

Hoofdstuk 8

Nederlandse samenvatting

Inleiding

Schizofrenie is een ernstige psychiatrische ziekte, met afwijkingen in denken, taal, waarneming, gedrag, emotie, motivatie en cognitie (verwerking van informatie). Het ziektebeeld verschilt per patiënt en geen enkel symptoom is op zichzelf typerend voor de ziekte. Psychotische episodes met wanen, hallucinaties en vaak bizar gedrag worden afgewisseld met periodes waarbij negatieve symptomen, zoals initiatiefverlies, psychomotorische armoede en emotionele vervlakking op de voorgrond staan. Er is meestal ook sprake van een duidelijke achteruitgang in het sociaal functioneren. De gemiddelde leeftijd waarop men ziek wordt is rond de vijftientig jaar voor mannen, en rond de dertig jaar voor vrouwen. Ongeveer een kwart van de patiënten herstelt volledig na een of twee psychotische episodes, de helft herstelt slechts gedeeltelijk met terugkomende psychotische episodes, terwijl het overgebleven kwart een chronisch beloop heeft. Het is tegenwoordig algemeen geaccepteerd dat schizofrenie wordt veroorzaakt door een stoornis in de hersenen. Cognitie wordt vaak gezien als een niveau dat tussen de neurobiologische afwijkingen en de hogere niveaus van functioneren, zoals zelfbewustzijn en sociaal functioneren, inzit. Volgens sommige onderzoekers zijn cognitieve stoornissen zelfs de oorzaak van de ziekte.

Cognitieve stoornissen komen vaak voor bij schizofrenie. Als groep laten schizofrene patiënten afwijkingen zien op alle cognitieve functies, waarbij de verbale geheugenfunctie en de snelheid van informatieverwerking het meest verstoord lijken te zijn. Tussen patiënten zijn er echter grote verschillen. Sommige patiënten bijvoorbeeld laten in een standaard neuropsychologisch onderzoek helemaal geen afwijkingen zien. Binnen de groep met cognitieve afwijkingen zijn de verschillen ook erg groot. Sommigen hebben alleen maar een probleem met een enkele cognitieve functie, zoals bijvoorbeeld met het aanleren van verbaal materiaal of het langdurig alert blijven reageren, anderen hebben stoornissen in verschillende cognitieve domeinen. Een van de belangrijkste onderzoeksvragen is dan ook hoe men om moet gaan met deze cognitieve heterogeniteit. In groepsvergelijkingen tussen patiënten met schizofrenie en gezonde controles gaat veel informatie verloren door de grote onderlinge verschillen in cognitief functioneren binnen de patiëntgroep. Dit zou

kunnen worden veroorzaakt door het bestaan van subgroepen van patiënten. Hier is tot op heden echter weinig bewijs voor gevonden.

Misschien is een dimensionele aanpak van cognitief functioneren bij schizofrenie nog de beste manier. Hierbij gaat men ervan uit dat verschillende continu verdeelde cognitieve functies min of meer aangetast kunnen zijn bij individuen met schizofrenie.

Deze dimensionele aanpak ziet men ook terug in het onderzoek naar de verschillende symptomen bij schizofrenie. Over het algemeen worden drie tot vijf symptoomdimensies onderscheiden: positieve symptomen, negatieve symptomen, desorganisatie symptomen en vaak depressieve en agitatie symptomen. Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de relatie tussen deze psychopathologie dimensies en het voorkomen van bepaalde cognitieve stoornissen. Er zijn wel enige relaties gevonden, maar de onderzoeksresultaten zijn niet erg consistent en de gevonden verbanden zijn niet erg sterk.

Ditzelfde geldt voor de relatie tussen cognitie en alledaags functioneren, waarbij met name de relatie tussen cognitie en sociaal en beroepsmatig functioneren is onderzocht.

In de studies die in hoofdstuk twee tot en met zes worden gepresenteerd is het cognitief functioneren bij patiënten met schizofrenie op verschillende manieren met verschillende instrumenten onderzocht. Tevens is er gekeken naar de relaties tussen cognitie en andere niveaus van functioneren bij schizofrenie, zowel op hetzelfde meetmoment als over een langere periode.

De studies die in hoofdstuk twee, vier en zes worden beschreven zijn gebaseerd op de gegevens van de "multicenter" studie naar neurobiologische en neuropsychologische predictoren van functionele status bij eerste episode schizofrenie". Deze studie was een samenwerking tussen academische ziekenhuizen van Groningen, Amsterdam en Utrecht. In eerste instantie deden honderd achtendertig patiënten mee. Honderd achttien van deze patiënten deden mee aan het cognitieve testonderzoek en van deze groep deden honderd en drie patiënten mee aan het vervolg onderzoek twee jaar later.

In hoofdstuk zeven worden deze onderzoeksresultaten samengevat en vergeleken met de meest belangrijke bevindingen uit de literatuur, met de bedoeling meer te kunnen zeggen over de aard en de gevolgen van cognitieve stoornissen bij schizofrenie.

Hoofdstuk 2

Dit hoofdstuk beschrijft een studie naar de kenmerken van patiënten die volgens de klinische normen geen cognitieve stoornissen zouden hebben. De vraag was of het bestaan van deze groep verklaard wordt door algemene verschillen in de ernst van de ziekte, het bestaan van een etiologisch afwijkende subgroep of dat er in principe wel cognitieve stoornissen zijn maar dat deze klinisch niet significant zijn omdat men ervoor kan compenseren.

Drieëntwintig van de honderd en achttien patiënten die recent een eerste of tweede psychotische episode hadden gehad werden als cognitief normaal bestempeld (CN). Deze groep werd vergeleken met patiënten met cognitieve stoornissen (CI: “cognitively impaired”) wat betreft geboorte of zwangerschap complicaties, premorbide functioneren, leeftijd waarop men ziek is geworden, psychopathologie, sociaal functioneren en middelenmisbruik. Bovendien werden intelligentie en opleidingsniveau van beide groepen vergeleken als indirecte maten voor cognitieve compensatie capaciteit. Het cognitief functioneren van de CI en de CN groep werd vergeleken met een groep van vijfenveertig gezonde controles. CN patiënten presteerden gemiddeld als groep onder het niveau van gezonde controles en hadden ook min of meer hetzelfde cognitieve profiel als CI patiënten, maar dan op een hoger niveau. Er werden geen verschillen tussen beide patiëntgroepen gevonden, behalve op sociaal functioneren, wat eerder als een consequentie dan als een oorzaak van cognitieve stoornissen moet worden gezien. Dit verwerpt de hypothese dat een verschil in ernst of het bestaan van aparte subgroepen het bestaan van een CN groep zou verklaren. De CN patiënten scoorden echter beduidend hoger dan de CI patiënten op intelligentie en opleidingsniveau. Mogelijk kan een verschil in cognitieve compensatie capaciteit het bestaan van de CN groep verklaren.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk wordt de hypothese dat schizofrenie wordt veroorzaakt door afwijkingen in de frontale gebieden van de hersenen getoetst door de

aanwezigheid van zogenaamde “frontale dysfuncties” met behulp van neuropsychologisch onderzoek en oogbewegingstaken te onderzoeken.

Tevens werd de relatie tussen deze taken bestudeerd. Vierentwintig eerste episode patiënten namen deel aan dit onderzoek. Op de “frontale” neuropsychologische taken liet slechts de helft van de patiënten een gestoorde prestatie zien. Indien dit gecombineerd werd met de “frontale” oogbewegingstaken liet bijna tachtig procent een gestoorde prestatie zien. Dit betekent echter ook dat er bij twintig procent van de patiënten geen aanwijzingen zijn voor “frontaal dysfunctioneren” op beide meetmethodes, dit verwerpt de hypothese dat schizofrenie wordt veroorzaakt door afwijkingen in frontaal functioneren.

De associatie tussen de beide meetmethodes die in dit onderzoek werden gebruikt was ook niet erg groot. Dit zou kunnen betekenen dat beide methodes een beroep doen op verschillende frontale functies.

Hoofdstuk 4

Hoofdstuk vier onderzoekt de vraag of de vaak voorkomende stoornissen in het lange termijngeheugen bij schizofrenie primaire stoornissen zijn, of dat ze worden veroorzaakt door andere cognitieve beperkingen. Honderd en achttien patiënten die recent een eerste of tweede psychotische episode hadden gehad werden vergeleken met vijfenveertig gezonde controles op verschillende geheugenmaten om na te gaan op welke maten patiënten de meeste beperkingen laten zien. Vervolgens werd gekeken in hoeverre beperkingen in de snelheid van informatieverwerking en executieve of sturende functies van invloed waren op deze geheugenstoornissen. Omdat een vertraging van de informatieverwerking vaak voorkomt bij schizofrenie werd de hypothese getoetst dat deze vertraging van de informatieverwerking de geheugenstoornissen zou veroorzaken. Dit werd getoetst met regressie analyses op alle subjecten, waarbij werd gekeken of snelheid van informatieverwerking de ziekte-gerelateerde variantie in de geheugenmaten vermindert. Tevens werd nagegaan of verschillen in geheugenmaten binnen de patiëntgroep kunnen worden verklaard door verschillen in executieve functies. De grootste beperkingen werden gevonden in het aanleren van verbaal materiaal en het

ophalen van informatie uit het geheugen voor aan tijd en plaats gebonden informatie en het geheugen voor algemene informatie. Snelheid van informatieverwerking verklaarde inderdaad een deel van de verschillen tussen patiënten en controles bij alle geheugenmaten.

Coördinatie van cognitie, organisatie van informatie en snelheid van informatieverwerking waren de beste voorspellers van stoornissen in het lange termijn geheugen binnen de patiëntgroep. De hoeveelheid verklaarde variantie was echter vrij klein, vooral voor beperkingen in het aanleren van verbale informatie, een van de meest gestoorde geheugenfuncties bij schizofrenie. Het lijkt erop dat de stoornissen in het lange termijngeheugen bij schizofrenie toch vooral primair zijn en slechts voor een heel klein deel beïnvloed worden door andere cognitieve beperkingen.

Hoofdstuk 5

In dit hoofdstuk wordt de relatie tussen verschillende psychopathologie dimensies en cognitieve maten onderzocht. Hierbij waren we met name geïnteresseerd in het verband tussen depressieve symptomen en cognitie bij schizofrenie omdat dit nog nauwelijks was onderzocht. Bij een groep van vijftig patiënten die recent een eerste of tweede psychose hadden doorgemaakt werd met behulp van de PANSS, een gestructureerd interview naar psychopathologie, de score op vijf psychopathologie dimensies bepaald. Tevens werd bij alle patiënten een neuropsychologisch onderzoek en een vragenlijst voor subjectieve cognitieve klachten afgenomen. Er werd ook gekeken naar de relatie tussen deze objectieve en subjectieve maten voor cognitief functioneren. De score op de depressie dimensie was meer dan de andere psychopathologie dimensies gerelateerd aan zowel objectieve als subjectieve cognitieve maten. Het verband tussen depressieve symptomen en cognitie was echter niet heel erg sterk. Tussen objectieve en subjectieve maten voor cognitie werd nauwelijks enig verband gevonden.

Hoofdstuk 6

Hoofdstuk zes kijkt naar de predictieve waarde van cognitieve maten op het ziektebeloop en functioneren op de lange termijn bij eerste episode patiënten. Honderd en achttien patiënten die recent een eerste of tweede psychose hadden doorgemaakt, werden getest met een uitgebreide cognitieve testbatterij.

Van deze groep deden uiteindelijk honderd en drie patiënten mee aan het follow-up onderzoek twee jaar later. Hierbij werden gegevens verzameld over het ziektebeloop gedurende deze twee jaren, sociaal functioneren, beroepsmatig functioneren en zorgbehoefte. De voorspellende waarde van cognitieve maten werd geanalyseerd met behulp van logistische en multivariate regressie. Tevens werd er gekeken naar de verschillen tussen patiënten met en zonder cognitieve stoornissen (CI en CN, zie hoofdstuk 2). De cognitieve maten hadden geen voorspellende waarde voor het aantal nieuwe psychotische episodes, sociaal functioneren of beroepsmatig functioneren. Ze waren wel voorspellend voor de tijd dat men psychotisch was tijdens de follow-up periode en de behoefte aan zorg. De voorspellende waarde was echter minimaal, slechts zes procent van de variantie in deze maten binnen de patiëntgroep werd voorspeld door cognitieve variabelen. Er was een significant verschil tussen CN en CI patiënten in het beroepsmatig functioneren. Patiënten zonder cognitieve beperkingen hadden twee keer zoveel kans op het vinden van regulier werk dan patiënten met cognitieve beperkingen. Hoewel het hebben van een cognitieve beperking in het algemeen van invloed is op beroepsmatig functioneren, is de predictieve waarde van de afzonderlijke cognitieve maten voor het functioneren op de lange termijn beperkt. Dit is niet in overeenstemming met de theorie dat cognitieve stoornissen de oorzaak van schizofrenie zouden zijn. Er wordt gesuggereerd dat de relatie tussen cognitieve maten en andere niveaus van functioneren niet zo eenvoudig is als vaak wordt gedacht en dat deze relatie mogelijk wordt beïnvloed door andere mechanismen zoals mentale inspanning en compensatie capaciteit.

Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk worden de resultaten uit de verschillende hoofdstukken samengevat en vergeleken met de bevindingen uit de literatuur om te zien of dit nieuwe inzichten oplevert over de aard en de gevolgen van cognitieve stoornissen bij schizofrenie. Het hoofdstuk wordt afgesloten met suggesties voor toekomstig onderzoek.

Samenvattend kan worden gezegd dat cognitieve stoornissen, met name stoornissen in het opslaan van verbaal materiaal en in de snelheid van informatieverwerking, vaak voorkomen bij schizofrenie. In tegenstelling tot wat vaak wordt beweerd is er geen bewijs voor een specifiek defect in executieve functies.

Belangrijker is echter dat er grote verschillen zijn in cognitief functioneren tussen patiënten. Deze verschillen worden niet veroorzaakt door het bestaan van verschillende subgroepen of verschillen in ernst van de ziekte. Cognitie is ook niet of nauwelijks gerelateerd aan andere domeinen van functioneren, zoals psychopathologie of sociaal functioneren.

Men kan zich afvragen of cognitie wel zo'n belangrijke rol speelt bij schizofrenie. Het antwoord is nog steeds bevestigend, cognitieve stoornissen hebben een negatieve invloed op werkprestatie en uit de gesprekken met patiënten bleek dat velen het gevoel hebben dat hun cognitieve beperkingen een duidelijke rol spelen in het dagelijks leven. Om de rol die cognitie daadwerkelijk speelt in deze ziekte te kunnen onderzoeken moeten er wel enige conceptuele veranderingen worden gemaakt in het denken over schizofrenie.

Ten eerste lijkt het beter om cognitieve functies als aparte dimensies te behandelen die geen direct causaal verband hebben met psychopathologie of sociaal functioneren. Doordat er zulke grote verschillen zijn binnen de patiëntgroep lijkt het beter om onderzoek met name te richten op intra-individuele veranderingen in cognitief functioneren en de relaties met andere domeinen van functioneren, bijvoorbeeld door de predictieve waarde van individuele veranderingen in cognitie bij eerste episode patiënten te onderzoeken.

Ten tweede moeten beschermende en risicofactoren, die de expressie van in aanleg aanwezig cognitieve beperkingen kunnen beïnvloeden, ook goed worden onderzocht. Een mogelijke beschermende factor is de cognitieve compensatie

capaciteit, waardoor men beter kan presteren door zich mentaal meer in te spannen. Een mogelijke risicofactor is het niveau van algehele mentale vermoeidheid. Beide factoren kunnen op verschillende manieren worden bestudeerd. Bijvoorbeeld door het gebruik van subjectieve vragenlijsten of schalen voor mentale inspanning en mentale vermoeidheid tijdens cognitief testonderzoek. Of door het gebruik van fysiologische maten voor mentale inspanning of vermoeidheid, zoals veranderingen in de systolische bloeddruk of veranderingen in hartslag variabiliteit. Zeer interessant is het functional imaging onderzoek naar patronen van corticale compensatie capaciteit op cognitieve taken, waarbij voor taakprestatie wordt gecorrigeerd. In dit soort onderzoek werd gevonden dat als patiënten hetzelfde presteerden als controles er bij deze patiënten meer corticale activiteit werd waargenomen.

Ten derde blijkt dat veel patiënten na een paar jaar leren leven met hun beperkingen en hun leven dan ook op een dusdanige manier inrichten dat situaties waar zij moeite mee hebben zoveel mogelijk worden vermeden, bijvoorbeeld door werk te zoeken waarbij men weinig te maken heeft met andere mensen, door in de weekenden veel te rusten of door een partner te kiezen die hen veel taken uit handen neemt. Veel uitkomst maten houden geen rekening met dit soort mechanismen, waardoor factoren die de relatie tussen cognitie en uitkomst vertroebelen niet worden opgemerkt.

Samenvattend, zowel experimentele studies naar de relatie van cognitieve compensatie en mentale vermoeidheid met cognitie als grote longitudinale studies naar de effecten van cognitieve veranderingen vroeg in het ziekteproces op het uiteindelijk functioneren in een meer stabiele fase van de ziekte lijken interessant voor toekomstig onderzoek

