

SCHIZOFRENIE: karakteristieken, ontwikkelingen in het onderzoek en de mogelijkheid van preventie

Jaap van der Stel
19 augustus 2004

Overzicht

In dit artikel bespreek ik de volgende onderwerpen. Allereerst ga ik in op enkele karakteristieken van schizofrenie. Vervolgens bespreek ik ontwikkelingen in het – vooral biologisch georiënteerde – onderzoek naar de oorzaken en kenmerken van schizofrenie. In het laatste gedeelte van dit artikel ga ik in op de vraag of de preventie van schizofrenie – gezien de huidige kennis van schizofrenie – mogelijk is of in het verschiet ligt.

1. Karakteristieken van schizofrenie

Schizofrenie is een neuropsychiatrische ontwikkelingsstoornis met een duidelijke genetische component. Omgevingsfactoren, zoals obstetrische complicaties of prenatale blootstelling aan virussen – zijn desalniettemin cruciaal voor de mate waarin en de wijze waarop de genetische risico's leiden tot de ontwikkeling van schizofrenie volgens de criteria van de DSM IV. Kenmerkend voor schizofrenie zijn negatieve symptomen (achteruitgang van het psychisch en sociaal functioneren), positieve symptomen (wanen, hallucinaties en vreemd en bizar gedrag) en cognitieve tekorten (minder goed functioneren van het werkgeheugen, zelfsturing van het gedrag, de aandachtsfunctie en informatieverwerking, het leren en het geheugen) (Freedman, 2003; Sharma & Antonova, 2003). Wetenschappers nemen aan dat schizofrenie geen monogenetische ziekte is, - de zoektocht is dan ook gericht op meerdere genen, die tezamen verantwoordelijk zijn voor een (sterk) verhoogd risico. Afwijkende genen moeten uiteraard niet alleen aantoonbaar zijn bij geïdentificeerde patiënten maar ook bij familieleden.

Schizofrenie leidt tot een verstoorde informatieverwerking in het brein en verkeerde afstemming tussen de verschillende 'schakelstations' in de hersenen. De gevolgen ervan zijn ernstig, te denken valt aan het volgende:

- het werkgeheugen en het declaratieve (bewust oproepbare) geheugen presteren onvoldoende;
- bepaalde informatiefilters werken onvoldoende waardoor de ruis/signaal-balans verstoord is;
- signalen die afgeremd hadden moeten worden kunnen versterkt worden;
- foutmeldingen in de informatieverwerking vinden onvoldoende plaats;
- stress heeft een te sterke invloed op de werking van het neuronale systeem: er bestaat het risico op het *off-line* gaan van de prefrontale cortex én de kans op 'positieve' symptomen is daardoor groter;
- de 'cognitieve controle' van geautomatiseerde stimulus-respons-relaties vertoont mankementen;
- in verband met het voorgaande kunnen globale stoornissen optreden die zich uiten in: hallucinaties, wanen, negatieve symptomen en cognitieve tekorten.

De ziekte ontstaat door de interactie van genetische kwetsbaarheidsfactoren én omgevingsinvloeden, zoals prenatale en perinatale stress en/of een neonatale

beschadiging van de hippocampus (Cotter & Pariante, 2002). De afwijkende ontwikkeling van de hersenen uit zich rond de adolescentie. In deze periode vindt een *herbedrading* en *snoeiing* plaats van de neuronale netwerken, het betreft vooral laatrijpende hersenstructuren zoals de prefrontale cortex maar ook de hippocampus. Het resultaat hiervan, mogelijk in combinatie met een structurele disfunctie van de hippocampus (Liddle, 2001), leidt ertoe dat het brein kwetsbaar is voor het ontstaan van neuropsychiatrische symptomen. Stress en/of veranderingen in de hormonale huishouding werken daarvoor als een trigger.

De pathologie van de hippocampus, alsmede (a) de gevolgen daarvan op gebieden waar de hippocampus nauw mee verbonden is (zoals de prefrontale cortex, belangrijk voor o.a. het werkgeheugen) en (b) de gevolgen voor de zenuwbanen waarmee met andere gebieden contacten worden onderhouden (zoals cholinerge banen), nemen een steeds centralere plaats in in het denkmodel over het ziektemechanisme van schizofrenie. De pathologie van de hippocampus kan een genetische grondslag hebben of het gevolg zijn van een abnormale neuronale ontwikkeling of plasticiteit. De afwijkende functie van de hippocampus heeft overigens eerder neuropsychologische gevolgen (zoals verslechterde geheugenfunctie) dan dat het leidt tot de voor schizofrenie zo kenmerkende positieve symptomen (Harrison, 2004).

Neurobiologische aspecten

Bij schizofrenie staat de interactie tussen de prefrontale cortex en structuren in het limbische gebied (zoals de hippocampus en de amygdala) en het striatum (waaronder de nucleus accumbens) in het vizier. Normaliter draagt het dopaminerge systeem bij aan een goede balans tussen deze interacties, maar bij schizofrenie is sprake van een afwijkend patroon dat verloopt volgens de befaamde hypothese van Weinberger (1987): enerzijds is er sprake van hypoactiviteit van het dopaminerge systeem in (pre)frontale cortex (hier aangeduid als het mesocorticale dopaminesysteem), en anderzijds bestaat er hyperactiviteit van het dopaminerge systeem in limbische en striatale gebieden (hier aangeduid als het mesolimbische dopaminesysteem). Het eerste draagt bij aan het ontstaan van negatieve symptomen, het tweede speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van positieve symptomen.

In de actuele modellen van schizofrenie is er echter naast het dopamineneurotransmittersysteem ook aandacht voor serotonine en glutamaat. Disfuncties in de glutamaterge neurotransmissie worden tegenwoordig eveneens geacht verantwoordelijk te zijn voor het ontstaan van een psychose (excessieve transfer van zintuiglijke informatie en hyperarousal, hallucinaties en wanen). Serotonine tenslotte wordt gezien als een belangrijke modulator van de dopaminerge en glutamaterge neurotransmissie. Bezien van enige afstand lijkt het erop alsof in het brein 'alles met alles samenhangt'.

Er zijn aanwijzingen dat – in tegenstelling tot wat vroeger werd gedacht – de primaire pathologie niet in het dopaminerge maar in het glutamaterge systeem ligt. Glutamaat is de neurotransmitter die het meest voorkomt in het brein, en is betrokken bij de 'inhoudelijke', precieze informatieoverdracht. In oorzakelijke zin kan een disfunctie in dit systeem het gevolg zijn van een (genetisch en/of door stress geïnduceerde) beschadiging van de hippocampus. De afwijkingen in het dopaminerge systeem zijn wellicht het gevolg van een (onderliggende) hypofunctie van de NMDA-receptor van het glutamaterge systeem (Moghaddam, 2002). Het is kortom theoretisch mogelijk dat structurele afwijkingen in het glutamaatsysteem leiden tot abnormale dopaminerge en serotonerge modulaties.

Het dopaminerge systeem is overigens wel lange tijd hét centrale aangrijpingspunt geweest voor antipsychotische medicatie. De typische antipsychotica (eerste generatie) werken hoofdzakelijk als antagonisten op de D2-dopaminereceptoren van het mesolimbische systeem. Atypische middelen (tweede generatie) combineren een relatief zwakke antagonistische werking op de D2-receptoren met een krachtig serotoninereceptor antagonisme (m.n. 5-HT_{2a}). Later kwam men erachter dat ook een (directe of indirecte) agonistische werking op de 5-HT_{1a}-receptoren bijdroeg aan het therapeutische effect. Het belang van deze laatste stimulatie is onder andere dat het leidt tot een toename van de dopaminerelease in de mediale prefrontale cortex (Ichikawa e.a., 2001).¹

De twee genoemde serotoninereceptortypen komen voor op de glutamaterge piramidale neuronen in de cortex en de hippocampus. De 5-HT_{2a}-receptoren bevinden zich verder op de cellichamen van de dopamineneuronen in het ventrale tegmentum, de substantia nigra én op de GABA-interneuronen in de cortex en de hippocampus. Tot slot bevinden 5-HT_{1a}-receptoren zich in de raphe nuclei (Meltzer e.a., 2003).

Of atypische antipsychotica nu wel of niet rechtstreeks werken op de glutamaatreceptoren, via de eerder genoemde serotonerge en dopaminerge modulaties kunnen ze daar wel – gunstige – effecten op uitoefenen. Dit verklaart waarom atypische middelen een therapeutische werking kunnen hebben op cognitieve functies (zoals het werkgeheugen of het denken).

De atypische antipsychotica hebben boven de eerste generatie dopamineantagonisten als voordeel dat ze minder motorische bijwerkingen combineren met een gunstig effect op de negatieve en cognitieve symptomen. En vanwege de werking op de serotoninereceptoren (en de hier verder niet besproken noradrenalinereceptoren) is er ook een positieve verandering op de stemming mogelijk.

2. Modern schizofrenieonderzoek

Kenmerkend voor het moderne biologische onderzoek naar schizofrenie is dat de 'traditionele' aandacht voor het dopaminesysteem is verschoven naar onderzoek naar de complexe *netwerken* van neuronen die via glutamaat, GABA, dopamine, serotonine, noradrenaline, acetylcholine en andere (neuro)transmitters met elkaar informatie uitwisselen. Maar naast de neurochemie heeft de moleculaire en celbiologie een cruciale plaats in het onderzoek ingenomen. Dat betekent in het bijzonder dat nu allang niet meer alleen wordt gekeken naar de (chemische) informatieoverdracht tussen de neuronen in de synapsen, maar dat ook de intracellulaire processen aandacht krijgen. En net zoals er in neurochemisch opzicht veeleer wordt gedacht in netwerken dan in afzonderlijke systemen, zo richt de aandacht zich in het intracellulaire onderzoek op netwerken en cascades (pathways) van op elkaar inwerkende proteïnen. In het verlengde hiervan richt het genetisch onderzoek zich niet meer alleen op het vinden van een of meer *afwijkende* genen, maar op ook op het in kaart brengen van afwijkende patronen van genexpressie in de voor schizofrenie relevante hersengebieden (zie verder box 1). Ook de exclusieve aandacht voor de neuronen in de hersenen is gecorrigeerd door de rol van de gliacellen (die in de hersenen, afhankelijk van de

¹ Toelichting: antipsychotica werken antagonistisch op de D2-dopaminereceptoren die vooral voorkomen in het neurale gebied waar de werking van dopamine geblokkeerd moet worden. In de voorcortex komt dit type dopaminereceptoren niet of nauwelijks voor. Hier hebben we te maken met het D1-type. De D2-receptor is essentieel voor een goed functionerend werkgeheugen, en daarmee voor het realiseren van cognitieve controle op andere processen in het brein c.q. het gedrag. Bij schizofrenie worden deze receptoren normaliter onvoldoende gestimuleerd (Dreher e.a., 2002). Als medicatie er – via welke route dan ook – toe bijdraagt dat de dopaminefunctie in de voorcortex verbeterd is er veel gewonnen.

leeftijd fase en de gezondheidstoestand, 10-50 keer meer voorkomen dan de neuronen) in het onderzoek naar het ziekteproces van schizofrenie te betrekken.

Box 1

SCHIZOFRENIE ALS ZIEKTE VAN DE SYNAPS

In het moleculair genetisch onderzoek naar schizofrenie is er – onder andere – speciale aandacht voor het NRG 1 (neuregulin) gen dat een essentiële rol speelt in het zenuwstelsel (zoals de vorming van neurotransmitterreceptoren). Een variant van dit gen blijkt gerelateerd te zijn aan schizofrenie en komt tot uiting in een geringere aanwezigheid van functionele NMDA-receptoren in het brein (Stefansson e.a., 2002, 2003). Deze disfunctie is overigens gedeeltelijk reversibel bij gebruik van clozapine.

Dysfunctie van het NRG-gen heeft belangrijke gevolgen voor de ontwikkeling van het brein, zoals een abnormale werking van de oligodendrocyten (zie ook box 2), afwijkende corticale 'bedrading' én een minder functionele synaptische plasticiteit.

Opmerkelijk is dat de kennis van andere genen, waarvan onderzoekers veronderstellen dat ze bijdragen aan een verhoogde kwetsbaarheid voor schizofrenie (zoals DISC-1, Dysbindin, G72, CHRNA7, COMT en PRODH, zie: Sawa & Snyder, 2003), goed met die over het neuregulin-gen verenigd kan worden. Zo blijken verschillende 'verdachte' genen verantwoordelijk te zijn voor een onvoldoende functie van de NMDA-receptor, en gezamenlijk bij te dragen aan afwijkingen in de plasticiteit van de synapsen in het brein. Mogelijk zijn verschillende verdachte genen betrokken bij een en hetzelfde (intra)cellulaire pathway. Mirnics e.a. (2001; zie ook Williams e.a., 2004) – die doen onderzoek naar het RGS4-gen, dat bij patiënten met schizofrenie minder goed tot expressie komt, mede waardoor de neuronale signaaloverdracht niet goed verloopt – beschouwen daarom niet voor niets schizofrenie als een 'ziekte van de synaps'.

Voor een uitgebreid en recent overzicht van de diverse onderzoeklijnen met betrekking tot schizofrenie als een 'stoornis van de synaptische plasticiteit' zie Smythies (2004).

Box 2

GLIACELLEN EN SCHIZOFRENIE

Schizofrenie is een stoornis in de ontwikkeling van de hersenen, of specifieker: de synapsen (zie ook box 1). Uit verschillende onderzoeklijnen blijkt dat een afwijkende connectiviteit in de hersenen van patiënten met schizofrenie cruciaal is. Opmerkelijk is dat in het moderne onderzoek de eenzijdige aandacht voor de neuronen heeft plaatsgemaakt voor aandacht voor (de functie van en de interactie tussen) neuronen én de gliacellen.

De gliacellen geven geen zenuwpulsen door maar zijn wel essentieel om het complexe netwerk van neuronen goed te laten functioneren. Er zijn in het centrale zenuwstelsel drie soorten gliacellen: astrocyten (fysieke steun en voeding), microglia (ruimen delen van dode neuronen op), oligodendrocyten (zorgen voor de isolatie – aanbrengen van myeline – van de neuronen. De satellietcellen en Schwann cellen hebben een vergelijkbare rol in het perifere zenuwstelsel.

Uit onderzoek blijkt disfunctie en mogelijk zelfs het afsterven van de oligodendrocyten bij te dragen aan het ontstaan van schizofrenie (Kenneth e.a., 2003). Omdat de myelinatie van de uitlopers van de neuronen een voorwaarde is voor een adequate signaaloverdracht betekent dit een groot risico. Recent werd bekend dat bij patiënten met schizofrenie de expressie van genen die belangrijk zijn voor de functie van de oligodendrocyten en myelinatie gereduceerd is (Tkachev e.a., 2003). Het is aannemelijk dat disfunctie (of zelfs het afsterven) van de oligodendrocyten en de afwijkingen die daarvan het gevolg zijn in (het onderhoud en het herstel van) de myelinatie substantieel bijdragen aan schizofrenie (Davis e.a., 2003).

De interacties tussen de neuronen en gliacellen zijn essentieel voor een goede informatieverwerking in het brein. De chemische interacties verlopen onder andere via glutamaat, maar er bestaan ook directe koppelingen (gap junctions) tussen neuronen en gliacellen waarin de informatieoverdracht via elektrische pulsen verloopt (Alvarez-Maubecin e.a., 2000). In dit verband is het dan ook belangrijk dat onderzoekers bij patiënten met schizofrenie recent vastgesteld dat bij deze groep patiënten er zeven 'verdachte' genen zijn geïdentificeerd die betrokken zijn bij de – in het bijzonder glutamaterge – prikkeloverdracht in de synapsen (Harrison & Owen, 2003; zie ook box 1).

Moises e.a. (2003) leggen in hun theorie over het ziektemechanisme van schizofrenie het accent op de hypofunctie van de (proteïnesynthese in de) gliacellen. De gliacellen (zoals de oligodendrocyten en de astrocyten) vormen volgens hun theorie 'het medium' waar bij schizofrenie de genen-omgeving-interactie zich voltrekt. Een hypofunctie van de gliacellen kan o.a. worden veroorzaakt door virussen. De hierboven aangeduide recente vondsten over afwijkende profielen van de genexpressie van de oligodendrocyten bij schizofrenie, alsook afwijkingen in de

glutamaatreceptorfunctie bij schizofrenie (mede waardoor mogelijk de interactie tussen de gliacellen en de neuronen niet optimaal is), geven steun aan de theorie van Moises e.a.

In hun theorie maken Moises e.a. onderscheid tussen een direct en een indirect effect van antipsychotica op de neuronen. Het directe – totnogtoe beschouwd als het belangrijkste – effect betreft de modulatie van de neuronen via de receptoren van het dopamine-, serotonine-, noradrenaline- en glutamaatsysteem. Deze onderzoekers postuleren dat antipsychotica ook werken doordat ze – via het hormoonsysteem – de werking van de gliacellen in positieve richting beïnvloeden en via die route ook een gunstig effect hebben op de neuronen.

De neuronen vormen tezamen met de gliacellen (zie box 2) complexe netwerken. Sinds het laatste decennium is er ook steeds meer inzicht in de netwerken c.q. cascades van op elkaar inwerkende proteïnen *in* deze cellen, en het belang daarvan voor de kennis over het ziektemechanisme (en de behandeling) van schizofrenie. Zo is recent bekend geworden dat verschillende psychoactieve stoffen, zoals amfetamine, serotonine en PCP (of ketamine), die (via een beïnvloeding van respectievelijk het dopaminerge, het serotonerge en het glutamaterge neurotransmittersysteem) psychotische symptomen kunnen veroorzaken dat *intracellulair* allemaal via dezelfde *common signaling pathway* doen. En nog opmerkelijker: ook antipsychotica, andere neuromodulators en steroïde hormonen werken via deze route. Het proteïne DARPP-32 blijkt in deze moleculaire integratie van informatie uit verschillende bronnen een schakelfunctie te spelen. Het schakelen verloopt via fosforylatie: aan het proteïne wordt een fosfaatgroep gekoppeld dat werkt als een aan/uit-schakelaar (Svenningsson e.a., 2003, 2004; hierbij geldt dat dopaminerge en glutamaterge receptorstimulatie in tegenovergestelde richtingen van invloed zijn op de DARPP32 fosforylatie). Het vermoeden bestaat dat deze final common pathway zowel een route is naar symptomen maar ook naar het herstel daarvan. De achterliggende theorie is dat DARPP32 een centrale rol speelt bij de werkzaamheid van de neurotransmissie via D1-receptoren.

Genen en genexpressie

Nu het humane genoom in kaart is gebracht zal naar verwachting het genetisch onderzoek in een stroomversnelling komen, mede geholpen door nieuwe technologieën waarmee enorme aantallen genen – in één haal en in zeer korte tijd – kunnen worden gescreend op bepaalde afwijkingen. Toch zijn er goede redenen om wat pessimistisch te zijn over deze zoektocht – de resultaten zijn in ieder geval totnogtoe teleurstellend. Replicatieonderzoek naar spectaculaire vondsten laten telkens weer zien dat er sprake was van voorbarig getrokken conclusies. Bovendien is het vaststellen van een afwijking één, het achterhalen van de *functie* ervan en het bepalen van de *interacties* die het gen heeft met andere genen is echter twee.

Naast de zoektocht naar afwijkende genen wordt ook gezocht naar afwijkingen in de manier waarop – op zich normale genen – tot expressie komen. Genen bevatten een code voor de productie van een bepaald eiwit (proteïne); wanneer een eiwit wordt aangemaakt heet dat *genexpressie*. Onze chromosomen bevatten van elk gen twee varianten, een wordt via de vader en een via de moeder overgedragen. Het bezit van een afwijkend gen hoeft nog niet tot een probleem te leiden wanneer het andere gen voldoende bijdraagt aan de vorming van de benodigde proteïnen. Hier komt bij dat er in onze cellen allerlei mechanismen bestaan die zorgen voor protectie – het optreden van 'toxische' eiwitten kan hiermee bijvoorbeeld voorkomen worden. Genen kunnen verder aan- of uitgezet worden. Dit mechanisme geldt algemeen voor alle cellen. Ons genoom is in alle cellen compleet beschikbaar, maar – gelukkig – komen niet alle

genen in een cel tot expressie. Wat hebben we er aan als de genen die fungeren voor de opbouw van *lichaamscellen* in onze hersenen actief zijn?

Vanzelfsprekend is het mechanisme dat zorgdraagt voor de cel- of weefsel specifieke expressie van genen uiterst complex; het is nog goeddeels onbegrepen – hoogstens kunnen we iets zeggen over de strategie die thans wordt gevolgd om hierover meer te weten te komen. Een belangrijke technologie die in dit kader wordt ingezet betreft de microarray of DNA-chip technologie (Stolovitzky, 2003; Stratowa & Abseheer, 2003; Cutler, 2003). Hiermee is het mogelijk – cel- of weefsel specifiek – heel nauwkeurig te bepalen welke genen tot expressie worden gebracht (blijkens de reeks proteïnen of het gevormde RNA) en welke niet. Door de uitkomsten van een groep patiënten te vergelijken met die van gezonde mensen is het mogelijk verschillen op te sporen, en daarmee tentatieve uitspraken te kunnen doen omtrent de 'verdachte' genen. Door combinaties te maken met de uitslagen van andere cellen of weefsels, én deze te combineren met de uitkomsten van andere onderzoeklijnen, zoals bijvoorbeeld neuroimaging-onderzoek, wordt het op termijn beter dan voorheen mogelijk hypothesen te vormen en te toetsen met betrekking tot het *ziektemechanisme*.

De kennis over het ziektemechanisme is de 'heilige graal' waar onderzoekers naar uitkijken. Het levert niet alleen de sleutel tot het begrip van het ontstaan, beloop en het persisteren van de aandoening, maar tevens de sleutel tot het (verder) ontwikkelen van werkzame therapieën of zelfs preventie. Ervan uitgaande dat schizofrenie niet alleen een moleculaire ziekte is maar ook een *ontwikkelingsstoornis*, die pas rondom c.q. vanaf de adolescentie manifest wordt, is het uiteraard noodzakelijk ook bij jonge mensen, die een verhoogd risico lopen op schizofrenie, onderzoek te doen.

Overigens is de aandacht tegenwoordig ook sterk gericht op de 'componenten' van schizofrenie, dat wil zeggen: men richt bijvoorbeeld de aandacht op onderliggende, neuropsychologische factoren, zoals een minder goed functionerend werkgeheugen, en gaat na in hoeverre dat niet alleen voorkomt bij patiënten, maar ook bij familieleden (ouders, broers en zussen e.d.). Indien dat het geval is kan via moleculair onderzoek de genetische basis van een verminderd werkgeheugen worden opgespoord. In zo'n onderzoeklijn wordt niet meer het accent gelegd op 'de genetische oorzaak van schizofrenie' maar op de genetische factoren van typische, veelvoorkomende symptomen.

Epigenetica

In het genetisch onderzoek is nog een andere 'revolutie' gaande, althans die potentie heeft het in zich – het sleutelwoord hier is epigenetica (Wolffe & Matzke, 1999; Jones & Takai, 2001; Dennis, 2003). De epigenetica houdt zich bezig met het vinden van een verklaring voor fenotypische verschillen die niet uit de kennis van de volgorde van de vier DNA-baseparen verklaard kunnen worden.² Denk aan de eeneiige tweelingen, die genetisch (hoogstens op een – irrelevante - haar na) *niet* van elkaar verschillen. Toch kunnen er opmerkelijke fenotypische verschillen optreden. Een ander fenomeen waar de epigenetica zich mee bezig houdt, is het vinden van een verklaring voor de – zeldzame – waarneming dat twee ouders (bijvoorbeeld een met een blanke en een zwarte huidskleur) stelselmatig óf alleen maar zwarte of slechts blanke kinderen krijgen. Uit nader onderzoek is gebleken dat bepaalde eigenschappen (maar ook ziekten) – in weerwil van de wetten van Mendel – alleen via de mannelijke óf de vrouwelijke lijn genetisch bepaald worden.

² DNA is opgebouwd uit nucleotiden die bestaan uit een fosfaateenheid (P), een desoxyribose (S) en een stikstofhoudende base (B). Er zijn vier soorten basen: adenine (A), thymine (T), guanine (G) en cytosine (C).

Dus, ook al heeft een kind eigenschappen van beide ouders overgedragen gekregen – en zouden de kinderen dus gezien de kansberekening uit witte, zwarte én gekleurde kinderen moeten bestaan – het beeld is in uitzonderlijke gevallen eenzijdig homogeen. Men noemt dit verschijnsel *imprinting*, en het vermoeden is dat het een rol speelt bij tal van verschijnselen waarin (complexen van) genen op een heel specifieke – gezien het genoom 'onverklaarbare' – wijze tot expressie komen.

Een belangrijk biochemisch proces waardoor bepaalde genen *niet* tot expressie komen betreft methylering: er wordt een bepaald molecuul op het DNA 'geplakt' waardoor het gen wordt uitgeschakeld (*silencing* heet dat in jargon). Op plaatsen waar dat is gebeurd verandert het DNA van vorm (krult op), wat wel moet want in gestrekte vorm is ons genoom (aanwezig in elke lichaamscel) ongeveer twee meter lang. In het epigenetisch onderzoek is het zoeklicht gericht op het beantwoorden van de vraag in hoeverre het patroon van methylering *overerfbaar* is. Er vormt zich thans consensus over dat dit inderdaad mogelijk is. De spot over de evolutietheorie van Lamarck (in clichévorm: 'de jongen van giraffen krijgen langere nekken omdat hun ouders al de laaghangende blaadjes hebben opgegeten') blijkt toch niet helemaal onzin te zijn. Naast de vier bekende basenparen worden waarschijnlijk ook op specifieke plaatsen geplakte moleculen overgeërfd. Deze zijn van invloed op de manier waarop genen tot expressie komen. De dubbelhelix – de secundaire, ruimtelijke structuur van de aminozuren die het DNA vormen – is goedbeschouwd dus voorzien van nog een vijfde component die Watson en Crick in 1953 over het hoofd zagen.

Epigenetici richten zich ook op de vraag of gedurende heel kritieke perioden van de ontogenese – bijvoorbeeld het tweede en derde trimester van de prenatale periode – de parameters van enkele basale regelsystemen, gezien de op dat moment aanwezige omstandigheden (de omgevingstemperatuur of de voedingssituatie), voor de rest van het leven worden ingesteld. Dit 'instellen' zou eveneens volgens het procédé van methylering kunnen verlopen. Voor onderzoekers biedt deze theorie het perspectief om op moleculair en cellulair niveau verklaringen te zoeken voor het verschijnsel dat bijvoorbeeld in Nederland kinderen die in of (vlak na) de Hongerwinter zijn geboren op latere leeftijd significant vaker schizofrenie hebben ontwikkeld. Ook ligt in de epigenetica wellicht de sleutel voor de oplossing van het raadsel waarom 'plotseling' onder groepen migranten zo'n explosieve groei van het aantal gediagnosticeerde patiënten met schizofrenie wordt waargenomen. Mogelijk kan een ziekte al generaties lang in een familie 'lopen' maar wordt deze pas manifest onder sterk gewijzigde omstandigheden. Of dit bij schizofrenie werkelijk zo is moet nog aangetoond worden.

Naast de zoektocht gericht op genen en de zoektocht naar de invloed van omgevingsvariabelen is er dus een derde loot aan de stam van het genetisch onderzoek: de epigenetica. Het ontrafelen van de mechanismen op grond waarvan genen tot expressie komen alsook de wijze waarop de patronen van expressie (epi)genetisch worden overgedragen, levert uiteraard een belangrijk perspectief op nieuwe biomedische interventies. Want in plaats van de nog zeer ingewikkelde en riskante gentherapie zijn er mogelijk 'eenvoudiger' interventiemogelijkheden te ontwikkelen, waarin niet zozeer de samenstelling van de genen maar het patroon van in- en uitschakeling van de genen in het brandpunt van de aandacht komt te staan. Trouwens in het onderzoek naar nieuwe behandelvormen van kanker (waar de in- en uitschakeling van genen die betrokken zijn bij celgroei een centrale rol spelen) is de toepassing van epigenetische inzichten allang geen ver weg liggend vooruitzicht meer.

Evolutionair gezichtspunt

Totnogtoe is het evolutionaire gezichtspunt in de bovenstaande beschouwing impliciet gebleven. Om ziektemechanismen, biologische systemen en neurale circuits te begrijpen vormt kennis over de evolutionaire dimensie daarvan een onmisbaar onderdeel, zoals ook evolutionaire vraagstellingen – bijvoorbeeld met betrekking tot de *functionaliteit* van deze mechanismen, systemen of circuits – van groot belang zijn voor de kennisontwikkeling. Het hierboven aangestipte epigenetische mechanisme van imprinting is mogelijk ontstaan in de evolutie als manier om de genexpressie te optimaliseren tegen de achtergrond van wisselende levensomstandigheden. Het spreekt voor zich dat we niet veel opschieten met het theoretiseren over evolutionaire verklaringmodellen als we deze niet ook kunnen toetsen in een natuurlijke of experimentele context.

Schizofrenie wordt pas na de puberteit manifest. Men neemt aan dat dit te maken heeft met (a) veranderingen in de hormonale huishouding en (b) het 'herbedraden' van ons brein, met name de prefrontale cortex in deze periode. Maar het is wellicht heel productief om mede vanuit een evolutionair perspectief deze processen te onderzoeken met de bedoeling de kennis over schizofrenie verder te ontwikkelen.

Er wordt al enkele decennia gespeculeerd over de – vanuit een evolutionair gezichtspunt waargenomen – *voordelen* van een genetische constitutie die hoge cognitieve prestaties, taalvaardigheid en creativiteit mogelijk maken, maar waarvan het risico van schizofrenie (maar ook andere neuropsychiatrische stoornissen) de *keerzijde* is. Het belang van deze benadering – die overigens het stadium van onderbouwde speculatie nog nauwelijks te boven is gekomen – is dat het wellicht bouwstenen aandraagt voor de beantwoording van de vraag welke gen-functie-combinaties we nader moeten onderzoeken. Ook levert het in beginsel een bijdrage aan de theorievorming over de *ontwikkeling* van schizofrenie.

Vooruitzichten

Zoals gezegd is wetenschappers er veel aan gelegen om inzicht te verwerven in het ziektemechanisme van schizofrenie. De neurobiologische modellen van de oorzaken en de ontwikkeling c.q. het beloop van schizofrenie (of van stoornissen in het schizofreniespectrum, alsmede de diverse symptomen die eraan gerelateerd zijn) hebben thans nog een zeer hoog *tentatief* karakter.

Naar verluidt is de komst van de DSM V uitgesteld omdat men probeert de nieuwe categorieën (en de daaraan gerelateerde afkappunten) in verband te brengen met de uitkomsten van het moderne neurobiologische en moleculair psychiatrische onderzoek.³ We weten vaak nog niet goed wat oorzaak of gevolg van de ziekte is. We zijn mede daardoor ook niet goed in staat om – gebruikmakend van moleculaire of andere biologische bepalingen – vast te stellen of er sprake is van schizofrenie, ook al zijn er op dit vlak al grote vorderingen gemaakt.

Het neurobiologisch onderzoek wordt tegenwoordig enorm geholpen door de komst, toepassing en verdere ontwikkeling van neuroimaging-technieken. Vanuit telkens nieuwe gezichtshoeken en geleid door empirisch onderbouwde hypothesen zijn onderzoekers in staat de *werkende* hersenen te onderzoeken, en die van patiënten te onderscheiden van gezonde populaties. De laatste jaren vindt een werkelijke explosie plaats van publicaties over de uitkomsten van zulk onderzoek; mede hierdoor zijn theoretische modellen die reeds – vaak op basis

³ Overigens is nog een andere belangrijke wijziging van de DSM in voorbereiding, namelijk de overgang van een categoriale naar een dimensionale benadering van stoornissen.

van andere onderzoekslijnen zoals neuropsychologisch of dierexperimenteel onderzoek zijn ontwikkeld – getoetst en/of genuanceerd. Het neuroimaging-onderzoek heeft verder ook de stoot gegeven tot de ontwikkeling van nieuwe modellen – het imaging-onderzoek heeft verder een brugfunctie vervuld tussen neuropsychologen en neurobiologen.

Op dit moment zijn de technische vereisten van het neuroimaging-onderzoek van dien aard dat het te veeleisend en te kostbaar is om scans te maken in de individuele praktijk van een arts of psychiater. Men kan erop speculeren dat dit in de toekomst verandert mits er eenvoudig te bedienen gereedschappen komen, voorzien van geautomatiseerde uitslagen. Dit zal een uitkomst zijn voor – of in ieder geval een waardevolle bijdrage aan – de diagnostiek. Hiernaast kan neuroimaging ook een bijdrage leveren aan de monitoring van de effecten van de biomedische of psychosociale therapie. Nu al kunnen onderzoekers aan de hand van scans de reële veranderingen, die in de structuur en werking van de hersenen optreden, als gevolg van medicatie of als resultaat van cognitieve gedragstherapie zichtbaar maken. Nieuwe toepassingsvormen zullen zich in de loop van de tijd aandienen.

3. Denken over preventie

Preventie is altijd het stiefkindje van de psychiatrie geweest ook al werd het vaak met de mond beleden. Stiefkindje of niet, 'primaire' preventie van schizofrenie is tot op de dag van vandaag niet mogelijk. Het ziektemechanisme van schizofrenie is nog onbekend, de kennis over de *voortekenen* van schizofrenie is nog rudimentair, ook al doen zich op dat vlak wel belangrijke ontwikkelingen voor. Toch mogen we verwachten dat in de komende decennia, vroeger of later, de grootste gezondheidswinst met betrekking tot schizofrenie geput zal worden uit de toepassing van effectieve preventiestrategieën (Faraone e.a., 2002).

Preventie in de strikte zin van het woord heeft volgens Mrazek en Haggerty (1994) betrekking op mensen waarbij er, volgens de criteria van de DSM IV, nog geen sprake is van een psychische stoornis. Aan de hand van hun indeling in universele, selectieve en geïndiceerde preventie kunnen we proberen in kaart te brengen wat de haalbaarheid is van effectieve preventie van schizofrenie in de komende 15 tot 20 jaar (zie ook: Van der Stel, 2004).

Universele preventie

Universele preventie is gericht op de algemene bevolking of bepaalde bevolkingsgroepen (bijvoorbeeld zwangere vrouwen). Richten we ons vizier op schizofrenie, en realiseren we ons goed dat de kennis over de (werking van) risicofactoren en beschermende factoren bij deze stoornis nog heel gebrekkig is, dan heeft op dit moment niemand er moeite mee te accepteren dat universele preventie van schizofrenie niet mogelijk is: we kunnen het wetenschappelijk gezien niet verantwoorden. Maar toch valt er op deze absolute uitspraak wel wat af te dingen. We zijn niet in staat om schizofrenie te voorkomen, op dezelfde manier waarop we bijvoorbeeld door het beïnvloeden van het drinkgedrag van zwangere vrouwen wel het ontstaan van een foetaal alcoholyndroom kunnen verhinderen. Maar er zijn wel op de bevolking gerichte beïnvloedingen mogelijk die *waarschijnlijk* een subtiele invloed hebben op de incidentie en prevalentie van schizofrenie. Het belangrijkste voorbeeld in dit verband is een goede zorgverlening aan zwangere vrouwen en het voorkomen van geboortecomplicaties. Psychiatrisch epidemiologisch onderzoek heeft een duidelijk verband laten zien tussen perinatale problemen en een verhoogd risico op schizofrenie bij kinderen die – vanwege hun familiale achtergrond – sowieso

al behoren tot een risicogroep. Maar het goed begeleiden van zwangere vrouwen is voor de preventie van veel andere risico's allang aangetoond, zodat het er weinig toe doet de preventie van schizofrenie als extra argument daaraan toe te voegen.

Selectieve preventie

Selectieve preventieve interventies richten zich op mensen met een verhoogd risico op een psychische stoornis. Families waarin schizofrenie voorkomt zijn in theorie dus een doelwit voor selectieve preventie. Selectieve preventie wordt interessant als we in staat zijn op basis van een genetische test, zoals dat bij bepaalde erfelijke of chromosomale ziekten en aandoeningen nu al mogelijk is, een medisch en ethisch verantwoord advies kunnen geven aan ouders – voor of vlak na de conceptie. Aanstaande ouders zouden dan kunnen afzien van een zwangerschap of de vrucht weg kunnen laten halen als zou blijken dat er een verhoogd risico bestaat. Vooralsnog zijn echter uitspraken die meer houvast geven dan dat er sprake is van een 'verhoogd risico' of een nader bepaalde 'procentuele kans' niet te verwachten. Er blijft een grote onzekerheidsmarge bestaan omdat we de rol van eventuele gunstige én ongunstige omgevingsinvloeden in de ontogenese niet kunnen uitsluiten. Bovendien blijft het gissen zolang we nog niet precies weten welke genen bij schizofrenie betrokken zijn. En ook al zouden we dat weten dan is een effectieve interventie (afgezien van zwangerschapsonderbreking) zoals in de vorm van genterapie toegepast op een bevruchte eicel voorlopig niet meer dan fantasie.

Dus, zolang er niet meer zekerheid kan worden gegeven is selectieve preventie nog niet mogelijk en/of zinvol. In het geval er gezien de familieachtergronden van één of zelfs van beide ouders een procentuele kans kan worden bepaald op schizofrenie bij het nageslacht: wat is dan een verstandig advies? Kunnen de ouders of de medici de kans op schizofrenie beïnvloeden in een gunstige richting? Of worden de ouders (en later ook hun kinderen) na een berekening van de kans slechts opgezaald met een onbestemd gevoel dat hun levensplezier duidelijk in de weg staat? Dit soort dramatische afwegingen is niet aan de orde: er is over het risico van schizofrenie – ook al komt het voor in de familie – nog zoveel onbekend, en de kans op het krijgen van schizofrenie is zo klein, dat uitgaande van de huidige praktijk van genetische advisering thans geen adviezen gegeven kunnen worden.

Het is een realistische verwachting dat er de komende jaren steeds meer inzicht komt in de mechanismen en de karakteristieke patronen van genexpressie die met schizofrenie samenhangen. Wat met genetisch onderzoek rondom de conceptie nu nog niet kan, is wellicht over enkele jaren (denk aan een termijn van vijftien jaar) waarschijnlijk wel mogelijk met behulp van DNA-chips, biologische tests waarmee snel afwijkende, en voor schizofrenie karakteristieke, patronen van genexpressie aangetoond kunnen worden. Het bestaan van zulke afwijkende patronen is aannemelijk, ervan uitgaande dat schizofrenie een neuro-ontwikkelingsstoornis is. Deze afwijkingen zouden dus – jaren voordat er in het gedrag bepaalde tekens waarneembaar zijn op een bepaald functioneringsgebied – vastgesteld kunnen worden. Maar met welk doel anders dan dat het de wetenschap vooruit helpt?

Zoals zo vaak loopt de diagnostiek vóór de muziek (lees: een effectieve interventie) uit. Het actief, georganiseerd opsporen van kinderen met een grote kans dat bij er bij hen sprake is van een pathogene ontwikkeling van de hersenen (ook al is er nog weinig tot niets van te merken in hun gedrag), is ethisch niet gerechtvaardigd wanneer we niet tegelijkertijd een bewezen

effectieve (preventieve) interventie tot onze beschikking hebben. We zouden hoogstens vele jaren van levensgeluk aan de kinderen en hun ouders ontnemen.

Het is echter wat anders als er bij een kind, dat deel uitmaakt van een hoogrisicogroep, duidelijke *tekenen* zijn die wijzen op de mogelijkheid van schizofrenie, alhoewel deze ook kunnen wijzen op een andere psychopathologische ontwikkeling. Om zulke observaties te voorzien van een bruikbaar begrippenkader zoeken wetenschappers thans naar nieuwe begrippen. Een belangrijke inspiratiebron daarbij is de waarneming dat een categoriale benadering van psychische stoornissen niet meer van deze tijd is, en vervangen moet worden door een dimensionale zienswijze. In families waarin iemand schizofrenie heeft zijn de overige leden vaak niet geheel vrij van symptomen, ook al ervaren zij dit niet als een gezondheidsklacht en/of is het symptoom van dien aard dat het niet als 'abnormaal', als ziekte mag worden geclassificeerd. Een en ander wijst erop dat het syndroom schizofrenie in plaats van als een verzameling *discrete* symptomen beter als een verzameling *dimensionale* symptomen geanalyseerd kan worden. In plaats van 'wel of niet aanwezig' is het beter te spreken over 'de mate waarin' – en daarmee beschikken we meteen over geschiktere theoretische handvatten om de potentiële doelgroepen van de selectieve preventie te beschrijven.

In de psychologische testtheorie is deze denkwijze gemeengoed, maar de DSM IV is nog niet op deze wijze georganiseerd. In zekere zin zijn er diverse gradaties of vormen van schizofrenie te onderkennen, slechts in een minderheid van de gevallen hebben we er het etiket 'schizofrenie' opgeplakt. In zo'n geval hebben de scores op het cluster symptomen bij elkaar genomen een eenduidig schadelijk en niet-functioneel karakter aangenomen.

Tsuang e.a. (2003) vatten dit fenomeen, waarin de (subtiel) waarneembare symptomen of tekens wijzen op de mogelijkheid van de ontwikkeling (of de familiale aanwezigheid) van schizofrenie, samen met het begrip *schizotaxia* (zie box 3). Ook in het onderzoek naar de genetische basis en de onderliggende mechanismen van depressie is een vergelijkbare benadering in opkomst. Hier wordt de nadruk gelegd op de zogenaamde *endofenotypen*: de intermediaire componenten (zoals slaapstoornissen) van de klinische syndromen in engere zin en de genen die daarbij een rol spelen. De endofenotypen zijn geen directe symptomen van depressie, maar wel bijkomende verschijnselen (NIMH, 2003).

Box 3

SCHIZOTAXIA

Tsuang e.a. (2000, 2002) hebben recent het concept schizotaxia (opnieuw) gedefinieerd. Met schizotaxia doelen ze op de psychiatrische symptomen, psychofysiologische- en hersenafwijkingen, neuropsychologische tekorten en psychosociale beperkingen die voorkomen bij verwanten van patiënten met schizofrenie. Schizotaxia is evenals schizofrenie een genetische stoornis en eveneens zijn omgevingsfactoren van invloed op het beloop ervan. Schizotaxia kan in eenvoudige bewoordingen omschreven worden als schizofrenie *zonder* psychose, en komt niet alleen voor bij familieleden van patiënten, maar is ook op te vatten als een preventief *behandelbaar* voorstadium van schizofrenie in engere zin. Een psychose is zo bezien een eindtoestand die – vergeleken met andere indicatoren – verder weg ligt van de oorzaken en de pathologie van schizofrenie (Tsuang & Faraone, 2002).

Volgens Tsuang e.a. kan het optreden van psychosen mogelijk voorkomen worden wanneer we meer weten van het neurobiologische substraat van schizotaxia. Interventiemethoden zijn bepaalde vormen van psychotherapie of andere psychosociale interventies, maar ook medicatie kan deel uitmaken van een 'schizotaxia interventie protocol'. Een medisch-ethisch voordeel is, aldus deze auteurs, dat door de typering van schizotaxia als een genetische stoornis, er geen sprake is van stigmatisering van de betrokkenen als 'preschizofreen'. Maar wellicht is een nog belangrijker voordeel van deze benaderingswijze dat de aandacht zich met dit concept verschuift van de prodromen – die betrekkelijk veraf (distaal) staan van het ziekteproces – naar de identificatie van afwijkingen die een nauwe relatie hebben met het ziektemechanisme dat uiteindelijk kan leiden tot schizofrenie. Het is goed mogelijk dat meer kennis over schizotaxia

bijdraagt aan een dieper inzicht in de toekomstige mogelijkheden van de preventie van schizofrenie.

Op verschillende plaatsen in de wereld vindt onderzoek plaats naar niet alleen het bestaan en het voorspellende vermogen van prodromen (ook wel precursoren genoemd) van schizofrenie, maar ook naar afwijkingen (schizotaxia) bij familieleden van patiënten met schizofrenie. Indien aan de hand daarvan op termijn op een accurate wijze risico's kunnen worden geschat, is in ieder geval één voorwaarde voor het opzetten en uitvoeren van selectieve preventieprogramma's vervuld. Een andere voorwaarde is tenslotte nog een wetenschappelijk antwoord op de vraag of we in staat zijn – zo dat geïndiceerd is – een effectieve preventieve interventie te plegen. En daarmee zijn we meteen aanbeland bij het grensvlak van selectieve en geïndiceerde preventie. Op dit moment is het geen fantasie meer om te verwachten dat bepaalde vormen van selectieve preventie voor schizofrenie over een reeks van jaren een reële mogelijkheid zullen zijn. Maar waarschijnlijk zal er eerst meer ervaring worden opgedaan met geïndiceerde preventie.

Geïndiceerde preventie

Er is sprake van geïndiceerde preventie wanneer de interventie zich richt op individuen met een hoog risico bij wie tevens reeds tekens of symptomen zijn waargenomen die wijzen op een mogelijke pathologische ontwikkeling. Het verband tussen tekens en symptomen die wijzen op een verhoogd risico en het ontstaan van schizofrenie moet dus sterk is. Ook voor geïndiceerde preventieprogramma's geldt de eis dat een zorgvuldige screening alleen toelaatbaar is als in de follow-up daarvan er een effectieve interventiemogelijkheid bestaat. In box 4 staan een veertiental criteria waaraan screening moet voldoen.

Box 4

CRITERIA VOOR LEGITIMATIE SCREENING

In het kader van de rapportage over de tussenstand van het *Programma Preventie* van ZonMw is een boekje verschenen over screening (Senten e.a., 2003). Daarin worden onder andere een veertiental criteria opgesomd waaraan bevolkingsonderzoeken idealiter moeten voldoen:

1. Het screeningsprogramma moet een belangrijk gezondheidsprobleem betreffen.
2. De vervroegde diagnose moet tot een betere prognose voor de patiënt leiden.
3. Er moeten voldoende faciliteiten zijn voor diagnose en behandeling.
4. De op te sporen ziekte moet een herkenbaar latent of vroegsymptomatisch stadium hebben.
5. Er moet een geschikte screeningstest zijn.
6. De test moet voor de doelgroep aanvaardbaar zijn.
7. Er moet voldoende kennis zijn over het natuurlijke beloop van de ziekte, inclusief de ontwikkeling van het latente naar het manifeste stadium.
8. Het moet duidelijk zijn wie wel en wie niet zal worden doorverwezen voor verder onderzoek of behandeling.
9. De kosten van het programma moeten worden afgewogen tegen de totale kosten en baten van de gezondheidszorg.
10. De screening moet niet eenmalig zijn, maar een continu proces; het gaat niet om eenmalige acties maar om een langlopende voorziening.
11. het tijdsverloop tussen test en uitslag en tussen uitslag en behandeling moet zo kort mogelijk zijn.
12. Het oproepsysteem mag mensen niet beperken in hun vrijheid om al dan niet aan het screeningsprogramma deel te nemen.
13. Potentiële deelnemers moeten goede informatie krijgen over de voor- en nadelen van participatie.
14. Publieke voorlichting moet een brede toegankelijkheid van het programma bevorderen. Zij

mag echter geen morele druk inhouden.
Uitgaande van deze reeks criteria is het duidelijk dat een screeningsprogramma voor schizofrenie nu nog lang niet haalbaar is.

De kans dat er binnen een termijn van vijftien jaar bewezen effectieve interventiestrategieën ontwikkeld worden en als legitiem worden aanvaard is realistisch. Wat de ethiek van preventie betreft geldt hier dat er een goede oplossing moet zijn voor het ondervangen van het probleem van het te verwachten aantal valspositieven: degenen die voor het geïndiceerde preventieprogramma worden geïnccludeerd, maar bij wie later geen schizofrenie wordt gediagnosticeerd. Bezien vanuit het concept van schizotaxia is het overigens heel aannemelijk dat personen enerzijds – op goede gronden – geïnccludeerd worden in zo'n programma, terwijl er zich anderzijds geen schizofrenie ontwikkelt. Het beloop in de richting van 'full blown' schizofrenie is tenslotte ook geen onvermijdelijke aangelegenheid ook al zijn de voorwaarden daartoe aanwezig; veel hangt waarschijnlijk ook af van de hormonale en neurale veranderingen tijdens en na de puberteit, en het is mogelijk dat nader onderzoek leert dat er op dat terrein – nu nog goeddeels onbekende – beïnvloedingsmogelijkheden zijn. Te denken valt niet alleen aan medicatie (wellicht in heel lage dosis, om de zelforganisatie van het brein zoveel als mogelijk kans te geven), maar ook aan bepaalde cognitieve en gedragsgerichte therapieën.

Stress is waarschijnlijk niet alleen in de eerste levensmaanden of –jaren, maar ook in de puberteit en de adolescentie (kritieke perioden), een cruciale risicofactor bij het daadwerkelijk ontstaan van een schizofrene ontwikkeling. Een en ander suggereert dat bepaalde ontwikkelingen mogelijk nog 'op het allerlaatste moment' in een gunstige richting kunnen worden bijgestuurd. Onder een gunstige ontwikkeling wordt hier in de eerste plaats verstaan dat de diagnose schizofrenie (schizotaxia *plus* psychose) niet gesteld zal worden; dit laat echter onverlet dat de eerdergenoemde tekens en symptomen (die wijzen op schizotaxia) daarmee nog niet weggenomen (hoeven te) zijn.

Op verschillende plaatsen in de wereld zijn of worden aanzetten gedaan in de richting van de voorbereiding én het uittesten van geïndiceerde preventieprogramma's voor schizofrenie. Voor het reguliere werk van de instellingen voor geestelijke gezondheidszorg hebben deze experimenten nog geen consequenties, en het is zelfs nog maar de vraag of in Nederland zulke experimenten de medisch-ethische toetsing zullen doorstaan. Los daarvan is het verstandig om ons wel voor te bereiden op de komst van dit soort experimenten en in het kielzog daarvan op termijn de implementatie van effectieve programma's in de reguliere praktijk.

Tot die tijd is het verstandig om alvast op het grensvlak tussen geïndiceerde preventie én de behandeling van schizofrenie gezondheidswinst te boeken. Dat kan door de duur tussen het optreden van een eerste psychose én de formele start van de behandeling te bekorten. Uitstel geeft over het algemeen een ongunstiger beeld wat consequenties heeft op het verdere beloop van de stoornis. Vroegtijdige opsporing en vroegtijdige interventie is in verschillende opzichten van 'levensbelang'. In medisch-ethische zin geldt op dit vlak dat we juist 'verplicht' zijn hierop onze zinnen te zetten

Literatuur

Alvarez-Maubecin, V., Garcia-Hernandez, F., Williams, J.T. & Van Bockstaele, E.J. (2000). Functional coupling between neurons and glia. *J Neurosci*, 20, 4091-4098.

- Cotter, D. & Pariante, C.M. (2002). Stress and the progression of the developmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 181, 363-365.
- Cutler, P. (2003). Protein arrays: the current state-of-the-art. *Proteomics*, 3, 3-18.
- Davis, K.L., Stewart, D.G., Friedman, J.I., Buchsbaum, M., Harvey, P.D., Hof, P.R., Buxbaum, J. & Haroutunian, V. (2003). White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 443-456.
- Dennis, C. (2003). Epigenetics and disease: Altered states. *Nature*, 421, 686-688.
- Dreher, J.C., Guigon, E. & Burnod, Y. (2002). A model of prefrontal cortex dopaminergic modulation during the delayed alternation task. *J Cogn Neurosci*, 15, 853-865.
- Faraone, S.V., Brown, C.H., Glatt, S.J. & Tsuang, M.T. (2002). Preventing Schizophrenia and Psychotic Behaviour: Definitions and Methodological Issues. *Can J Psychiatry*, 47, 527-537.
- Freedman, R. (2003). Drug therapy: schizophrenia. *N Engl J Med*, 349, 1738-1749.
- Freedman, R. (2003). Schizophrenia. *N Engl J Med*, 349, 1738-1749.
- Harrison, P.J. & Owen, M.J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathological implications. *Lancet*, 361, 417-419.
- Harrison, P.J. (2004). The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*, 6 maart Epub.
- Ichikawa, J., Ishii, H., Bonaccorso, S., Fowler, W.L., O'Laughlin, I.A. & Meltzer, H.Y. (2001). 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*, 76, 1521-1531.
- Jones, P.A. & Takai, D. (2001). The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*, 293, 1068-1070.
- Kenneth, L.D., Stewart, D.G., Friedman, J.I., Buchsbaum, M., Harvey, P.D., Hof, P.R., Buxbaum, J. & Haroutunian, V. (2003). White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 443-456.
- Liddle, P.F. (2001). *Disordered mind and brain. The neural basis of mental symptoms*. London: The Royal College of Psychiatrists.
- Meltzer, H.Y., Park, S. & Kessler, R. (1999). Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs. *Proc Natl Acad Sci*, 96, 13591-13593.
- Mirnics, K., Middleton, F.A., Lewis, D.A. & Levitt, P. (2001). Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci*, 24, 479-486.
- Moghaddam B. (2002). Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 51, 775-787.
- Moises, H.W., Zoega, T. & Gottesman, I.I. (2002). The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2, (Epub 2002 Jul 03).
- Mrazek, P. J., & Haggerty, R. J. (eds.) (1994). *Reducing risks for mental disorders; frontiers for prevention intervention research*. Washington, DC: National Academy Press.
- NIMH (National Institute of Mental Health) (2003). *Breaking ground, breaking through: the strategic plan for mood disorders research of the National Institute of Mental Health*. Washington: U.S. Department of Health and Human Services.

Senten, M., Beckers, M., Bloemers, M., Kramer, R., Sanders, N. & Janssens, M. (2003). *Preventie loont. Tussenstand van het programma Preventie van ZonMw. Screening*. Assen: Van Gorcum.

Sharma, T. & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am* 26, 25-40.

Sharma, T. & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin N Am*, 26, 25-40.

Smythies, J. (2004). Disorders of synaptic plasticity and schizophrenia. *International Review of Neurobiology*, 59, i-xvi en 1-542.

Stefansson, H., Sarginson, J., Kong, A., Yates, P., Steinthorsdottir, V., Gudfinnsson, E., Gunnarsdottir, S., Walker, N., Petursson, H., Crombie, C., Ingason, A., Gulcher, J.R., Stefansson, K. & St Clair, D. (2003). Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet*, 72, 83-87.

Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., Brynjolfsson, J., Gunnarsdottir, S., Ivarsson, O., Chou, T.T., Hjaltason, O., Birgisdottir, B., Jonsson, H., Gudnadottir, V.G., Gudmundsdottir, E., Bjornsson, A., Ingvarsson, B., Ingason, A., Sigfusson, S., Hardardottir, H., Harvey, R.P., Lai, D., Zhou, M., Brunner, D., Mutel, V., Gonzalo, A., Lemke, G., Sainz, J., Johannesson, G., Andresson, T., Gudbjartsson, D., Manolescu, A., Frigge, M.L., Gurney, M.E., Kong, A., Gulcher, J.R., Petursson, H. & Stefansson, K. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71, 877-892.

Stel, J. van der (2004). *Handboek preventie. Voorkomen van psychische problematiek en bevorderen van geestelijke gezondheid*. Assen: Van Gorcum.

Stolovitzky, G. (2003). Gene selection in microarray data: the elephant, the blind men and our algorithms. *Curr Opin Struct Biol*, 13, 370-376.

Stratowa, C. & Abseher, R. (2003). Microarrays in disease diagnosis and prognosis. *Encyclopedia of the human genome*. Macmillan Publishers / Nature Publishing Group.

Svenningsson, P., Tzavara, E.T., Carruthers, R., Rachleff, I., Wattler, S., Nehls, M., McKinzie, D.L., Fienberg, A.A., Nomikos, G.G. & Greengard, P. (2003). Diverse psychotomimetics act through a common signaling pathway. *Science*, 302, 1412-1415.

Svenningsson, P., Nishi, A., Fisone, G., Girault, J-A., Nairn, A.C., Greengard, P. (2004). DARPP-32: an integrator of neurotransmission. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 269-296.

Tkachev, D., Mimmack, M.L., Ryan, M.M., Wayland, M., Freeman, T., Jones, P.B., Starkey, M., Webster, M.J., Yolken, R.H. & Bahn, S. (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 362, 798-805.

Tsuang, M.T. & Faraone, S.V. (2002). Diagnostic Concepts and the Prevention of Schizophrenia. *CJP*, 47, 515-517.

Tsuang, M.T., Stone, W.S. & Faraone, S.V. (2000). Towards the prevention of schizophrenia *Biol Psychiatry*, 48, 349-356.

Tsuang, M.T., Stone, W.S. & Faraone, S.V. (2002). Understanding predisposition to schizophrenia: toward intervention and prevention. *Can J Psychiatry*:47:518-526

Tsuang, M.T., Stone, W.S., Gamma, F. & Faraone, S.V. (2003). Schizotaxia: current status and future directions. *Curr Psychiatry Rep*, 5, 128-134.

Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 660-669.

Williams, N.M., Preece, A., Spurlock, G., Norton, N., Williams, H.J., McCreadie, R.G., Buckland, P., Sharkey, V., Chowdari, K.V., Zammit, S., Nimgaonkar, V., Kirov, G., Owen, M.J. & O'Donovan, M.C. (2004). Support for RGS4 as a susceptibility gene for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55, 192-195.

Wolffe, A.P. & Matzke, M.A. (1999). Epigenetics: regulation through repression. *Science*, 286, 481-486.