; Downhill e.a. 2000).

#### Overige witte stof

*Post mortem onderzoek* Drie onderzoeken hebben zich gericht op de *densiteit* van neuronen in de witte stof. In de witte stof bevinden zich naast axonen ook cellichamen van neuronen. De functie hiervan is niet bekend, mogelijk zijn ze overblijfselen van een embryologische structuur (Kirkpatrick e.a. 1999). Bij schizofreniepatiënten is een *grotere* densiteit van neuronen in de oppervlakkige frontale witte stof gevonden (Anderson e.a. 1996; Akbarian e.a. 1996) en een *toegenomen* densiteit in de dieper gelegen witte stof (Akbarian e.a. 1996). Kirkpatrick e.a. (1999) vonden in de pariëtale cortex een *grotere* densiteit van neuronen in de witte stof bij patiënten met voornamelijk negatieve symptomen.

Het *globale volume* van de witte stof (Highley e.a. 2001) noch het volume van de witte stof in de frontaalkwabben (Heckers e.a. 1991) bleken bij schizofreniepatiënten afwijkend. Wel vonden Colter e.a. (1987) *minder parahippocampale witte stof* bij schizofreniepatiënten, vergeleken met de hoeveelheid bij patiënten met een affectieve stoornis.

*SMRI-onderzoek* Met SMRI is bij schizofreniepatiënten wel een *globale vermindering* van het volume aan witte stof gevonden (Cannon e.a. 1998; Meisenzahl e.a. 1999), en ook *vermindering* van densiteit van de witte stof in de frontaalkwabben (Paillere-Martinot e.a. 2001) en *verminderde* densiteit van de witte stof in de linkertemporaalkwab en linkerfrontaalkwab (Sigmundsson e.a. 2001). Rivkin e.a. (2000) vonden geen verschil in volume van *wittestoflaesies* bij schizofrenie.

#### RESULTATEN: MRS-ONDERZOEK

Bij schizofreniepatiënten is een *verlaagde* intensiteit van het NAA-sigitaal in de corticale witte stof gevonden, terwijl in een vergelijkbaar gebied het volume van de witte stof normaal was (Lim e.a. 1998).

#### RESULTATEN: DTI-ONDERZOEK

Bij schizofreniepatiënten is *vermindering* van de anisotropie in het achterste deel van het corpus callosum aangetoond (Agartz e.a. 2001; Foong e.a. 2000). In twee onderzoeken werd in de witte stof van de prefrontale cortex een *lagere* anisotropie aangetoond (Buchsbaum e.a. 1998; Lim e.a. 1999), terwijl in een ander onderzoek geen verschil gevonden werd (Steel e.a. 2001). Agartz e.a. (2001) en Lim e.a. (1999) vonden tevens in de occipitale witte stof een *verminderde* anisotropie. Kubicki e.a. (2002) bepaalden de anisotropie in de fasciculus uncinatus, een wittestofbaan die frontale en temporale gebieden met elkaar verbindt. De anisotropie was beiderzijds bij schizofreniepatiënten niet verminderd, maar de patiënten hadden een *verminderde* links-groterdan-rechts-asymmetrie vergeleken met controlepersonen. In een subgroep van hun eerdere populatie patiënten analyseerden Foong e.a. (2002) recent de anisotropie van de gehele witte stof in plaats van alleen in het CC. Deze analyse liet geen verschil in anisotropie tussen patiënten en gezonde controlepersonen zien.

Recent is een relatie gevonden tussen *verminderde* anisotropie in de witte stof van het onderste deel van de rechterfrontaalkwab en motorische impulsiviteit en agressiviteit (Hoptman e.a. 2002).

#### BESPREKING

Aan de hand van post mortem onderzoek en SMRI-onderzoeken blijft het onduidelijk of er CC-afwijkingen zijn bij schizofrenie en, zo ja, welke. Kinderen met schizofrenie hebben moge-

lijk een groter oppervlak van het CC en het CC is mogelijk kleiner bij patiënten met voornamelijk negatieve symptomen. Bovendien lijken eventuele verschillen geslachtsafhankelijk. Twee post mortem onderzoeken en drie SMRI-onderzoeken geven tegenstrijdige resultaten wat betreft het totale volume van de witte stof bij schizofrenie. Wel wijst post mortem onderzoek op verschillen in densiteit van neuronen in de witte stof. Deze neuronen in de witte stof hebben mogelijk een rol gespeeld in de vroege ontwikkeling van de hersenen (Kirkpatrick e.a. 1999). De gevonden afwijkende dichtheid van deze neuronen ondersteunt de ontwikkelingsstoornishypothese van schizofrenie. MRS-onderzoek bij schizofreniepatiënten suggereert een verminderde integriteit van de neuronen in de corticale witte stof. Vijf van de zeven DTI-onderzoeken bij schizofreniepatiënten tonen een verminderde anisotropie van de witte stof aan, vooral in het splenium van het CC.

Neuropathologisch onderzoek en SMRI-onderzoek naar wittestofafwijkingen bij schizofrenie geven tegenstrijdige resultaten. De conflicterende resultaten hebben mogelijk te maken met de doorgaans kleine effectgroottes van de bevindingen (effectgrootte is een statistische maat die de grootte aangeeft van het gevonden verschil tussen twee groepen gewogen tegen de spreiding van de gemeten waardes). Hierdoor hebben onnauwkeurigheid van de meetmethode, en verschillen in meetmethode en patiëntenpopulatie een relatief grote storende invloed op de bevindingen. Sommige onderzoeken richtten zich alleen op het gehele corpus callosum, terwijl het erop lijkt dat eventuele afwijkingen alleen in bepaalde delen van het corpus callosum voorkomen. Mannelijke en vrouwelijke patiënten van verschillende leeftijden werden vaak als één groep geanalyseerd, terwijl er meerdere aanwijzingen zijn dat hersenstructuur leeftijden geslachtsafhankelijk is. Daarnaast wordt elk onderzoek naar schizofrenie ernstig gehinderd door de heterogeniteit van de ziekte: mogelijk liggen verschillende pathofysiologische processen en hersenafwijkingen eraan ten grondslag.

De effectgroottes die in de DTI- en de MRS-

onderzoeken zijn gevonden, zijn groter dan de effectgroottes in de SMRI-onderzoeken. Terwijl in een onderzoek het met SMRI gemeten wittestofvolume normaal was, liet DTI-onderzoek bij dezelfde schizofreniepatiënten een lagere anisotropie in de witte stof zien (Lim e.a. 1999). Lim e.a. (1998) hebben tevens een verlaagde NAA-signaalintensiteit in de corticale witte stof gevonden, terwijl in een vergelijkbaar gebied het volume van de witte stof normaal was. DTI en MRS lijken dus meer geschikt om subtiele wittestofafwijkingen aan te tonen. DTI-onderzoeken leveren inderdaad meer eenduidige bevindingen op dan de SMRI-onderzoeken en de neuropathologische onderzoeken. Deze techniek is echter nog relatief weinig toegepast en de bevindingen zullen nog bevestigd moeten worden door komend onderzoek. Bovendien vonden twee onderzoeken geen verschillen in anisotropie (Steel e.a. 2001; Foong e.a. 2002). Wederom komt deze discrepantie tussen de resultaten mogelijk voort uit verschillen in meetmethode en onderzoekspopulatie en heterogeniteit van de onderzochte patiënten. DTI is een relatief nieuwe techniek en er bestaat nog geen consensus over de te gebruiken methode van DTI-afname en van analyse van de DTI-beelden. Zo hadden Foong e.a. in een eerste onderzoek (Foong e.a. 2000) specifiek naar een regio in het corpus callosum gekeken en in een tweede onderzoek de totale witte stof geanalyseerd bij een subgroep van de patiënten van het eerste onderzoek (Foong e.a. 2002). Het eerste onderzoek vond verminderde anisotropie in het splenium van het CC, maar het tweede onderzoek niet. Dit kan te maken hebben met het feit dat regionale analyses gevoeliger zijn en minder kans geven op fout-negatieve bevindingen dan analyses van de totale witte stof.

Vergeleken met de weinige wittestofafwijkingen zijn veel meer afwijkingen van de grijze stof bij schizofrenie beschreven. Sommige grijzestofafwijkingen zouden secundair kunnen zijn aan een verminderde connectiviteit tussen specifieke hersengebieden. Een MRS-onderzoek van Bertolino e.a. (1997) ondersteunde een dergelijke gedachte. Zij brachten bij resusapen van drie

weken oud chirurgisch laesies aan in mesio-temporo-limbische structuren in de temporaalkwabben. De apen bleken op volwassen leeftijd bilateraal in de prefrontale grijze stof een verminderde NAA-siginaalintensiteit te hebben vergeleken met apen zonder deze laesies. Apen waarbij op vijfjarige leeftijd dezelfde laesies waren aangebracht, vertoonden in volwassenheid geen afwijkingen in de prefrontale grijze stof.

De genoemde bevindingen geven enige steun aan de hypothese dat er bij schizofrenie sprake is van gestoorde connectiviteit. Het disconnectiviteitsmodel kan voor behandelaars een metafoor zijn, die de mentale disfunctie van patiënten beter beschrijft dan het model dat uitgaat van disfuncties gekoppeld aan specifieke hersengebieden. Het is een geavanceerder model om over neurobiologische aspecten van mentale functiestoornissen na te denken. Voor patiënten kan het prettiger zijn hun klachten te zien in het licht van verminderd gecoördineerde communicatie tussen de hersengebieden, dan in het licht van defecten in bepaalde gebieden. We weten echter nog te weinig specifiek over witte stofafwijkingen bij schizofrenie om hierover voorlichting te kunnen geven aan patiënten. Indien zij naar witte stofafwijkingen vragen, kan patiënten en/of familieleden hoogstens verteld worden dat er aanwijzingen voor zijn, maar dat de therapeutische of prognostische betekenis van deze afwijkingen voornamelijk onbekend is. Het is echter niet ondenkbaar dat in de toekomst eventuele witte stofafwijkingen bij schizofrenie beïnvloedbaar zijn. Er zijn immers aanwijzingen dat witte stofafwijkingen vooral bepaald worden door omgevingsfactoren en/of factoren secundair aan de expressie van de ziekte; grijze stofafwijkingen zouden daarentegen voornamelijk een genetische basis hebben (Cannon e.a. 2001). Dit suggereert dat door preventief ingrijpen in omgevingsfactoren en vroeg ingrijpen na expressie van de ziekte, de witte stofafwijkingen bij schizofrenie gereduceerd zouden kunnen worden.

Nader MRS- en DTI-onderzoek zullen meer inzicht kunnen geven in witte stofafwijkingen en

de rol van deze afwijkingen in de pathofysiologie van schizofrenie.

#### LITERATUUR

- Agartz, I., Andersson, J.L., & Skare, S. (2001). Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*, 12, 2251-2254.
- Akbadian, S., Kim, J.J., Potkin, S.G., e.a. (1996). Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 53, 425-436.
- Anderson, S.A., Volk, D.W., & Lewis, D.A. (1996). Increased density of microtubule associated protein 2-immunoreactive neurons in the prefrontal white matter of schizophrenic subjects. *Schizophrenia Research*, 19, 111-119.
- Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., e.a. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, 46, 908-920.
- Bertolino, A., Saunders, R.C., Mattay, V.S., e.a. (1997). Altered development of prefrontal neurons in rhesus monkeys with neonatal mesial temporo-limbic lesions: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Cerebral Cortex*, 7, 740-748.
- Bigelow, L.B., Nasrallah, H.A., & Rauscher, F.P. (1983). Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 142, 284-287.
- Brown, R., Colter, N., Corsellis, J.A., e.a. (1986). Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 43, 36-42.
- Buchsbaum, M.S., Tang, C.Y., Peled, S., e.a. (1998). MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport*, 9, 425-430.
- Bullmore, E.T., Frangou, S., & Murray, R.M. (1997). The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and connectivity theories of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 28, 143-156.
- Cannon, T.D., van Erp, T.G., Huttunen, M., e.a. (1998). Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1084-1091.
- Cannon, T.D., Gasperoni, T.L., van Erp, T.G., e.a. (2001). Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 16-19.

- Casanova, M.F., Sanders, R.D., Goldberg, T.E., e.a. (1990). Morphometry of the corpus callosum in monozygotic twins discordant for schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53, 416-421.
- Casanova, M.F., Zito, M., Bigelow, L.B., e.a. (1989). Axonal counts of the corpus callosum of schizophrenic patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 1, 391-393.
- Chua, S.E., Sharma, T., Takei, N., e.a. (2000). A magnetic resonance imaging study of corpus callosum size in familial schizophrenic subjects, their relatives, and normal controls. *Schizophrenia Research*, 41, 397-403.
- Colombo, C., Bonfanti, A., Livian, S., e.a. (1993). Size of the corpus callosum and auditory comprehension in schizophrenics and normal controls. *Schizophrenia Research*, 11, 63-70.
- Colombo, C., Bonfanti, A., & Scarone, S. (1994). Anatomical characteristics of the corpus callosum and clinical correlates in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 243, 244-248.
- Colter, N., Battal, S., Crow, T.J., e.a. (1987). White matter reduction in the parahippocampal gyrus of patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 1023.
- Downhill, J.E., Jr., Buchsbaum, M.S., Wei, T., e.a. (2000). Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research*, 42, 193-208.
- Foong, J., Maier, M., Clark, C.A., e.a. (2000). Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68, 242-244.
- Foong, J., Symms, M.R., Barker, G.J., e.a. (2002). Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport*, 13, 333-336.
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Muller, D., e.a. (2001). Corpus callosum and P300 in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 107-119.
- Gelder, B. de, Parnas, J., Bovet, P., e.a. (1997). Impaired integration of audition and vision in schizophrenics. *Experimental Brain Research*, 117, 23.
- Gelder, B. de, Vroomen, J., Annen, L., e.a. (2003). Audio-visual integration in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, 211-8.
- Gunther, W., Petsch, R., Steinberg, R., e.a. (1991). Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alterations in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 29, 535-555.
- Hauser, P., Dauphinais, I.D., Berrettini, W., e.a. (1989). Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 26, 659-668.
- Heckers, S., Heinsen, H., Heinsen, Y., e.a. (1991). Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: a volumetric post-mortem study. *Biological Psychiatry*, 29, 556-566.
- Highley, J.R., Esiri, M.M., McDonald, B., e.a. (1999). The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study. *Brain*, 122, 99-110.
- Highley, J.R., Walker, M.A., Esiri, M.M., e.a. (2001). Schizophrenia and the frontal lobes: post-mortem stereological study of tissue volume. *British Journal of Psychiatry*, 178, 337-343.
- Hoff, A.L., & Kremer, W. (2002). Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition? *Current Opinion in Psychiatry*, 15, 43-48.
- Hoff, A.L., Neal, C., Kushner, M., e.a. (1994). Gender differences in corpus callosum size in first-episode schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 35, 913-919.
- Hoffman, R.E., & McGlashan, T.H. (1997). Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1683-1689.
- Hoppner, J., Kunesch, E., Grossmann, A., e.a. (2001). Dysfunction of transcallosally mediated motor inhibition and callosal morphology in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, 227-235.
- Hoptman, M.J., Volavka, J., Johnson, G., e.a. (2002). Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biological Psychiatry*, 52, 9-14.
- Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Rajapakse, J.C., e.a. (1997). Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Research*, 68, 77-86.
- Katz, M., Buchsbaum, M.S., Siegel, B.V. Jr., e.a. (1996). Correlational patterns of cerebral glucose metabolism in never-medicated schizophrenics. *Neuropsychobiology*, 33, 1-11.
- Kelsoe, J.R., Jr., Cadet, J.L., Pickar, D., e.a. (1988). Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 45, 533-541.
- Keshavan, M.S., Diwadkar, V.A., Harenski, K., e.a. (2002). Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naive schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 72, 757-760.
- Kirkpatrick, B., Conley, R.C., Kakoyannis, A., e.a. (1999). Interstitial cells of the white matter in the inferior parietal cortex in schizophrenia: An unbiased cell-counting study. *Synapse*, 34, 95-102.

- Kubicki, M., Westin, C.F., Maier, S.E., e.a. (2002). Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 159, 813-820.
- Lewine, R.R., Gulley, L.R., Risch, S.C., e.a. (1990). Sexual dimorphism, brain morphology, and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 195-203.
- Lim, K.O., Adalsteinsson, E., Spielman, D., e.a. (1998). Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 55, 346-352.
- Lim, K.O., Hedehus, M., Moseley, M., e.a. (1999). Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Archives of General Psychiatry*, 56, 367-374.
- Mathew, R.J., Partain, C.L., Prakash, R., e.a. (1985). A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia with MR imaging. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72, 414-421.
- McGlashan, T.H., & Hoffman, R.E (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Archives of General Psychiatry*, 57, 637-648.
- Meisenzahl, E.M., Frodl, T., Greiner, J., e.a. (1999). Corpus callosum size in schizophrenia – a magnetic resonance imaging analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, 305-312.
- Narr, K.L., Thompson, P.M., Sharma, T., e.a. (2000). Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 10, 40-49.
- Nasrallah, H.A., Andreasen, N.C., Coffman, J.A., e.a. (1986). A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 21, 274-282.
- Nasrallah, H.A., McCalley-Whitters, M., Bigelow, L.B., e.a. (1983). A histological study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 8, 251-260.
- Paillere-Martinot, M., Caclin, A., Artiges, E., e.a. (2001). Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 50, 19-26.
- Raine, A., Harrison, G.N., Reynolds, G.P., e.a. (1990). Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. A magnetic resonance imaging and neuropsychological evaluation. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1060-1064.
- 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.
- Rosenthal, R., & Bigelow, L.B. (1972). Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 121, 259-264.
- Rosell, S.L., Shapleske, J., Fukuda, R., e.a. (2001). Corpus callosum area and functioning in schizophrenic patients with auditory-verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 50, 9-17.
- Rossi, A., Stratta, P., Gallucci, M., e.a. (1988a). Standardized magnetic resonance image intensity study in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 25, 223-231.
- Rossi, A., Stratta, P., Gallucci, M., e.a. (1988b). Brain morphology in schizophrenia by magnetic resonance imaging (MRI). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 741-745.
- Rossi, A., Stratta, P., Gallucci, M., e.a. (1989). Quantification of corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging: a pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 146, 99-101.
- Rossi, A., Stratta, P., Gallucci, M., e.a. (1988b). Brain morphology in schizophrenia by magnetic resonance imaging (MRI). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 741-745.
- Scheller-Gilkey, G., & Lewine, R.R. (1999). Age at onset and sex differences in corpus callosum area in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 40, 229-235.
- Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M., e.a. (2001). Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 158, 234-243.
- Smith, R.C., Baumgartner, R., & Calderon, M. (1987). Magnetic resonance imaging studies of the brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 20, 33-46.
- Steel, R.M., Bastin, M.E., McConnell, S., e.a. (2001). Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls. *Psychiatry Research*, 106, 161-70.
- Stratta, P., Rossi, A., Gallucci, M., e.a. (1989). Hemispheric asymmetries and schizophrenia: a preliminary magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 25, 275-284.
- Tibbo, P., Nopoulos, P., Arndt, S., e.a. (1998). Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44, 405-412.
- Uematsu, M., & Kaiya, H. (1988). The morphology of the corpus callosum in schizophrenia. An MRI study. *Schizophrenia Research*, 1, 391-398.
- Velakoulis, D., Wood, S.J., McGorry, P.D., e.a. (2000). Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia:



- beyond the neurodevelopmental model. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(Suppl.), S113-S126.
- Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-669.
- Woodruff, P.W., Pearlson, G.D., Geer, M.J., e.a. (1993). A computerized magnetic resonance imaging study of corpus callosum morphology in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23, 45-56.
- Woodruff, P.W., Phillips, M.L., Rushe, T., e.a. (1997). Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 23, 189-196.
- Young, A.H., Blackwood, D.H., Roxborough, H., e.a. (1991). A magnetic resonance imaging study of schizophrenia: brain structure and clinical symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 158, 158-64.

## AUTEURS

B. D. PETERS werkt als arts-onderzoeker bij het onderzoeksprogramma Psychotische Stoornissen in het Psychiatrisch Centrum van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

L. DE HAAN is als psychiater verbonden aan de Adolescentenkliniek van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

D. H. LINSZEN is als hoogleraar psychiatrie – in het bijzonder in de psychotische stoornissen – verbonden aan het Psychiatrisch Centrum van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Correspondentieadres: B. D. Peters, AMC/de Meren, Kamer P.1.150, Tafelbergweg 25, 1105 BC, Amsterdam Z-O.

E-mail: b.d.peters@amc.uva.nl

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-2-2003.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

## SUMMARY

**Impaired connectivity in schizophrenia: abnormalities in brain white matter - B.D. Peters, L. de Haan, D.H. Linszen -**

**BACKGROUND** The pathophysiology and symptomatology of schizophrenia might be related to disturbed communication or impaired connectivity between individual nerve cells and between regions of the brain. Regions of the brain communicate with each other via the axons, which form brain white matter.

**OBJECTIVE** To review the literature that reports results of studies on brain white matter in schizophrenia patients.

**METHOD** The literature was reviewed with the help of Medline, using as key words 'schizophrenia', 'corpus callosum' and 'white matter'. Studies with structural magnetic resonance imaging (SMRI), magnetic resonance spectroscopy (MRS), diffusion tensor imaging (DTI), and post-mortem studies were included.

**RESULTS** Twelve post-mortem and 36 MRI studies of brain white matter have produced conflicting results. One, MRS study and 5 out of the 7 DTI studies point to disruption of the white matter in schizophrenia.

**CONCLUSION** The abnormalities found in the white matter give some support to the hypothesis that schizophrenia is associated with impaired connectivity. More advanced MRI techniques like MRS and DTI may be better suited than SMRI to reveal and explain white matter abnormalities in patients with schizophrenia.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 8, 507-515]

**KEY WORDS** connectivity, MRI, schizophrenia, white matter