

Salience is een betere aanduiding, vindt psychiater Jim van Os

De toekomst van schizofrenie

Henk Maassen

Schizofrenie is geen hersenziekte zoals de ziekte van Alzheimer. Het is ook lang niet altijd een diagnose voor het leven, aldus psychiater Jim van Os. Vorige week kreeg hij 12 miljoen euro om het ontstaan van de ziekte te ontrafelen.

Vorig jaar publiceerde Jim van Os, hoogleraar Psychiatrie aan het Maastrichts Universitair Medisch Centrum, twee artikelen in de vakliteratuur die allebei de aandacht trokken. In het ene stuk stelde hij voor het begrip schizofrenie te vervangen door een betere, meer bij de aard van de ziekte passende term. Een standpunt dat hij ook verdedigt in de commissie die DSM V voorbereidt (zie *kader* DSM V op blz. 441).

In het andere stuk maakte hij samen met zijn Britse collega Shitij Kapur de balans op van wat nu bekend is over schizofrenie en welke hardnekkige misverstanden de ronde doen over het ziektebeeld.

In zijn werkkamer in Maastricht somt hij ze nog eens op. Het zijn er drie: 'De eerste is dat schizofrenie bestaat; dat het een welomschreven, nosologische entiteit is. De tweede is dat de prognose altijd infaust is. En de derde is dat schizofrenie een hersenziekte is, net als de ziekte van Alzheimer. Dat is niet zo, het ziektebeeld is veel ingewikkelder. Ik denk ook niet dat we de ziekte beter begrijpen als we ons beperken tot goed kijken in het brein. Er wordt te veel verwacht van neuro-imaging. Het risico bestaat bovendien dat we de ervaring van mensen uit het oog verliezen. Psychose is niet altijd pathologie.'

Van Os vindt het kortzichtig en reductionistisch om dat te denken. Dat de wanen en hallucinaties bij patiënten met schizofrenie, nooit vóórkomen bij gezonde mensen in de algemene populatie is een mythe. Ook psychisch gezonde mensen horen wel eens stemmen of zijn lichtelijk paranoïde. Lachend zegt hij: 'Een beetje paranoia helpt zelfs. Zeker als je werkt aan de universiteit Maastricht; dat is bevorderlijk voor je loopbaan, omdat je steeds een stapje voorligt op concurrenten. Maar zonder gekheid: het probleem is conceptueel. We zijn voortdurend geneigd te denken in termen van ziekte en niet-ziekte. Terwijl er maar één ding echt dichotoom is: zorgbehoefte. Die kun je

Schizofrenie: hoe zat het ook alweer?

De symptomen van schizofrenie vallen in vijf groepen uiteen.

1. Psychose: hallucinaties, stemmen, wanen, paranoia (positieve symptomen).
2. Storingen van de motivatie: sociale isolatie, anhedonie, afname van spontane spraak (negatieve symptomen).
3. Veranderingen in de neurocognitie, zoals geheugen- en aandachtsstoornissen.
4. Depressieve symptomen.
5. Bipolaire symptomen.

De negatieve symptomen zijn gecorreleerd met neurocognitieve veranderingen, maar de positieve en de affectieve symptomen niet. Bovendien lijken de positieve en negatieve symptomen over de tijd een separaat beloop te hebben.

De prevalentie en incidentie van schizofrenie over het hele leven zijn respectievelijk 0,3 - 0,66 procent en 10,2 - 22,0 per 100.000 mensjaren. Maar die getallen variëren sterk met de diagnostische definitie van het ziektebeeld. In Nederland lijden ongeveer 100.000 mensen aan schizofrenie.



Het begrip schizofrenie zegt niets over de verstoorde psychologische processen die de ziekte kenmerken, vindt Jim van Os, die liever de term *salience syndrome* zou hanteren.

beeld: De Beeldredactie,
Bert Janssen

niet ophangen aan een psychiatrisch ziekte-label.'

Ongeveer een derde van de patiënten heeft continue ernstige klachten, maar eveneens ongeveer een derde heeft een gunstig beloop. De prognose is dus inderdaad niet altijd slecht.

'Als je patiënten die volgens de bestaande criteria zijn gediagnosticeerd met schizofrenie vijf tot tien jaar volgt, dan zie je een grote heterogeniteit in het beloop. Maar vooral Amerikaanse psychiaters hebben moeite met die heterogeniteit. Want dat betekent dat zowel de man die al twintig jaar uit vuilnisbakken eet schizofrenie heeft, als de rechter die ooit in zijn jeugd een psychotische episode had die net binnen de ziektecriteria viel, maar die nu al heel lang goed

functioneert. Het antwoord op die verwarring was dat ze een kleine, homogene groep identificeerden waarvan ze hoopten dat die een duidelijke genetische signatuur en een duidelijke hersenpathologie zou hebben. Dit waren patiënten met veel negatieve symptomen en een slechte prognose. Dat zouden de "echte" schizofreniepatiënten zijn, die zouden lijden aan wat het *deficit syndrome* of defectschizofrenie is gaan heten. Maar onder honderd patiënten met een syndromale, multifactorieel bepaalde ziekte vind je er altijd wel een paar met een slechte prognose. Probleem is bovendien dat in DSM IV wel staat hoe je de diagnose kunt krijgen, maar niet hoe je er weer vanaf komt. Het is een diagnose voor het leven. Patiënten lijden mede daardoor enorm onder die diagnose.'

Is dat de reden dat men in Japan het begrip een aantal jaren geleden heeft afgeschaft?

'Patiënten suïcideerden zich vanwege de diagnose: ze schaamden zich ervoor. U weet: Japan kent een schaamtecultuur. Psychiaters wilden overigens aanvankelijk niet toegeven aan het verzoek van familieleden van patiënten om het begrip af te schaffen. Het helpt niet om het label te veranderen, want daar verander je het maatschappelijke stigma niet mee, luidde hun redenering. Maar de lobby was te sterk, ze zijn toch gezwicht. Zuid-Korea gaat nu ook overstag. Aziatische volken zijn veel gevoeliger voor de sociale complicaties van wat dokters roepen.'

U wilt de naam ook veranderen. U stelt 'salience syndrome' voor.

'Ik vind dat artsen met de term schizofrenie de ervaring van patiënten mystificeren. Het begrip schizofrenie zegt niets over de verstoorde psychologische processen die de ziekte kenmerken en het roept bij buitenstaanders geen herkenning op. Dat maakt dat het publiek deze patiënten als gevaarlijk ziet, en dat leidt tot uitsluiting en onbegrip. Wat er bij een schizofreniepatiënt aan de hand is, maak ik als volgt duidelijk: het brein reageert vooral op zaken die opvallend zijn, *salience* in het Engels. Dat loopt via het dopaminesysteem. De meeste mensen beleven een zekere hoeveelheid *salience* gegeven een bepaalde meer of minder belangwekkende omgeving. Af en toe kunnen onbeduidende dingen echter een foutpositieve, opvallend betekenisvolle lading krijgen, als je drugs hebt gebruikt bijvoorbeeld. Blijven mensen lang op een hoog *salience*-niveau dan noemen we ze psychotisch.

Vooralsnog ben ik in de werkgroep schizofrenie voor DSM V overigens een roepende in de woest-

tijn. Een naamsverandering aanvaard krijgen, lukt pas als 99 procent van de psychiaters erachter staat. Zover zijn we nog lang niet. Maar ik weet zeker dat tegen de tijd dat DSM VI aan de orde is, mijn voorstel een grote kans maakt.'

Wat gaat er met schizofrenie gebeuren in DSM V?

'Bij schizofrenie hebben we te maken met affectieve disregulatie, met wanen en hallucinaties en met cognitieve beperkingen en moti-
vatiestoornis. Patiënten hebben verschillende combinaties van deze symptoomdimensies. Die dimensies verrijken straks DSM V. Daar gaan

we mee werken. Zodat we voortaan gemakkelijker tegen patiënten kunnen zeggen: u heeft veel last van depressie en wanen, daar gaan we iets aan doen. En komt zo'n patient vervolgens terug dan geeft dat de mogelijkheid te conclu-

deren dat het beeld is veranderd. Bijvoorbeeld: de depressie is er nog, maar de wanen zijn verminderd. De wetenschappelijke waarde van deze benadering is ook groter. Want niemand gelooft toch dat de genen die bijdragen aan het risico op schizofrenie precies voorkomen in het pakketje van de diagnostische categorie die wij hebben verzonden en die bovendien elke tien jaar kan veranderen.'

Schizofrenie of salience syndroom lijkt zo geen duidelijke grenzen te hebben. Misschien valt het syndroom op den duur wel uiteen in een losse verzameling symptoomclusters die bij verschillende mensen in verschillende mate en ernst voorkomen

met een verschillende respons op behandeling en een verschillend beloop.

'Dat is mogelijk. Maar waarschijnlijker is dat we het blijven zien als een syndroom met meerdere dimensies, zoals het metabool syndroom. Ik denk dat we in de psychiatrie uiteindelijk komen tot vier of vijf grote dimensies van menselijk gedrag. Denk aan cognitie, motivatie, affect en *salience*. Verschillende genen hebben verschillende invloeden op deze dimensies. Zo kunnen ze bijdragen aan stoornissen in de cognitieve informatieverwerking die ontstaan in de vroege ontwikkeling. Die spelen een rol bij autisme en schizofrenie. Maar er bestaat ook een genetische kwetsbaarheid voor wat ik *salience dysregulation* noem. Dat zie je in angststoornissen, in de obsessief-compulsieve stoornis, bij depressie en bij schizofrenie. En dan is er nog kwetsbaarheid voor affectieve disregulatie: dat zie je bij depressies, schizofrenie en de bipolaire stoornis. Conclusie: klinisch zijn er grote verschillen tussen iemand met autisme en iemand met schizofrenie, maar mogelijk hebben ze eenzelfde ontwikkelingsneurologische component gemeen.'

Sommige van uw collega's menen dat schizofrenie een progressieve ziekte is.

'Ja, dat is een hypothese. Bij patiënten met een slechte prognose zou de hoeveelheid grijze stof op den duur afnemen. Maar die mensen krijgen doorgaans veel antipsychotische medicatie. En we weten dat bij apen die medicatie een dramatisch effect heeft: de synaptische dichtheid in de cortex neemt af. Het is niet onwaarschijnlijk dat bij patiënten iets dergelijks speelt. Ik denk dat bij patiënten met schizofrenie nog iets anders aan de hand is. Mogelijk is er sprake van een gebrek aan trofische omgevingsinvloeden, die over de jaren bijdragen aan die relatieve hersenatrofie die je bij sommige patiënten ziet.'

DSM V

In 2013 moet de vijfde editie van de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM V, het licht zien. Tot 20 april van dit jaar kan iedereen de voorstellen voor deze editie van commentaar voorzien via: www.dsm5.org. In het algemeen beoogt de nieuwe systematiek een dimensionale diagnostiek gericht op symptomen naast de traditionele categoriale indeling.

Een willekeurige greep uit de vernieuwingen.

De verschillende autismebeelden zijn teruggebracht tot een categorie: autismespectrumstoornis. De term *mental retardation* is vervangen door *intellectual disability*: hetgeen preciezer aangeeft wat er met een patiënt aan de hand is. En het onderscheid persoonlijkheid en ziekte dat in DSM IV bestaat, is losgelaten. Mogelijk verdwijnt het grootste deel van de persoonlijkheidsstoornissen uit de systematiek.

Nature schreef onlangs in een opmerkelijke analyse, dat er te weinig fundamenteel onderzoek is naar risicofactoren in de omgeving die het ontstaan en de instandhouding van schizofrenie bevorderen. Ongeveer 80 procent van de kwetsbaarheid in de populatie is genetisch bepaald, waarbij het deels gaat om een genetische gevoeligheid voor omgevingsinvloeden. De overige 20 procent komt op het conto van directe omgevingsinvloeden.

Vorige week kreeg Jim van Os 12 miljoen euro van de EU om die gen-omgevingsinteracties op te helderen. (Ook zijn collega-schizofrenie-onderzoeker en MC-columnist René Kahn van het UMC Utrecht kreeg zo'n bedrag.)

SAMENVATTING

- Schizofrenie is geen welomschreven ziektebeeld, heeft niet altijd een infauste prognose en is geen 'klassieke' hersenziekte.
- De naam, *salience syndrome*, doet meer recht aan de ziekteverschijnselen.
- Volgens DSM V heeft elke schizofreniepatiënt verschillende combinaties van symptoomdimensies.
- Ongeveer 80 procent van de kwetsbaarheid voor schizofrenie is genetisch bepaald, waarbij het deels gaat om een genetische gevoeligheid voor omgevingsinvloeden. De overige 20 procent komt op het conto van directe omgevingsinvloeden.
- Bekende risico's voor schizofrenie zijn verstedelijking, migratie en cannabisgebruik.

Drie risico's zijn inmiddels goed bekend. Verstedelijking is er één van: de geografische variatie in het vóórkomen van schizofrenie is groot – tot een factor 5 verschil tussen gebieden in hetzelfde land. Migratie is een andere. Van Os: 'Beide zijn terug te voeren op de mate waarin we overweg kunnen met complexe sociale interacties, vooral als ze gepaard gaan met onveiligheid. Ook sociale status speelt een rol. Migratie leidt ertoe dat mensen de status van buitenstaander krijgen of in een onder-

die impact weer afneemt, door verminderd gebruik, kunnen andere oorzaken weer inspringen. *Competing causes*, noemen we dat in de epidemiologie.'

Onderzoek naar de relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie laat volgens hem zien hoe moeilijk het is überhaupt verbanden te leggen tussen risicofactoren en het optreden van schizofrenie. Van Os: 'Veranderend cannabisgebruik geeft niet noodzakelijkerwijs een meetbare verandering in de incidentie van schizofrenie. We hebben niet de mogelijkheid te meten of er 10 procent meer of minder schizofrenie is in de laatste twintig jaar. Zelfs 50 procent zou nog moeilijk meetbaar zijn, want er is geen systematische meting van de ziekte in Nederland of elders in de wereld. Dat komt ook doordat de diagnose schizofrenie nogal rekbaar wordt toegepast en voortdurend verandert.'

Hamvraag: hoe beïnvloedt al deze kennis de behandeling?

'Lang niet alle behandelingen die we nu kennen, bereiken patiënten. Ik denk dan vooral aan psychosociale interventies zoals ACT (*Assertive Community Therapy*) en verschillende varianten

De diagnose schizofrenie wordt nogal rekbaar toegepast en verandert voortdurend



geschikte positie terechtkomen. We weten uit dieronderzoek wat er dan gebeurt. Hoe hoger dieren in de hiërarchie staan, hoe minder het dopaminesysteem in de hersenen geneigd is te reageren op stress in de vorm van verhoogde mesolimbische activiteit. En die is weer geassocieerd met psychotische syndromen en veranderende *salience*.'

Van Os' groep publiceert binnenkort samen met collega's van de universiteiten in Groningen, Utrecht en Amsterdam over een genetische variant die sommige mensen gevoeliger maakt voor de psychotogene effecten van cannabis. Van Os: 'Van alle factoren die schizofrenie kunnen veroorzaken, heeft cannabisgebruik waarschijnlijk een zekere impact. Maar als

van training voor cognitie, werk, hallucinaties – daar reageren patiënten goed op. De vooruitgang moet komen van een samengaan van training en geneesmiddelen. Daar moeten we ons best voor doen. Maar toekomstige generaties zullen de antipsychotica die we nu geven, wellicht volstrekt belachelijk vinden, vooral omdat we nog steeds niets hebben waarmee we negatieve symptomen kunnen behandelen. De werkelijke toekomst is: ingrijpen voordat de eerste psychotische episode zich voordoet. Bij heel jonge kinderen die later schizofrenie krijgen, zie je bijvoorbeeld al cognitieve beperkingen. Eén van de doelen van ons onderzoek zal zijn markers en risicoprofielen te bepalen. Maar dat staat nog helemaal in de kinderschoenen.'



Verwijzingen naar websites met aanvullende informatie en naar een eerder MC-artikel over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.