

Negatieve symptomen en schizofrenie: een literatuurstudie

door T. Kuipers, N. Ruigewaard en W. van Tilburg

Samenvatting

In de context van een hernieuwde interesse in de zogenaamde negatieve symptomen en schizofrenie werden recente researchgegevens bestudeerd. De auteurs plaatsen historische kanttekeningen en zij vermelden gegevens betreffende de gevonden correlaties met negatieve symptomen. Zij concluderen dat negatieve symptomen in enkele opzichten klinische validiteit bezitten.

Inleiding

In dit artikel trachten we aan de hand van gegevens uit de vakliteratuur de betekenis van de zogenaamde negatieve symptomen bij schizofrenie aan te geven.

Hiertoe plaatsen we in de inleiding enige historische kanttekeningen, die de ontwikkeling van het concept illustreren. In de tweede plaats noemen we de belangrijkste resultaten afkomstig uit research omtrent de negatieve symptomen (publikaties tot medio 1985). In de conclusie wordt gewezen op het klinische belang van deze symptomen.

Waar het ons bij het onderzoek van de literatuur om ging, was de vraag of de negatieve symptomatologie, zoals deze de laatste jaren in research van de psychopathologie is geïntroduceerd, een valide en betrouwbare optiek biedt. Met andere woorden, betekent het een waardevolle bijdrage in de diagnostiek van psychotische stoornissen en geeft het mogelijk meer inzicht in de etiologie, pathogenese en het beloop van de betreffende ziekten.

Historische kanttekeningen

Het begrip 'negatief symptoom' is afkomstig uit de algemene geneeskunde en de neurologie. Het eerst werd het begrip beschreven door J.R. Reynolds (1857), in het kader van een vitalistische theorie over ziekteverschijnselen; levend weefsel heeft enerzijds vitale en anderzijds chemische en natuurkundige eigenschappen. Symptomen van een

ziekte kunnen ontstaan door een overmaat of een verandering van vitale eigenschappen ('positieve symptomen') of door een verloren gaan, een tekort aan vitale eigenschappen ('negatieve symptomen'). Voorbeelden van negatieve symptomen in dit verband zijn paralyse en anesthesie. Positieve symptomen zijn spasme, pijn, convulsie en dergelijke. Het verschil tussen beide soorten symptomen berust op het onderliggende substraat. Negatieve symptomen ontstaan ten gevolge van een grove laesie en positieve als gevolg van minitieuze, interstitiële veranderingen (Berrios, 1985).

Meer bekendheid hebben de negatieve symptomen gekregen via het werk van J.H. Jackson (1875), die de positieve en negatieve symptomen beschrijft in de context van een evolutionair model van het centraal zenuwstelsel, met de nadruk op hiërarchisch geordende functies. Bij mentale ziekten ontstaan de negatieve symptomen door een laesie op het hoogste niveau van functioneren in het centraal zenuwstelsel, gelokaliseerd in de neocortex. De positieve symptomen ontstaan hieraan secundair, door ontremming van de lagere niveaus.

In tegenstelling tot de visie van Reynolds, waarin de positieve en negatieve symptomen los van elkaar kunnen ontstaan, is in dit model de negatieve symptomatologie een directe voorwaarde voor de positieve symptomatologie. Jackson beschrijft de droom als model voor de psychopathologie, omdat het de hiërarchische structuur van het psychisch wezen blootlegt; de slaap is de negatieve factor, de droom is de positieve factor ('disease does not create, it sets free').

In dit verband gaan we niet verder in op de psychiatrische traditie, die in aansluiting aan Jackson ontstond. We wijzen erop dat ook in dit model psychiatrische ziekten principieel een organische basis hebben. In 1974 nemen Strauss, Carpenter en Barthko de terminologie van Jackson weer op naar aanleiding van het UK-US bilateral diagnostic project over schizofrenie (Cooper e.a., 1972).

Naast de positieve symptomen (wanen, hallucinaties, enkele formele denkstoornissen en bepaalde gedragsstoornissen) en relatiestoornissen noemen zij als negatieve symptomen affectvervlakking, apathie en enkele van de formele denkstoornissen, waaronder de 'Sperrung'.

Men stelt dat de negatieve symptomen primair wijzen op een afwezigheid van normale functies en blijvend van aard zijn. Zij hebben een sluipend begin en neigen naar chroniciteit. De chroniciteit zou zowel de oorzaak als het gevolg van de negatieve symptomen kunnen zijn; ze zijn gekoppeld aan een slechte prognose.

De resultaten van CT-scanonderzoek bij schizofrenen wijzen erop dat in ieder geval een deel van deze patiënten structurele hersenafwijkingen heeft (Huber, 1961; Johnstone, 1978; Gross, Huber, Schuttler, 1982).

Tevens werden de dopaminehypothesen gelanceerd. In deze periode formuleerden Wing (1978) en Crow (1980) hun hypothese over de twee typen schizofrenie:

type 1: het syndroom van de acute schizofrenie, gekarakteriseerd door positieve symptomen en gebaseerd op neurochemische afwijkingen in de dopaminerge transmissie.

type 2: het syndroom van de chronische schizofrenie, met negatieve symptomen, geassocieerd met cognitieve functiestoornissen en waarschijnlijk gebaseerd op structurele hersenafwijkingen. De respons op neuroleptica en de prognose zijn slecht.

Strauss e.a. (1974) onderscheidden naast deze twee ook nog een gemengd type en één, gekenmerkt door relatiestoornissen.

Onderzoekers ondervonden spoedig dat betrouwbare definiëring een groot probleem was bij de research van de negatieve symptomen. Vele onderzoekers blijken verschillende soorten symptomen en definiëringen te hanteren.

Het werk van N. Andreasen (1981, 1982) heeft op dit punt een belangrijke bijdrage geleverd. Allereerst wijst zij erop dat de clinici de zogenaamde grondsymptomen van E. Bleuler steeds als valide concepten zijn blijven beschouwen.

E. Bleuler (1911) onderscheidt in 'Grundsymptome', kenmerkend voor de ziekte schizofrenie, namelijk de eenvoudige: associatie- en affectstoornissen en ambivalentie, en de samengestelde: autisme, initiatief en wilsverlies, en stoornis in het subjectieve beleven van de eigen persoonlijkheid. Daarnaast noemt hij als 'akzessorische Symptome': wanen, hallucinaties, spraak- en schrijfstoornissen, veranderingen van het geheugen en de persoonlijkheid, katatone verschijnselen en acute syndromen zoals manie, melancholie en katatonie.

Ook onderscheidt hij op theoretische gronden de zogenaamde primaire, direct aan het pathologische proces gebonden, symptomen van de secundaire symptomen. Deze laatste zijn reacties van de persoonlijkheid op het ziekteproces.

De betekenis van deze symptomen in de research van de psychotische stoornissen verminderde vanwege de moeilijkheid om deze symptomen objectief vast te stellen en tot een goede interbeoordelaarsbetrouwbaarheid te komen. Het zijn dan ook vooral de positieve symptomen, in de vorm van de symptomen van de eerste orde van K. Schneider geweest, welke uitgangspunt werden voor de eerste belangrijke diagnostische methoden met interbeoordelaarsbetrouwbaarheid (b.v. PSE, RDC, DSM III).

Voorts is Andreasen van mening, dat deze diagnostische systemen niet langer gezien kunnen worden als 'perfect guides to diagnosis'. De positieve symptomen bezitten onvoldoende discriminerend vermogen om de diagnostische klassen te kunnen identificeren. Zij legt zich niet neer bij het bezwaar van de slechte meetbaarheid van de zogenaamde grondsymptomen. Zij noemt de symptomen in aansluiting aan de Engelse onderzoekers 'positief' en 'negatief' en redefinieert het zodanig, dat ze meetbaar zijn.

Zij is van mening, dat de negatieve symptomen niet pathognomo-

nisch voor schizofrenie hoeven te zijn, zoals E. Bleuler had gesteld voor de grondsymptomen. Zij worden genoemd 'important features of the schizophrenic syndrome'.

Hoewel zij de terminologie van Jackson overneemt, houdt zij dus duidelijke reserves met betrekking tot zijn theoretische kader. Ook de meeste andere onderzoekers behouden slechts het beschrijvende aspect (W.T. Carpenter e.a., 1985).

De Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS, University of Iowa, 1981, 1982) bestaat uit vijf symptomen: affectvervlakking, alergie, apathie, anhedonie en asocialiteit, en aandachtsvermindering. De schaal is ontwikkeld uit andere schalen (SATLC, Andreasen 1979; ARS, Andreasen, 1979), die op betrouwbaarheid getoetst waren. Elk symptoom omvat een aantal items, die als aan- of afwezig gescoord kunnen worden en die merendeels betrekking hebben op observeerbare aspecten van het gedrag van de patiënt.

De ontwikkelingen in het Duitstalige gebied zijn moeilijk te beoordelen wat betreft relevantie voor het negatieve symptomenonderzoek. De terminologie van Jackson wordt voor zover ons bekend alleen gehanteerd door G. Huber (1980). Overigens vindt men bij verschillende auteurs (onder wie M. Bleuler, W. Janzarik, G. Huber, P. Berner, G. Gross) uitgebreide verhandelingen over de defectstatus en de zogenaamde 'Basisstadien' bij schizofrenie. Nog steeds in de traditie van E. Bleuler (Primärsymptome) houden deze auteurs zich sterk bezig met het zoeken naar 'Leibnahe Basissymptome', dat wil zeggen die symptomen, welke de meest directe expressie zijn van een basaal (mogelijk organisch) deficit. Research maakt gebruik van zowel Amerikaanse als Duitse diagnostische instrumenten. Een interessante ontwikkeling is die, waarbij getracht wordt de subjectieve belevingen van psychotische patiënten te bestuderen (Huber, Sullwold). Daarnaast vindt men in het 'Apathiesyndrom' (Mundt, 1985) de negatieve symptomatologie terug. In vergelijking met de Engelse literatuur valt bij deze auteurs op, dat er meer aandacht is voor de fenomenologie en beschrijving der symptomatologie.

Een moderne stroming (Zubin, Spring, 1977) introduceerde het concept der vulnerabiliteit bij psychotische stoornissen. Dit gebeurde als antwoord op de resultaten van de grote verloopstudies bij schizofrene patiënten, waarbij een variabel en episodisch beloop van de ziekte zo duidelijk naar voren kwam. Ook in deze optiek wordt een poging gedaan om een groot aantal theorieën en onderzoeksresultaten met betrekking tot de vraag naar de etiologie, de pathogenese en het beloop van de schizofrenie met elkaar te verenigen. Interactionele en sociaal-maatschappelijke aspecten domineren in deze literatuur. De negatieve symptomen spelen daar een ondergeschikte rol. De aandacht richt zich veel meer op het aantonen van diverse soorten (waaronder neuropsychologische en biologische) 'markers' van de psychotische stoornissen (b.v. reactietijd, gladde volgbewegingen van de ogen, frontaal functio-

neren, en allerlei informatieprocessen). Een factor als ventrikelverwijding [zie verder] zou bij de huidige stand van zaken niet aan de eisen, die aan een 'marker' gesteld moeten worden voldoen (Zubin, 1985). Veel waarde wordt gehecht aan het bestuderen van de psychopathologische fenomenen in samenhang met, meetbaar gemaakte, socioculturele factoren, zoals 'Expressed Emotions' en 'Communication Deviance' onderzoek. Mogelijk dat in deze context ook de negatieve symptomen en de defectpathologie, evenals de 'chroniciteit', artefacten zijn 'engendered by iatrogenic, ecogenic en noso-economical factors'.

Ook elders wordt men geconfronteerd met de vraag of de negatieve symptomatologie psychopathologisch gezien wel recht van bestaan heeft en kan leiden tot verfijning van de diagnostiek. De symptomen zijn immers moeilijk te onderscheiden van bij voorbeeld de postpsychotische depressie, hospitalisatie-effecten, de tardieve dysmentie, het pseudodepressieve frontaalsyndroom en 'secundaire' negatieve symptomen (Pogue-Geile). Het bestuderen van correlaties is één van de mogelijkheden om hier meer duidelijkheid te verkrijgen.

Researchgegevens omtrent negatieve symptomatologie

Wij selecteerden alleen die studies, waarbij de negatieve symptomen gedefinieerd en in de onderzoeksoptzet genoemd werden. Het motief hiervoor was dat anders te veel en ook minder relevante literatuur gezien moest worden.

Gekozen werd voor een ordening van gegevens, gebaseerd op de factoren, waarmee de negatieve symptomen in verband werden gebracht. Op de methodologische aspecten van de studies wordt niet ingegaan.

Negatieve symptomen en ventrikelverwijding – Met behulp van pneumo-encefalografie en computertomografie is herhaaldelijk aangetoond dat er bij een deel van de schizofrene patiënten een significante ventrikelverwijding bestaat, hoewel enkele onderzoekers dit niet konden bevestigen (Weinberger, 1983, Reveley, 1985). Bovendien blijkt ventrikelverwijding te correleren met onder andere cognitieve functiestoornissen (Johnstone, 1976, 1978a, Golden, 1980, Donnely, 1980, dit wordt tegengesproken door Williams, 1985), slechte respons op neuroleptica (Weinberger, 1980a, Luchins, 1984, hoewel dit door Williams, 1985 niet wordt bevestigd), slechte premorbide aanpassing (Weinberger, 1980b) en een slechte prognose (Huber, 1975, Williams, 1985).

De relatie ventrikelverwijding en het voorkomen van negatieve symptomen is voor het eerst onderzocht door E. Johnstone (1976, 1978a). Dit eerste CT-scanonderzoek toont een ventrikelverwijding aan bij 17 van de 18 chronisch schizofrene patiënten, welke werden vergeleken met een controlegroep. De ventrikelverwijding blijkt gere-

lateerd te zijn aan de aanwezigheid van negatieve symptomen.

Andreasen (1982c) vindt bij een onderzoek van 52 schizofrene patiënten (diagnose schizofrenie op grond van de RDC en DSM 3) een significante ventrikelverwijding in vergelijking met een controlegroep van 47 gezonde personen. Om de relatie ventrikelverwijding en negatieve symptomen te onderzoeken (1982d) vergelijkt zij 16 schizofrene patiënten met de grootste ventrikels met 16 schizofrene patiënten met de kleinste ventrikels. De eersten blijken hoger te scoren wat betreft negatieve symptomen, de laatsten blijken qua positieve symptomatologie hoger te scoren. Voor de totaalscore van de positieve symptomen blijkt er een significante relatie te bestaan met het voorkomen van kleine ventrikels. De totaalscore van de negatieve symptomen geeft echter geen significant verschil aan tussen de patiënten met grote en kleine ventrikels. Een maat, die de algehele ernst kan aangeven van het positieve of negatieve symptomencomplex, wordt verkregen door de negatieve symptoomscore af te trekken van de positieve symptoomscore. Ook deze maat is goed te gebruiken om patiënten met grote ventrikels te onderscheiden van hen met kleine ventrikels. In een ander onderzoek (1982b) bevestigt zij deze resultaten. Uit een onderzoek van Pearson (1984) bij 19 schizofrene en 27 manisch-depressieve patiënten (DSM 3-diagnose) blijkt bij beide groepen patiënten een significante ventrikelverwijding te bestaan, in vergelijking met een controlegroep van 46 gezonde personen. Indien ventrikelverwijding bij schizofrene patiënten aanwezig is, zijn de scores van de negatieve symptomen significant hoger dan bij de patiënten met normale ventrikels. Deze trend is ook aanwezig bij de manisch-depressieve groep.

Williams (1985) deed een gecontroleerd CTScanonderzoek bij 40 patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen (RDC-diagnose). Hij vindt dat de schizofrene patiënten vaker ventrikelverwijding tonen dan de controlegroep. Als schizofrene patiënten ventrikelverwijding hebben, komen er significant vaker negatieve symptomen voor, in vergelijking met patiënten met normale ventrikels. De patiënten met schizo-affectieve stoornissen hebben geen van allen ventrikelverwijding, ook tonen zij geen negatieve symptomen (Kolakowska 1985a). Er is geen relatie tussen ventrikelverwijding en positieve symptomen. Echter binnen een groep van 28 patiënten met een 'poor outcome' blijken de patiënten met en zonder ventrikelverwijding niet te verschillen in de gescoorde hoeveelheid negatieve symptomen. Dit suggereert, dat ventrikelverwijding gerelateerd kan zijn aan een chronisch subtype in plaats van specifiek aan de negatieve symptomen.

Reveley (1985) komt op grond van zijn onderzoek tot de conclusie, dat juist bij schizofrene patiënten zonder familiale belasting ventrikelverwijding voorkomt. Daarmee wordt een op dit moment belangrijke optie geïntroduceerd, namelijk dat er een subgroep schizofrene patiënten (al of niet met negatieve symptomen) kan zijn met pre-, peri- en/of postnataal verworven schade.

Bij andere diagnostische categorieën kan ook ventrikelverwijding bestaan (Dolan e.a., 1986 b.v. bij major depression). Een éénduidig verband tussen ventrikelgrootte en negatieve symptomatologie wordt dus niet gevonden.

Negatieve symptomen en premorbide functioneren – Pogue-Geile (1984) heeft bij 39 schizofrene patiënten (RDC-diagnose) de relatie onderzocht tussen negatieve symptomen en premorbide functioneren. Dit laatste splitst hij uit in sociaal functioneren en educatie. Een slecht sociaal functioneren blijkt significant gerelateerd te zijn aan het voorkomen van negatieve symptomen. Ook een mindere mate van educatie blijkt hieraan gerelateerd, echter alleen statistisch significant, indien gekeken wordt naar patiënten, die voor het eerst opgenomen zijn. Onderling zijn de genoemde factoren niet significant gerelateerd. Ook Andreasen vindt bij haar onderzoek een significante correlatie tussen negatieve symptomen en slecht sociaal functioneren en weinig educatie. De controlegroep bestaat uit patiënten met positieve symptomen.

Negatieve symptomen en cognitieve functiestoornissen – In 1976 vindt Johnstone ook een relatie tussen negatieve symptomen en stoornissen in de cognitie.

In 1978 verrichtte hij een gecontroleerd onderzoek bij 18 schizofrene patiënten (PSE en Feighner-criteria). Het testonderzoek omvat: 'tests of the sensorium' van Withers en Hinton, de 'Inglis paired associate learning test', de 'memory for faces test' van Warrington (gemodificeerd) en de 'face sorting test' van Frith. De schizofrene groep toont meer cognitieve functiestoornissen dan de controlegroepen. Er is een zwakke relatie tussen de aanwezigheid van positieve symptomen en een relatief goed cognitief functioneren. Er is een sterke relatie tussen de aanwezigheid van negatieve symptomen en slechte prestaties op de tests. Omdat patiënten met positieve symptomen in het algemeen laag scoren wat betreft de negatieve symptomen concluderen zij, dat vermindering van het cognitief functioneren sterk gecorreleerd is aan het voorkomen van negatieve symptomen bij schizofrenie.

Owens (1980) heeft 510 schizofrene patiënten onderzocht (Feighner-criteria), waarbij de cognitieve functies bepaald werden door gemodificeerde testen van Withers en Hinton. Er blijkt een significante relatie te bestaan tussen negatieve symptomen en slechte prestaties. Voor de positieve symptomen geldt dit niet. Andreasen (1982b) bevestigt dit. Zij test op oriëntatie, geheugen en rekenfuncties met behulp van de Mini Mental State Examination.

Kolakowska (1985b) heeft bij 56 patiënten met schizofrenie en schizoaffectieve stoornissen (RDC-diagnose) cognitieve functies onderzocht. Patiënten met negatieve symptomen tonen significant meer stoornissen op tests voor het conceptuele en verbale geheugen. De algemene maat voor cognitieve stoornis is echter niet significant gere-

lateerd aan negatieve symptomen. Als men alleen patiënten met een 'poor outcome' onderzoekt, is er geen correlatie aanwezig tussen negatieve symptomen en cognitieve functiestoornissen. Verschillen in premorbide IQ houden geen verband met de aanwezigheid van negatieve symptomen.

Hoewel er aanwijzingen zijn dat cognitieve dysfuncties en negatieve symptomatologie 'icts' met elkaar te maken hebben, zijn op dit gebied de resultaten nog te schaars om tot generalisaties over te gaan. De keuze van de testbatterij en de keuze van de te onderzoeken groep (en controlegroep) zijn steeds erg moeilijk.

De laatste anderhalf jaar is het onderzoek op het gebied van met name de informatieprocessen bij patiënten met negatieve versus positieve symptomen sterk in ontwikkeling (v.d. Bosch, 1985; Green, Walley, 1984; Schiz. Bull., 1985).

Negatieve symptomen en het effect van neuroleptica – Johnstone (1978b) heeft een dubbelblind onderzoek gedaan bij 45 patiënten met acute schizofrenie (PSE-criteria), om het therapeutisch effect van twee isomeren van flupentixol te onderzoeken. Een groep kreeg cisflupentixol (blokkade van de dopamine-receptor), een andere groep kreeg transflupentixol (geen receptorblokkade), de derde groep kreeg placebo. Klinische evaluatie geschiedde met de Krawiecka-schaal. Het eerste middel is significant effectiever dan het tweede en het placebo. De superioriteit beperkt zich tot de positieve symptomen. Bij de negatieve symptomen zijn de verschillen tussen de effecten te verwaarlozen. Angrist (1980) bevestigt dit. Hij onderzocht het effect van haloperidol bij 21 schizofrene patiënten (RDC-criteria). De totale symptomatologie verbetert significant. Apart onderzocht verbeteren alleen de positieve symptomen. Van de negatieve symptomen blijkt 'emotionele teruggetrokkenheid' te verbeteren bij haloperidolgebruik, 'motorische retardatie' en 'affectvervlakking' niet.

Kolakowska (1985a) heeft een retrospectief onderzoek van twee tot twintig jaar gedaan bij 77 patiënten met schizofrenie en schizoaffectieve stoornissen (RDC-criteria). De patiënten die goed reageren op neuroleptica hebben tijdens de eerste ziekteperiode significant minder negatieve symptomen dan patiënten die slecht reageren op neuroleptica.

Er is dus een sterk verband tussen het voorkomen van negatieve symptomen en slechte respons op neuroleptica. Tevens blijkt het van belang om in een vroeg stadium de psychotische patiënt te onderzoeken op de negatieve symptomatologie. Van belang zijn enkele zeer recente studies (Eccleston, King, Lindstrom, Carpenter), waarbij de slechte respons op neuroleptica niet bevestigd wordt en ook negatieve symptomen gevoelig blijken voor clonidine en propranolol. Deze vondsten leidden al snel tot de conclusie dat er meerdere soorten negatieve symptomen zijn, bij voorbeeld primaire en secundaire (Schiz. Bull., 1985).

Negatieve symptomen en het effect van amfetamine – Bij het boven beschreven onderzoek heeft Angrist tevens het effect onderzocht van amfetamine. Na stoppen van de neuroleptica kregen de patiënten 0,5 mg/kg d-amfetamine. Hierdoor verergert de totale psychopathologie en dit geldt voor zowel de positieve als de negatieve symptomen. Als de negatieve symptomen apart onderzocht worden, blijken echter 'affect-vervlakking' en 'motorische retardatie' een tendens tot verbetering te tonen, maar niet statistisch significant; 'emotionele teruggetrokkenheid' verergert. Omdat het laatste item onder neuroleptica en amfetamine overeenkomt met de reactie van de positieve symptomen, laat Angrist dit als negatief symptoom vervallen in zijn volgend onderzoek. Dan blijkt de vermindering van de negatieve symptomen wel significant. Toch treedt deze verbetering niet bij iedereen op en is ook niet compleet; de patiënten blijven klinisch schizofreen.

Naar aanleiding van de bevindingen van Angrist beschrijft Desai (1984) twee schizofrene patiënten met negatieve symptomen, aan wie hij d-amfetamine, 5 tot 10 mg per dag, heeft gegeven gedurende 5 à 6 maanden. Er treedt klinische verbetering op, het werk wordt weer hervat. Hij ziet geen kwalijke bijwerkingen.

Enkele negatieve symptomen kunnen in ernst afnemen onder behandeling met amfetamine. Over de effecten op de langere termijn zijn nog geen gegevens voorhanden.

Negatieve symptomen en gamma-endorfinen – Verhoeven (1984) heeft een onderzoek gedaan bij 74 schizofrene patiënten (RDC, PSE, DSM 3-criteria), die deels onvoldoende reageerden op neuroleptica. Zij kregen gamma-type endorfinen, om te zien of deze antipsychotische eigenschappen hebben. Effectmeting geschiedde met de BPRS. Bij de helft van de patiënten treedt een klinisch relevante verbetering op. Er blijkt een evenredige vermindering te zijn van de positieve en negatieve symptomen. In de gevallen, waarin geen klinische verbetering optreedt, blijken de negatieve symptomen significant hoger in intensiteit te zijn. Wat betreft de positieve symptomen worden geen verschillen gevonden.

Negatieve symptomen en EEG – Itil (1975) heeft een dubbelblind cross-overonderzoek gedaan bij 62 chronisch schizofrene patiënten (DSM I-criteria) met als vraagstellingen:

- zijn er significante correlaties tussen psychopathologische en EEG-veranderingen?
- kan het EEG het resultaat van behandeling met neuroleptica bij schizofrenie voorspellen?

De patiënten kregen drie soorten neuroleptica toegediend (flufenazine, thiotixeen, haloperidol), elk gedurende een maand, steeds afgewisseld met een periode van twee maanden met een placebo. Voordat men met de therapie begon werd een EEG gemaakt, dat met de computer

geanalyseerd werd. Klinische evaluatie geschiedde met behulp van de BPRS en de CGI-schaal. Er blijkt een significante relatie te bestaan tussen het EEG en het resultaat van de behandeling. Bovendien heeft een groot deel van de schizofrene patiënten met hetzelfde psychopathologische beeld een vergelijkbaar EEG-patroon. Schizofrene patiënten, die niet verbeteren op behandeling met neuroleptica, worden gekarakteriseerd door een EEG met hogere amplitudes, minder snelle bèta-activiteit, meer alfa-activiteit en langzame golven. Zij hebben minder floride psychotische symptomen en meer negatieve symptomen.

Negatieve symptomen en prognose – Johnstone (1979) heeft een follow-up-onderzoek gedaan na één jaar bij 36 schizofrene patiënten (PSE-criteria voor central schizophrenia). Het maatschappelijk functioneren werd bepaald op vier gebieden: economische status, sociale verantwoordelijkheid, zelfverzorging en terugkeer naar het werk. Alle patiënten werden gescoord op aanwezigheid van positieve en negatieve symptomen. De aanwezigheid van de laatste blijkt significant gecorreleerd te zijn aan slecht functioneren bij follow-up (na 1 jaar). De relatie positieve symptomen en slecht maatschappelijk functioneren bereikt geen statistische significantie. Pogue-Geile vond in een bovengenoemd onderzoek (1984) eveneens een correlatie tussen negatieve symptomatologie en 'slecht sociaal functioneren'.

Kolakowska (1985a) heeft in zijn eerder vermelde onderzoek tevens retrospectief de langere-termijnprognose bekeken. De patiënten met een slechte beloopsvorm blijken gedurende de eerste ziekteperiode significant meer negatieve symptomen te vertonen dan patiënten met een gunstiger beloop. Deze laatste groep heeft meer affectieve en/of atypische symptomen. De twee groepen verschillen niet qua positieve symptomatologie. Bovendien blijkt het negatieve symptoomcomplex een van de weinige kenmerken te zijn, die de (slechte) beloopsvorm kan voorspellen (Johnstone, 1979, Kolakowska, 1985a).

Dit laatste is erg relevant voor de kliniek en uitnodigend voor verder (prospectief) onderzoek. Dit onderzoek steunt de notie, dat de pathologie van het sociaal functioneren in belangrijke mate samenhangt met de prognose en met het voorkomen van negatieve symptomen.

Inmiddels heeft Pogue-Geile (1985) een vervolg op de bovengenoemde studie gepubliceerd.

Negatieve symptomen en CCK en SRIF – Ferrier (1983) deed een gecontroleerd postmortem-onderzoek bij 14 schizofrene patiënten (Feighner-criteria, gemiddelde leeftijd 62 jaar) naar de cholecystokinine-achtige immunoreactiviteit (CCK) en de somatostatine-achtige immunoreactiviteit (SRIF) in het hersenweefsel. Op grond van de aanwezigheid of afwezigheid van negatieve symptomen werden de patiënten ingedeeld in twee groepen van elk zeven patiënten. CCK blijkt verlaagd te

zijn in de temporale cortex van alle schizofrene patiënten, tevens in de hippocampus en N. Amygdala van de patiënten met negatieve symptomen. Deze veranderingen zijn dus beperkt tot het limbisch systeem. De schrijver stelt dat dit zou kunnen wijzen op een degeneratief proces in dat gebied. De verschillende lokalisatie bij aanwezigheid van negatieve symptomen suggereert een apart onderliggend mechanisme.

Negatieve symptomen en neurologisch onderzoek – Owens (1980) vindt een statistisch significante relatie tussen negatieve symptomen en afwijkingen bij neurologisch onderzoek (motorische functies en spiertonus). Bij positieve symptomen vindt hij dit niet. Kolakowska (1985b) vindt geen relatie tussen de aanwezigheid van neurologische 'soft signs' en negatieve symptomen. Hij concludeert dat 'soft signs' een specifiek correlaat kunnen zijn van verschillende psychosen.

Negatieve symptomen en gedragsstoornissen – Owens (1980) vindt eveneens een samenhang tussen negatieve symptomen en (katatone) gedragsstoornissen. Wat betreft de positieve symptomen lichten geen duidelijke verbanden op.

De negatieve symptomen zijn voor een deel zelfbeschrijvingen van pathologisch gedrag. Het is een moeilijk probleem om te beoordelen met welke andere gedragsvariabelen zij op zinvolle wijze in verband gebracht kunnen worden. Het zijn vooral de klinische observaties, die op dit gebied nieuwe informatie en ideeën voor onderzoek zullen moeten opleveren (b.v. correlatieve analyses Gibbons e.a., Bilder e.a., Schiz. Bull., 1985).

Negatieve symptomen en werkloosheid – Pearlson (1984) heeft de relatie negatieve symptomen en werkloosheid onderzocht bij 19 schizofrene patiënten en 27 manisch-depressieve patiënten (DSM 3-criteria). Negatieve symptomen blijken bij beide groepen significant gerelateerd te zijn aan werkloosheid. Andreasen (1982b) bevestigt dit.

Negatieve symptomen en linkshandigheid – Andreasen (1982b) vindt significant vaker linkshandigheid bij patiënten met negatieve symptomen.

Negatieve symptomen en hospitalisatie – Johnstone (1981) heeft 120 schizofrene patiënten (Feighner-criteria) 5 tot 9 jaar na ontslag uit het ziekenhuis onderzocht. Door hen te vergelijken met de 510 gehospitaliseerde patiënten uit het onderzoek van Owens (1980) werd onder meer gekeken of negatieve symptomen samenhangen met de diagnose schizofrenie of dat ze ten gevolge van de hospitalisatie ontstaan (vergeleijk b.v. Wing en Brown, Myerson, Martin en Barton). Negatieve symptomen blijken significant vaker voor te komen bij gehospitaliseerde patiënten. De niet gehospitaliseerden zijn echter significant jonger en

bij hen is de duur van de ziekte korter. Omdat negatieve symptomen gecorreleerd zijn aan een langere ziekteduur (Owens, 1980) werd er een correctie ingevoerd voor leeftijd en ziekteduur, waarna het tevoren gevonden verschil wegviel. Bovendien kwam het volgende naar voren: bij de gehospitaliseerde patiënten zijn de negatieve symptomen gecorreleerd aan cognitieve functiestoornissen, gedragsstoornissen en afwijkingen bij neurologisch onderzoek. De verschillen tussen de twee patiëntenpopulaties kunnen mede ontstaan door de volgende gegevens:

1. Bij psychiatrisch onderzoek heeft 6% van de gehospitaliseerde patiënten geen duidelijke afwijkingen; bij de niet-gehospitaliseerde groep is dit 25%.

2. Bij vergelijking van de twee groepen wordt het klinisch beeld van de niet-gehospitaliseerden meer beheerst door positieve dan door negatieve symptomen. Johnstone komt tot de conclusie, dat negatieve symptomen ontstaan ten gevolge van het schizofrene ziekteproces, ze zijn een continu kenmerk en onafhankelijk van hospitalisatie (vergelijk Holman en Wennink, 1985).

Wat betreft de totale duur van de hospitalisatie vindt Pogue-Geile (1984) bij 39 schizofrene patiënten (RDC-criteria) geen relatie tussen de totale duur van de hospitalisatie en negatieve symptomen. Als patiënten een duidelijk negatieve symptomencomplex ('negatief syndroom') hebben treedt er wel een verband op met langere totale hospitalisatieduur. Andreasen (1982b) vindt ook een dergelijk verband.

Gecombineerd met latere gegevens (Kolakowska, 1985) wijst dit erop, dat de populatie schizofrene patiënten met een negatief symptomencomplex een subgroep vormen met een slechte prognose en een tendens tot hospitalisatie bij langere duur van de ziekte.

Negatieve symptomen en geslachtsverdeling—Negatieve symptomen komen bij mannen en vrouwen in gelijke mate voor (Andreasen, 1982b, Pogue-Geile, 1984). Opvallend is een bevinding van Pogue-Geile: indien er een samenhang bestaat tussen negatieve symptomen en slechter functioneren (premorbid en bij follow-up) of een langere hospitalisatieduur, blijkt deze alleen bij mannen statistisch significant te zijn.

Correlaties met het negatieve symptomencomplex, een resumé

Geen correlatie wordt gevonden met:

leeftijd (Pogue-Geile, 1984, Andreasen, 1982b)

ras (Pogue-Geile, 1984)

ouderlijke sociale klasse (Pogue-Geile, 1984)

geslacht (Andreasen, 1982b, Pogue-Geile, 1984)

werkervaring voor hospitalisatie (Pogue-Geile, 1984)

huwelijkse status (Andreasen, 1982b, Pogue-Geile, 1984)

aantal voorafgaande opnames (idem)

duur van de opnames (Pogue-Geile, 1984)

leeftijd ten tijde van de eerste opname (Pogue-Geile, 1984)

leeftijd ten tijde van het begin van de ziekte (Andreasen, 1982b)

Een positieve correlatie wordt gevonden met:

slechte prognose (Johnstone, 1979, Pogue-Geile, 1984, 1985, Kolakowska, 1985a)

slechter premorbid functioneren (Andreasen, 1982b, Pogue-Geile, 1984)

ventrikelverwijding (Andreasen, 1982b, d, Pearlson, 1984, Williams, 1985)

slechte respons op neuroleptica (Johnstone, 1978b, Angrist, 1980)

cognitieve functiestoornissen (Johnstone, 1978a, Owens, 1980, Andreasen 1982b, Kolakowska, 1985b)

Minder sterk is het verband met:

verbetering door amfetamine (Angrist, 1982, Desai, 1984)

een EEG, dat andere kenmerken vertoont dan dat van patiënten met positieve symptomen (Itil, 1975)

reductie van CCK en SRIF in limbische structuren (Ferrier, 1983) (katatone) gedragsstoornissen (Owens, 1980)

werkloosheid (Andreasen, 1982b, Pearlson, 1984)

linkshandigheid (Andreasen, 1982b)

langere totale hospitalisatieduur (Pogue-Geile, 1984)

Conclusie

Uit de gegevens komt naar voren dat negatieve symptomen bij schizofrenie samenhangen met andere pathologische verschijnselen, die van verschillende aard kunnen zijn. Het duidelijkst geldt dit voor de relatie met een slechte prognose, vergrote ventrikels, sociaal dysfunctioneren (premorbid en bij follow-up) en een slechte respons op neuroleptica. Wat betreft de andere variabelen valt er nog niet veel zinnigs te zeggen. Toch suggereren de resultaten dat het concept negatieve symptomatologie klinische validiteit bezit, welke overigens nog nadere specificatie behoeft. Er blijken wel degelijk mogelijkheden te zijn om negatieve symptomen betrouwbaar te definiëren.

De betekenis voor de diagnostiek ligt met name hierin, dat er een tendens aan te wijzen is, waarbij er een subgroep van het schizofrene 'spectrum' te isoleren zou kunnen zijn met behulp van het onderscheid negatief versus positief symptomencomplex. De relevante verschillen betreffen premorbid kenmerken, beloopsvorm en reactie op psychofarmaca. Het verband tussen de negatieve symptomen en organische variabelen wordt (op deze wijze bestudeerd) niet versterkt door de onderzoeksresultaten. Het al oudere idee dat er een verband is met ventrikelverwijding wordt bevestigd, maar of dit uitsluitend voor deze patiëntgroep geldt wordt betwijfeld. We moeten afwachten wat verder onderzoek naar deze verbanden oplevert. De verwijzingsrelatie tussen het niveau van de klinische psychopathologie en dat van de organische,

neurofysiologische of cognitieve variabelen is complex. Steeds meer worden in de literatuur de factoren, die hierin een rol spelen, aspecifiek genoemd. Dit betekent grofweg dat men wel bepaalde verbanden vindt, maar de aard ervan niet kan expliciteren.

De gegevens pleiten sterker voor een verband tussen negatieve symptomen en beloopkenmerken; als in de beginstadiën van een psychotische stoornis negatieve symptomen aanwezig zijn is de prognose en de respons op neuroleptica slecht. Negatieve symptomen hebben in dit opzicht vaak een predictieve waarde.

De etiologie en pathogenese van de (chronisch) psychotische stoornissen zijn door de onderzoeksresultaten niet veel duidelijker geworden. Wel zien we een trend, die het eenvoudige model van Crow falsificeert en neigt naar een meer omvattend theoretisch uitgangspunt, zoals verwoord is in de vulnerabiliteitshypothese. Deze hypothese fungeert als uitgangspunt voor onderzoek naar genetische en omgevingsfactoren en kwetsbaarheden van de patiënt als informatieverwerkend wezen (Ciompi, 1984, Van den Bosch, 1985). Bij het tot stand komen van een schizofrene stoornis met negatieve symptomen blijken steeds meer aspecifieke 'contributing factors' (waaronder ook de verwijding van het ventrikelsysteem) in het spel te zijn.

Met het oog op de historische ontwikkeling is het van belang om erop te wijzen dat de negatieve symptomen geen 'primaire' kwaliteit (in de zin van E. Bleuler) blijken te hebben. Zij verwijzen bij de huidige stand van zaken niet naar een organisch substraat; organische pathologie kan een bijdrage leveren bij het tot stand komen van een negatief symptomencomplex bij schizofrene patiënten, maar is allerminst de enige determinerende factor. Naast het zoeken naar biologische correlaten verdient ook klinische en constructvalidering van de negatieve symptomen in het kader van de schizofrenie nog veel aandacht van onderzoekers.

Literatuur

- Adlers, D.A., e.a. (1984), Viewing chronic mental illness: a conceptual framework. *Comprehensive psychiatry*, 25, 192-207.
- Andreasen, N.C. (1979a), Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 136, 944-947.
- Andreasen, N.C. (1979b), Thought, language and communication disorders. I. Clinical assessment, definition of terms and evaluation of their reliability. *Archives of General Psychiatry* 36, 1315-1321.
- Andreasen, N.C. (1979c), Thought, language and communication disorders. II. Diagnostic significance. *Archives of General Psychiatry* 36, 1325-1330.
- Andreasen, N.C. (1981), Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa City. The University of Iowa.
- Andreasen, N.C. (1982a), Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry* 39, 784-788.
- Andreasen, N.C., en S. Olsen (1982b), Negative vs. positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry* 39, 789-794.

- Andreasen, N.C., e.a. (1982c), Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *American Journal of Psychiatry* 139, 292-296.
- Andreasen, N.C., e.a. (1982d), Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *American Journal of Psychiatry* 139, 297-302.
- Andreasen, N.C. (1985), Positive vs. Negative Schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 3, 380-889.
- Angrist, B., e.a. (1980), Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 72, 17-19.
- Angrist, B., e.a. (1982), Partial improvement in negative schizophrenic symptoms after amphetamine. *Psychopharmacology* 78, 128-130.
- Berner, P., e.a. (1983), Diagnosekriterien für schizophrene und affektive Psychosen. *American Psychiatric Press Inc.*
- Berrios, G.E. (1985), Positive and negative symptoms and Jackson. *Archives of General Psychiatry* 42, 95-97.
- Bleuler, E. (1923), *Lehrbuch der Psychiatrie*. Springer, Berlin.
- Bosch, R.J. van den (1985), Convergerende trends in het schizofrenie-onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 129, 1179-1182.
- Carpenter, W.T., e.a. (1985), Treatment of negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 3, 440-451.
- Ciampi, L. (1984), Is there really a schizophrenia? The long-term course of psychotic phenomena. *British Journal of Psychiatry*, 145, p. 636.
- Cornblatt, B.A., e.a. (1985), Positive and negative schizophrenic symptoms, attention and information processing. *Schizophrenia Bull.*, 11, 3, 397-406.
- Crow, T.J. (1980), Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Journal of Psychiatry*, 280, 66-68.
- Crow, T.J. (1981), Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 139, 251-254.
- Crow, T.J. (1982a), Two syndromes in schizophrenia? *Trends in neurosciences*, 5, 351-354.
- Crow, T.J. (1982b), Two dimensions of pathology in schizophrenia: dopaminergic and non-dopaminergic. *Psychopharmacology Bulletin*, 18, 22-28.
- Crow, T.J. (1985), The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 3, 471-485.
- Desai, N.G., e.a. (1984), Treatment of negative schizophrenia with d-amphetamine. *American Journal of Psychiatry*, 141, 723-724.
- Dolan, R.J., e.a. (1985), Cerebral ventricular size in depressed subjects, *Psychological Medicine*, 15, 873-878.
- Donnelly, E.F., e.a. (1980), Cognitive impairment associated with morphological brain abnormalities on computed tomography in chronic schizophrenic patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168, 305-308.
- Eccleston, D., e.a. (1985), The effect of propranolol and thioridazine on positive and negative symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 147, 623-630.
- Ey, H. (1962), Hughlings Jackson's principles and the organo-dynamic concept of psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 121, 673-682.
- Ferrier, I.N., e.a. (1983), Reduced cholecystokinin-like and somatostatin-like immunoreactivity in limbic lobe is associated with negative symptoms in schizophrenia. *Life Sciences*, 33, 475-482.
- Freeman, T. (1982), Positive and negative symptoms. *British Journal of Psychia-*

- try, 140, 210-211.
- Goldberg, S.C. (1985), Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 3, 453-456.
- Golden, C.J., e.a. (1980), Cerebral ventricular size and neuropsychological impairment in young chronic schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 37, 619-623.
- Green, M., en E. Walker (1984), Susceptibility to backward masking in schizophrenic patients with positive or negative symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 141, 10.
- Holman, B., en J. Wennink (1985), De hospitalisatiethese: een dubieuze these. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 27, 83-93.
- Huber, G., G. Gross en R. Schüttler (1975), A long-term follow-up study of schizophrenia: psychiatric course of illness and prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 52, 49-57.
- Itil, T.M., e.a. (1975), Computerized EEG: predictor of outcome in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 160, 188-203.
- Jackson, J. Hughlings (1887), Remarks on evolution and dissolution of the nervous system. *Journal of Mental Science*, 33, 25-48.
- Janzarik, W. (1983), Basisstörungen. *Nervenarzt*, 54, 122-130.
- Johnstone, E.C., T.J. Crow, e.a. (1976), Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, ii, 924-926.
- Johnstone, E.C., T.J. Crow, e.a. (1978a), The dementia of dementia praecox. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 57, 305-324.
- Johnstone, E.C., T.J. Crow, e.a. (1978b), Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet*, i, 848-851.
- Johnstone, E.C., e.a. (1979), The outcome of severe acute schizophrenic illnesses after one year. *British Journal of Psychiatry*, 134, 28-33.
- Johnstone, E.C., D.G.C. Owens, e.a. (1981), Institutionalization and the defects of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 139, 195-203.
- Kemali, D., e.a. (1985), Clinical and neuropsychological correlates of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. *Journal Psychiatr. Res.*, vol. 19, no. 4, 587-596.
- Kolakowska, T., A.O. Williams, e.a. (1985a), Schizophrenia with good and poor outcome I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *British Journal of Psychiatry*, 146, 229-239.
- Kolakowska, T., A.O. Williams, e.a. (1985b), Schizophrenia with good and poor outcome III: Neurological 'soft' signs, cognitive impairment and their clinical significance. *British Journal of Psychiatry*, 146, 348-357.
- Kuilman, M. (1971), *Klinische en psychopathologische beschouwingen over de endogenie*. NV De Tijdstroom, Lochem.
- Koehler, K., en H. Sauer (1984), Huber's basic symptoms: another approach to negative psychopathology in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 25, 174-182.
- Levin, S. (1984), Frontal lobe dysfunction in schizophrenia – impairments of psychological and brain functions. *Journal of Psychiatric Research*, 18, 1, 57-72.
- Lewine, R.R.J., L. Fogg en H.Y. Meltzer (1983), Assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 9, 368-376.
- Mackay, A.V.P., T.J. Crow (1980), Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 137, 379-386.
- Mundt, Chr. (1985), *Das Apathie-Syndrom der Schizophrenen*. Springer Verlag,

Berlijn-Heidelberg.

- Owens, D.G.C., en E.C. Johnstone (1980), The disabilities of chronic schizophrenia – their nature and the factors contributing to their development. *British Journal of Psychiatry*, 136, 384-395.
- Pearlson, G.D., e.a. (1984), Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Research*, 12, 1-9.
- Pogue-Geile, M.F., en M. Harrow (1984), Negative and positive symptoms in schizophrenia and depression: a follow-up. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 371-387.
- Pogue-Geile, M.F., en M. Harrow (1985), Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 3, 427-439.
- Reveley, M.A. (1985), CT-scans in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 146, 367-371.
- Rümke, H.C. (1971), *Psychiatrie, Deel II, de psychosen*. Scheltema en Holkema, Amsterdam, Haarlem.
- Siris, S.G., e.a. (1984), Course-related depressive syndroms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 141, 10, 1254-1257.
- Sommers, A.A. (1985), 'Negative symptoms': conceptual and methodological problems. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 3, 364-379.
- Strauss, J.S., W.T. Carpenter en J.J. Barthko (1974), An approach to the diagnosis and understanding of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2, 35-79.
- Strauss, J.S. (1985), Negative symptoms: future developments of the concept. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 3, 457-460.
- Verhoeven, W.M.A., H.G.M. Westenberg en J.M. van Ree (1984), Biologische determinanten van schizofrene psychosen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 26, 665-687.
- Weinberger, D.R., e.a. (1980a), Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. An association with poor response to treatment. *Archives of General Psychiatry*, 37, 11-13.
- Weinberger, D.R., e.a. (1980b), Poor premorbid adjustment and CT-scan abnormalities in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 137, 1410-1413.
- Weinberger, D.R., e.a. (1983), Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Bulletin*, 9, 193-212.
- Williams, A.O., e.a. (1985), Schizophrenia with good and poor outcome II: Cerebral ventricular size and its clinical significance. *British Journal of Psychiatry*, 146, 239-246.
- Zubin, J., e.a. (1983), The metamorphosis of schizophrenia: from chronicity to vulnerability. *Psychological Medicine*, 13, 551-571.
- Zubin, J., e.a. (1985), Schizophrenia at the crossroads: a blueprint for the 80's. *Comprehensive Psychiatry*, vol. 26, no. 3, 217-240.
- Zubin, J. (1985), Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 11, 3, 461-470.

Schrijvers zijn respectievelijke universitair docent, vakgroep Psychiatrie, Vrije Universiteit, p/a Valeriuskliniek, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam; studente medicijnen Vrije Universiteit Amsterdam en hoogleraar klinische psychiatrie, vakgroep Psychiatrie, Vrije Universiteit, p/a Valeriuskliniek, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam.