

# Chroniciteit, Genen en Gedrag

Prof. Dr. W.M.A. Verhoeven

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600.0016 9668

*Rele 2002: 012*

*18 DEC 2000*

*EUR 2000: 005*

# **Chroniciteit, Genen en Gedrag**

Aan: Marianne, Saskia en Yolanda



► **Chroniciteit, genen en gedrag**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de "Farmacotherapie van Chronisch Psychiatrische Aandoeningen" in de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit Rotterdam op 19 mei 2000

door

*Prof. Dr. W.M.A. Verhoeven*

► <b>Inhoud</b>	9
<b>Inleiding</b>	10
<b>De ontwikkeling van psychofarmaca</b>	12
<b>Psychiatrische diagnostiek</b>	15
Het nosologisch concept	15
Functionele psychosen	16
Psychiatrische stoornissen bij verstandelijk gehandicapten	18
• Psychosen bij specifieke syndromen	18
• “Unstable mood disorder”	20
• “Motivational deficit syndrome”	21
<b>Psychiatrie als neurowetenschap</b>	22
Genetische principes	22
Kwetsbaarheid en stress	24
<b>Neuropsychiatrie en Biologische Psychiatrie</b>	27
Biologische Psychiatrie en functionele psychopathologie	27
Neuropsychiatrie en functionele neuronale circuits	29
<b>Het functioneel psychofarmacologisch paradigma</b>	33
Conceptuele overwegingen	33
Prader-Willi psychiatrisch syndroom	35
“Unstable mood disorder”	36
“Motivational deficit syndrome”	37
<b>Conclusies</b>	38
<b>Dankwoord</b>	40
<b>Literatuur</b>	44

*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Leden van de universitaire gemeenschap,  
Dames en heren,*

## ► Inleiding

Sedert enkele maanden verkeren wij in het jaar 2000, waarmee het derde millennium en in het bijzonder de eenentwintigste eeuw is begonnen. In de komende decennia staan ons naar verwachting belangrijke technologische ontwikkelingen te wachten, waaronder het beschikbaar komen van het volledige genetische profiel van de mens: het humaan genoom. Dit laatste zal ongetwijfeld leiden tot een verdieping van en wellicht fundamentele wijziging in onze kennis over functionele processen binnen het menselijk lichaam en, in deze context, binnen het centrale zenuwstelsel. Ook zal meer inzicht worden verkregen in de wisselwerking tussen genen, omgeving en gedrag.

Deze toename van fundamentele kennis leidt hopelijk tot nieuwe, mogelijk zelfs revolutionaire, behandelingsmogelijkheden ook op het terrein van de psychofarmaca, geneesmiddelen die worden aangewend ter behandeling van psychiatrische ziektebeelden. Tevens valt een toename van de kennis omtrent genetische oorzaken van verstandelijke handicaps te verwachten. Daarnaast zal ons inzicht toenemen in de relatie tussen enerzijds gedrags- en psychiatrische stoornissen en anderzijds syndromen met een specifieke genetische etiologie, die gepaard gaan met een meer of minder uitgesproken verstandelijke handicap. Vandaag wil ik met u stilstaan bij een aantal van deze ontwikkelingen die, geplaatst in hun historische context, momenteel reeds voor een gedeelte hebben geleid tot veranderde inzichten in de diagnostiek en de medicamenteuze behandeling van psychiatrische aandoeningen. Ik zal ondermeer ingaan op de ontwikkeling van psycho-

farmaca vanaf het begin en op de neuropsychiatrische diagnostiek al dan niet in relatie tot specifieke genetische etiologieën. Tevens zal ik een toelichting geven op enkele principes van de moderne genetica, het begrip kwetsbaarheid in de psychiatrie en het functioneel psychopathologisch paradigma. Tenslotte zal ik enkele voorbeelden van praktische toepassingen kort bespreken. Gedurende mijn betoog hoop ik u duidelijk te maken dat hieruit de noodzaak voortvloeit van een heroriëntatie van het medisch specialisme psychiatrie en daarmee samenhangend van een grondige implementatie van de nieuwste kennis uit de diverse neurowetenschappen in het psychiatrisch opleidingscurriculum.

## ► De ontwikkeling van psychofarmaca

De ontwikkeling van psychofarmaca is, zoals zo vaak in de geneeskunde het geval is en is geweest, op gang gekomen na een aantal toevallsbevindingen. In 1952 werden door Jean Delay en Pierre Deniker voor het eerst de antipsychotische eigenschappen van het fenothiazine derivaat chloorpromazine gerapporteerd. Deze ontwikkeling vloeiende voort uit de vraag van de chirurg Henri Laborit naar een sedativum dat krachtiger werkte dan promethazine. In de jaren zestig werden de antipsychotische eigenschappen van clozapine vastgesteld, een farmacon dat is afgeleid van de tricyclische verbindingen. Eveneens in de jaren vijftig ontdekte John Saunders dat het tuberculostaticum iproniazide beschikte over antidepressieve kwaliteiten. Hiervan werd in 1957 voor het eerst melding gemaakt tijdens een regionale researchbijeenkomst van de American Psychiatric Association. De antidepressieve eigenschappen van imipramine, dat een tricyclische structuur bezit, werden in 1957 door Kuhn gepubliceerd in het Schweizerische Medizinische Wochenschrift.

In de daarop volgende jaren ontstond geleidelijk aan enig inzicht in het werkingsmechanisme van antipsychotica en antidepressiva wijzend op respectievelijk blokkade van dopamine receptoren door antipsychotica en op remming van de neuronale heropname van de neurotransmitters serotonine en noradrenaline door antidepressiva. Deze inzichten hebben enerzijds geleid tot de dopamine hypothese voor schizofrenie en anderzijds tot de monoaminen hypothese voor depressies. Deze twee belangrijke hypothesen omtrent de pathogenese van psychiatrische aandoeningen komen dus uit het in het laboratorium bestuderen van het werkingsmechanisme van stoffen en veel minder uit directe kennis over de biologische achtergronden van gedrag.

De ontwikkeling van psychofarmacologische behandel-

strategieën heeft nadien geleid tot het bestuderen van de biochemische basis van gedrag en tot de opkomst van een tweetal onderzoeksterreinen; de psychofarmacologie en de biologische psychiatrie. Ondanks de enorme technologische ontwikkelingen van de afgelopen veertig jaar moet helaas worden vastgesteld dat het neurotransmitter-receptor paradigma van de biologische psychiatrie geen doorbraak in psychofarmacologische behandelingen heeft opgeleverd.

Vrijwel alle antipsychotica zijn gesynthetiseerd op basis van het dopamine receptor model dat afgeleid is van de dopamine hypothese, voortgekomen uit de oorspronkelijke moederstof chloorpromazine, of ontwikkeld naar analogie van clozapine. Naast de dopamine hypothese is een tweetal andere hypothesen omtrent de pathogenese van schizofrenie ontwikkeld, de transmethylerings- en de endorfinen hypothese. Ofschoon toetsing van deze hypothesen de inzichten in biochemische processen in de hersenen sterk heeft vergroot, hebben deze niet geleid tot het oplossen van het vraagstuk omtrent de oorzaak van "schizofrenie". Ook andere neurotransmitters zoals serotonine en glutamaat alsmede neuropeptiden zoals cholecystokinine en de eerder genoemde endorfinen zijn mogelijk betrokken bij de pathofysiologie van psychosen<sup>1-3</sup>.

Wat betreft de antidepressiva is er sprake van een overeenkomstig proces. Het eerste tricyclische antidepressivum imipramine is een structuuranalogon van het fenothiazine-derivaat chloorpromazine. Alle antidepressiva, ongeacht hun chemische structuur, zijn sedertdien eigenlijk ontwikkeld hetzij aan de hand van hun verwantschap aan imipramine hetzij op basis van de inmiddels slechts gedeeltelijk valide geachte monoaminen hypothese voor depressies.

Ook de ontwikkeling van de anxiolytica wordt gekenmerkt door een eindeloze extensie van de oorspronkelijke ontwikkeling van de benzodiazepine chloordiazepoxide door Sternbach.

Serendipiteit, dat wil zeggen toeval, én technologische

ontwikkelingen hebben dus de ontwikkeling van geneesmiddelen voor psychiatrische stoornissen de laatste vijf decennia in belangrijke mate bepaald. Ik zal dit verder niet diepgaand bespreken, maar nu overgaan tot het plaatsen van enkele kritische kanttekeningen bij de heden ten dage toegepaste diagnostiek en farmacotherapie van psychiatrische aandoeningen.



## Psychiatrische diagnostiek

### Het nosologisch concept

Zoals recent nog eens kritisch uiteengezet door Van Praag<sup>4</sup> wordt de psychiatrie sedert Kahlbaum (1828-1899) gedomineerd door het nosologische ziektebegrip. Dit concept, daterend uit 1863, is gebaseerd op een tweetal vooronderstellingen: ten eerste dat psychiatrische aandoeningen worden gekarakteriseerd door een kenmerkende symptomatologie, beloop en behandel-effect; ten tweede dat iedere diagnostische entiteit te onderscheiden is van aangrenzende diagnostische entiteiten. Van belang is dat het hier vooronderstellingen betreft die geen empirisch fundament hebben en die ervan uitgaan dat het wetenschappelijk verantwoord is deze ziekte-eenheden afzonderlijk te bestuderen wat betreft hun symptomatologie, epidemiologie, beloop, behandelbaarheid en pathofysiologie.

De introductie in 1980 van de derde editie van het psychiatrisch classificatiesysteem de DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) heeft het nosologisch denken een enorme stimulans gegeven. Essentieel is dat dit systeem voornamelijk is gebaseerd op het resultaat van consensus bijeenkomsten van deskundigen en niet op systematisch empirisch onderzoek. Desalniettemin heeft de DSM-III de psychiatrische diagnostiek ingrijpend veranderd, hetgeen is geculmineerd in diagnoses uitsluitend passend binnen dit systeem en het non-existent verklaren van alles wat daar buiten valt. Van Praag<sup>4</sup> stelt het aldus: "De vraag is dan ook urgent of de diagnostische constructen, waarmee we tegenwoordig werken, valide en klinisch relevant zijn, of dat zij pseudo-entiteiten zijn, produkten van een krampachtig toegepast nosologisch denkmodel. Anders geformuleerd: psychiaters mogen heden ten dage weliswaar dezelfde taal spreken, maar is het vocabulaire wel accuraat, of is de idee dat we elkaar nu precies begrijpen goeddeels schijn?"

Ik zal het nosologisch ziektemodel nu voorzien van enkele



kritische kanttekeningen aan de hand van de diagnostiek van de functionele psychosen, dat wil zeggen psychosen waarbij tot op heden geen organische oorzaak is aangetoond, alsmede aan de hand van de diagnostiek van psychiatrische stoornissen bij verstandelijk gehandicapten.

### **Functionele psychosen**

Wat betreft de functionele psychosen, in het bijzonder de schizofrenie, is er sprake van een fenomenologisch zeer heterogene groep aandoeningen waarvan geen enkel symptoom pathognomonisch is. Het schizofrenie concept dateert van Kraepelin (1856-1926) en heeft zich nadien ontwikkeld via een Franse en een Duitse lijn, waarbij in de Franse conceptuele opvattingen het persoonlijkheidsverval tot op heden centraal staat. In de Duitstalige literatuur werd de nadruk gelegd op de Schneiderse kernsymptomen met als aparte ontwikkeling de Kleist-Leonhard typologie van endogene psychosen. In beide taalgebieden zijn, op basis van symptomatologie en beloop, psychosen afgegrensd die worden aangeduid met respectievelijk bouffées délirantes<sup>5,6</sup> en cycloïde psychosen<sup>7</sup>. In de ICD-10 Classificatie van Psychiatrische Stoornissen en Gedragsstoornissen worden deze psychosen wel erkend en gerubriceerd onder de acute en voorbijgaande polymorfe psychotische stoornissen met of zonder symptomen van schizofrenie.

Ten gevolge van het ten onrechte regelmatig als diagnose instrument gebruikte DSM-classificatiesysteem is veel kennis omtrent de Europese differentiaal diagnostische traditie van functionele psychosen en het daarmee samenhangende noodzakelijke kritische observatievermogen verloren gegaan. Het is onwaarschijnlijk dat de huidige criteria voor schizofrenie, zoals vastgelegd in het DSM-systeem, een soort natuurlijke grens beschrijven tussen in werkelijkheid bestaande categorieën. De vraag is dus niet zozeer in hoeverre de Europese nosologische categorieën

meer of minder valide zijn dan die in de DSM, maar juist of deze vanwege de diagnostische verkokering niet meer worden waargenomen. Een waarnemingsstoornis die volgens het DSM-systeem zou kunnen worden geclassificeerd als een DSM-Psychotische Stoornis Niet Anderszins Omschreven.

Het betreft hier met name de groep van atypische psychosen die ook door Rümke<sup>8</sup> nadrukkelijk werden afgegrensd van schizofrene psychosen. In de Europese traditie bestaan geen problemen met het onderscheiden van atypische psychosen zoals bouffées délirantes, degeneratie psychosen, schizofreniforme psychosen, psychogene psychosen en cycloïde psychosen als ook de periodieke katatonie van Gjessing. Deze én de atypische psychose van Mitsuda vertonen fenomenologisch grote overeenkomsten en worden, evenals de puerperaal psychose, gekarakteriseerd door een polymorfe en kaleidoscopische symptomatologie, acuut begin, een duur van enkele weken tot maanden en, in tegenstelling tot bij schizofrenie, over het algemeen een volledig herstel<sup>9</sup>. De periodieke katatonie van Gjessing gaat gepaard met in strakke regelmaat terugkerende katatoon psychotische episoden, waarbij na elke fase volledig herstel kan optreden. Terzijde zij opgemerkt dat episodische katatone fasen ook kunnen voorkomen bij chronische schizofrene psychosen.

Behoudens de acute polymorfe psychotische stoornissen worden in het Duitse en Franse taalgebied nog andere zogenoemde Derde Psychosen beschreven zoals het Kahlbaum syndroom dat gekenmerkt wordt door katatone bewegingsstoornissen en stemmingsstoornissen en lijkt op motiliteitspsychosen; de gemaniëerde katatonie behorend tot de systematische schizofrenieën van Leonhard; de hysterische pseudopsychosen die in de huidige klinische praktijk niet zelden worden verward met een schizofrene stoornis en chronische hallucinatoire syndromen zoals hallucinosen zonder formele en/of

inhoudelijke denkstoornissen. Tenslotte dient de parafrenie te worden genoemd, welke wordt gekarakteriseerd door een laat begin en geassocieerd is met premorbide schizotypische persoonlijkheidskenmerken.

Deze complexe differentiaal diagnostiek van psychosen adstrueert duidelijk de beperkingen van het DSM-systeem, dat geen rekening houdt met het bestaan van deze psychosen met volstrekt andere functionele stoornissen die bovendien vaak een andere farmacologische behandeling dan die met klassieke antipsychotica behoeven. Naar analogie van de moderne management terminologie kan hier dus worden gesproken over een "top-down" constructie, waarbij een nosologische eenheid wordt geconstrueerd onder de impliciete aanname dat deze verankerd zou zijn in één en hetzelfde neurobiologisch substraat.

#### **Psychiatrische stoornissen bij verstandelijk gehandicapten**

*Psychosen bij specifieke syndromen* De omgekeerde situatie, "bottom-up", doet zich voor op een relatief veronachtzaamd terrein van de psychiatrie, namelijk psychiatrische en in deze context psychotische stoornissen bij verstandelijk gehandicapten. Als voorbeeld een tweetal aandoeningen met een bekende genetische etiologie, het Prader-Willi Syndroom en het Velo-Cardio-Faciaal Syndroom. Het gaat hier om defecten op respectievelijk chromosoom 15 en 22 welke gepaard gaan met specifieke lichamelijke karakteristieken, anatomische en functionele afwijkingen van het centrale zenuwstelsel en een sterk variabele verstandelijke handicap. Beide syndromen kennen een min of meer specifiek psychologisch- en gedragsprofiel en een variabele expressie van psychiatrische symptomatologie. Een dergelijk specifiek profiel van psychologische en gedragsparameters wordt aangeduid met de term "behavioural phenotype". Zowel het Prader-Willi Syndroom als het Velo-Cardio-Faciaal Syndroom predisponeren voor het ontstaan van

recidiverende atypische psychosen die, in het geval van het Prader-Willi Syndroom, kunnen worden geclassificeerd binnen de groep der cycloïde psychosen. De psychotische stoornis bij het Prader-Willi Syndroom wordt namelijk gekenmerkt door emotionele desorganisatie, heftige angsten, verwardheid, snelle stemmingswisselingen, hallucinaties, paranoïdie en een toename van dwangmatige gedragsrepertoires. De psychose ontstaat binnen een tweetal weken en kent een recidiverend beloop<sup>10,11</sup>. Het Velo-Cardio-Faciaal Syndroom is geassocieerd met betrekkingsideeën, paranoïdie, emotionele labiliteit, affectieve instabiliteit, hallucinaties en psychomotore agitatie. Dit beeld ontstaat meer geleidelijk en recidieven doen zich ook hier vaak voor<sup>12</sup>. Geen van beide psychotische aandoeningen kan adequaat behandeld worden met antipsychotica.

Ondanks het feit dat de psychotische stoornissen bij deze twee syndromen zijn samengesteld uit meerdere psychologische disfuncties, waaronder stoornissen in waarneming, stemmings- en angstregulatie en uit specifieke cognitieve beperkingen en bovendien gepaard gaan met een toename van de kenmerkende gedragsafwijkingen, worden deze aandoeningen in de Amerikaanse literatuur beschreven als schizofrenie of bipolaire stemmingsstoornis<sup>13-15</sup>. Er wordt zelfs gesproken over een genetisch subtype van schizofrenie. Het meest adequaat is echter om te spreken over het Prader-Willi psychiatrisch syndroom en het Velo-Cardio-Faciaal psychiatrisch syndroom. Als de *treponema pallidum* als verwekker van neuroleues nu nog niet bekend zou zijn geweest, zou de hierbij voorkomende psychose, conform de DSM, ook als schizofrenie moeten worden gediagnostiseerd.

Een ander voorbeeld van een professionele waarnemingsstoornis die voldoet aan de criteria voor de "DSM-Psychotische Stoornis Niet Anderszins Omschreven" is de stoornis van Rett, die in de DSM is gerubriceerd onder de

pervasieve ontwikkelingsstoornissen. Deze aandoening berust namelijk op een stilstand in de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel ten gevolge van een defect in het gen op het X-chromosoom dat codeert voor het zogenoemde "meck-pea-two eiwit" (MECP2)<sup>16</sup>. Zo zou men gemakkelijk nog enige honderden aandoeningen hieronder kunnen rubriceren!

*"Unstable mood disorder"* Andere problemen met de toepassing van de gangbare psychiatrische taxonomie bij de diagnostiek van psychiatrische stoornissen bij verstandelijk gehandicapten doen zich voor, wanneer op systematische wijze wordt gekeken naar functionele stoornissen. Reeds in 1936 werd door Duncan benadrukt dat bij verstandelijk gehandicapten, naast bipolaire stemmingsstoornissen, regelmatig snelle stemmings- en gedragswisselingen voorkomen, die hij aanduidde als emotionele instabiliteit. Ook Gualtieri<sup>17</sup> onderstreepte meer recent het belang van affectieve labiliteit bij verstandelijk gehandicapten zonder dat van een echte bipolaire depressie kan worden gesproken. Hij wees bovendien op de analogie met stemmingswisselingen bij patiënten met hersenorganische stoornissen. Emotionele instabiliteit blijkt bij verstandelijk gehandicapten in de regel verder gepaard te gaan met wisselingen in motorische activiteit, verstoord slaappatroon, dysfore stemmingsontregeling, angstige gespannenheid en stoornissen in de agressieregulatie. Aangezien affectieve instabiliteit als kernsymptoom kan worden gezien, is de diagnostische aanduiding "unstable mood disorder" het meest geëigend. Gezien de vaak bizarre expressie van affectieve symptomen bij verstandelijk gehandicapten moet eigenlijk bij iedere episodisch verlopende gedragsstoornis aan dit syndroom worden gedacht<sup>18</sup>.

*"Motivational deficit syndrome"* Daarnaast wordt bij verstandelijk gehandicapten systematisch een cluster van gedragingen beschreven waarbij initiatiefverlies, emotionele vervlakking en afgenomen sociaal reageren op de voorgrond staan. Soortgelijke gedragsdimensies komen ook voor bij meerdere neuropsychiatrische aandoeningen zoals vitale depressies, psychosen van het schizofrene type, het syndroom van Korsakoff en de ziekte van Parkinson. In de neurologische literatuur wordt dit syndroom ook wel aangeduid met de term apathie met als kernsymptoom een gebrek aan cognitief en emotioneel gestuurd motivationeel gedrag. Apathie kan dus voorkomen als symptoom geassocieerd met verminderd cognitief of emotioneel functioneren of in samenhang met stoornissen in het bewustzijn, maar ook als syndroom wanneer er sprake is van een primaire stoornis in motivationele processen<sup>19</sup>. In deze context is een aanduiding met de term "motivational deficit syndrome" dan ook het meest adequaat<sup>18,20</sup>. Zowel de complexe psychiatrische aandoeningen bij verstandelijk gehandicapten met genetisch bepaalde syndromen als de twee voorbeelden van functionele psychopathologie die ik zo juist heb genoemd, de "unstable mood disorder" en het "motivational deficit syndrome", hebben geen plaats in de contemporaine nosologomanie. Ze bestaan dus niet! Desalniettemin lenen zij zich veel beter voor wetenschappelijk onderzoek en een functioneel psychofarmacologische benadering.

## ► Psychiatrie als neurowetenschap

### Genetische principes

De snel toegenomen kennis op het terrein van de neurowetenschappen heeft het afgelopen decennium de grenzen tussen verschillende medische specialismen vervaagd, waarbij vooral de betekenis van genetische en intracellulaire mechanismen sterk is toegenomen. De Mendeliaanse genetica is aangevuld met, ook voor de psychiatrie zeer relevante, nieuwe vormen van niet-Mendeliaanse erfelijkheid. Het betreft de moleculaire onderbouwing van anticipatie: een in lengte variabele en transgenerationeel toenemende trinucleotide herhaling; de zogenoemde imprinting: de, afhankelijk van de paternale of maternale afkomst, gedifferentieerde expressie van genetische informatie; mozaïcisme: het voorkomen van genetische afwijkingen in een beperkt aantal cellen; en mitochondriale overerving: mutaties in het mitochondriaal DNA die uitsluitend via de moeder worden doorgegeven en leiden tot defecten in oxidatieve fosforylering. Relevante voorbeelden van dergelijke aandoeningen voor de psychiatrie zijn, in geval van anticipatie: de ziekte van Huntington en fragile-X syndroom en vermoedelijk ook schizofrenie en bipolaire stoornissen<sup>21</sup>, en bij imprinting: het Prader-Willi Syndroom<sup>11</sup>. Mitochondriale aandoeningen zijn geassocieerd met "mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome", aangeduid met de afkorting MELAS, dat kan debuten met een psychose van het schizofrene type<sup>22</sup>; mozaïcisme speelt een rol bij het syndroom van Down. Recent werd door Eric Kandel<sup>23,24</sup> op zeer elegante wijze het belang van de neurowetenschappen voor de psychiatrie met inbegrip van de psychoanalyse beschreven. Hij vatte een en ander samen in een vijftal principes: 1. alle psychische en psychologisch processen vinden hun oorsprong in het centrale zenuwstelsel; 2. het gedrags-

repertoire wordt in belangrijke mate gestuurd door genexpressie; 3. leerprocessen inclusief leren dat resulteert in disfunctioneel gedrag, geven aanleiding tot veranderde genexpressie; 4. veranderingen in genexpressie zijn verantwoordelijk voor het initiëren en onderhouden van abnormale gedragspatronen, ook als deze veroorzaakt worden door omgevingsfactoren; 5. de door psychotherapeutische interventies teweeg gebrachte gedragsveranderingen zijn het gevolg van aanpassingen in neuronale circuits.

Een hierop aansluitend belangrijke andere conceptuele verandering is die van "één gen - één aandoening" naar de genetica van persoonlijkheid en gedrag en de kwantitatieve genetica. Dit brengt met zich mee dat uitspraken kunnen worden gedaan over het gedeelte van de fenotypische variantie dat kan worden toegeschreven aan genetische invloeden en derhalve ook over de bijdrage van omgevingsinvloeden hieraan. Deze benadering is dimensioneel en beziet per functiedomein de polygenetische bijdrage en brengt veranderingen hierin over verschillende leeftijdsfasen in kaart<sup>25</sup>. Zo komt het bijvoorbeeld dat op latere leeftijd de genetische bijdrage aan ondermeer intelligentie zeer groot wordt en die aan de zogenoemde borderline persoonlijkheidsstoornis verwaarloosbaar klein<sup>26</sup>.

Een geheel nieuwe ontwikkeling die sedert enkele jaren ook bij het onderzoek naar de pathofysiologie van psychiatrische aandoeningen wordt betrokken, is de toepassing van antisense technieken, waarbij oligonucleotiden worden gebruikt voor het selectief blokkeren van relevante genen, bijvoorbeeld van het gen dat codeert voor de bij de stressreacties betrokken glucocorticoïd receptor<sup>27</sup>. De bijdrage van de moderne genetica wordt nog complexer, doordat het mogelijk is geworden om de invloed van duizenden genen tegelijk in kaart te brengen met behulp van DNA-chiptechnologie ook wel genoemd

DNA-microarraytechniek<sup>28</sup>.

Al deze ontwikkelingen op het terrein van de genetica en de moleculaire biologie vinden hun praktische toepassingen enerzijds de diagnostiek van neuropsychiatrische aandoeningen en voorlichting omtrent de genetische risico's, anderzijds in het op voorhand kunnen nagaan van de effectiviteit en toxiciteit van psychofarmacologische behandelingen.

### **Kwetsbaarheid en stress**

Een belangrijke historische dimensie van de neurobiologie betreft ervaring met gedrag, stressvolle factoren in het verleden en reeds doorgemaakte ziekte-episodes. Gebleken is dat stressoren én de biochemische veranderingen tijdens ziekte-episodes, gentranscriptieprocessen kunnen beïnvloeden, waardoor de expressie van neurotransmitters en receptorcomplexen blijvend verandert met als gevolg een grotere kwetsbaarheid voor een volgende episode. Het is zeer aannemelijk dat een dergelijk fenomeen een rol speelt bij affectieve stoornissen<sup>29</sup> en schizofrenie<sup>30</sup> en bepalend is voor de ontwikkeling van respectievelijk een "rapid cycling" beloop en chroniciteit. De gegevens uit dierexperimenteel onderzoek wijzen verder op het belang van het verschijnsel neuroplasticiteit, dat tot uitdrukking komt in het gegeven dat ervaringen met bepaalde gedragpatronen kunnen leiden tot veranderingen in de neuronale structuren die betrokken zijn bij de uitvoering van dergelijke gedragingen<sup>31</sup>. Derhalve mag worden aangenomen dat factoren die pathologisch gedrag veroorzaken niet dezelfde zijn als die welke de gedragsstoornissen in stand houden. Met andere woorden, verschillende neurobiologische systemen zijn betrokken bij het initiëren en het onderhouden van afwijkend gedrag. Behoudens de structuren die betrokken zijn bij het door mij eerder genoemde "motivational deficit syndrome" en het onveranderbaar worden van afwijkende gedrags-

patronen, speelt ook de functionele integriteit van het neurobiologische stress-adaptatie systeem bij een veelheid van psychiatrische aandoeningen een belangrijke rol. Hierbij treffen wij een andere longitudinale dimensie aan die te maken heeft met de interactie tussen hersenen en omgeving, namelijk de reciproke en functionele relatie tussen het hypothalamus-hypofyse-bijnier-as systeem en subcorticale neuronale structuren betrokken bij enerzijds geheugenfuncties, emotionele perceptie en motivationele processen, anderzijds executieve functies, persoonlijkheid en stemming. Ontregelingen van deze systemen kunnen primair het gevolg zijn van biologische factoren, maar ook van omgevingsinvloeden waarbij chronische stress, resulterend in verhoogde afgifte van corticosteroiden en verminderde gevoeligheid van hippocampale corticosteroid receptoren, van cruciale betekenis lijkt te zijn. Deze preklinische onderzoeksgegevens verschaffen een conceptueel kader voor de bestudering van psychopathologie in relatie tot genetische predispositie, gebeurtenissen tijdens vroege ontwikkelingsfasen, stresshormonen en ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel<sup>32,33</sup>. Onderzoek bij kinderen heeft onlangs aangetoond dat neuro-endocriene parameters, zoals cortisolsecretie in reactie op stress, samenhangen met antisociaal gedrag, temperament, hechtingsgedrag en socialisatiefactoren<sup>34</sup>.

Het hier beschreven stress-vulnerabiliteitsparadigma is ondermeer gebaseerd op het door De Wied in de zeventiger jaren geformuleerde neuropeptide concept. Dit houdt in dat hormonen of fragmenten van hormonen, die ontdaan zijn van hun endocriene functie, directe invloed hebben op de functionele status van het centrale zenuwstelsel alsmede op gedrag en cognitief functioneren<sup>35,36</sup>. Het inmiddels hoogbejaarde biopsychosociale model van de psychiatrie, dat voornamelijk tot doel had harmonie te scheppen tussen sociale psychiatrie, psychologische psychiatrie en biologische psychiatrie en dat langzaam aan

verworden is tot een amorf holisme, dient derhalve te worden vervangen door een eigentijds en echt wetenschappelijk gefundeerd paradigma gebaseerd op kennis omtrent de interacties tussen genetische predispositie, opvoedings- en omgevingsvariabelen en hersenontwikkeling<sup>37</sup>.



## Neuropsychiatrie en Biologische Psychiatrie

### **Biologische Psychiatrie en functionele psychopathologie**

De biologische psychiatrie houdt zich voornamelijk bezig met de relatie tussen extracellulaire gebeurtenissen en gedragsvariabelen en heeft op die manier gewerkt als katalysator voor het ontwikkelen en standaardiseren van meetmethoden om (aspecten van) gestoord gedrag zo objectief mogelijk naar aard en ernst vast te leggen en te vervolgen. Vanaf het begin heeft zij zich gericht op de bestudering van de pathogenese van welomschreven nosologische entiteiten. Deze nosologisch georiënteerde benadering heeft een omvangrijk onderzoeksterrein gegenereerd, met als leidraad de speurtocht naar biologische markers van ziekte-eenheden zoals schizofrenie, endogene depressie en paniekstoornis. Hét probleem hierbij is echter dat de meerderheid van de psychiatrische patiënten voldoet aan de criteria voor meerdere As-I en As-II diagnoses. Veel DSM-onderzoek gaat inmiddels over het zelfgemaakte comorbiditeitsprobleem. Naarmate het aantal beschikbare categorieën groter is, stijgt dus het aantal diagnoses per patiënt, nog afgezien van het feit dat die sterk onderhevig zijn aan longitudinale wisselingen. Van Praag<sup>4</sup> stelt recent dan ook terecht: "Het verschijnsel comorbiditeit is voor de psychiatrische research, in het bijzonder voor de biologische research, een ware plaag."

De nauw aan de biologische psychiatrie gelieerde psychofarmacologie heeft zich op overeenkomstige wijze gericht op de ontwikkeling van zogenoemd specifieke farmaca ter behandeling van bepaalde ziekte-eenheden. Een op deze manier ontwikkeld farmacon werd en wordt derhalve geregistreerd voor de behandeling van een bepaald ziektebeeld. Deze wijze van handelen sluit op voorhand de mogelijkheid uit om te onderzoeken welke componenten van het psychopathologische spectrum in het bijzonder gunstig kunnen reageren op de behandeling met een

bepaald farmacon en verschaft geen enkele informatie over de therapeutische potentie bij andere gedragsstoornissen. Ondanks de door de biologische psychiatrie geïnitieerde verwetenschappelijking van de psychiatrie, is deze benadering eenzijdig gebleken door enerzijds de enorme aansturing vanuit de farmaceutische industrie, anderzijds de intrinsieke tekortkomingen van het onderliggende paradigma.

Zowel de biologische psychiatrie als de psychofarmacologie heeft zich derhalve laten inperken door een "tunnelgedachte". Deze is gestoeld op de nosologische taxonomie en wordt geëxpliciteerd in moderne classificatiesystemen, welke bijna per definitie geen biologische specificiteit bezitten. Volkomen terecht pleit Van Praag dan ook al sedert de jaren zestig voor een functioneel psychopathologische benadering die kortweg drie elementen omvat. De basis voor een psychopathologische classificatie bestaat niet uit syndromen en nosologische entiteiten, maar uit psychologische disfuncties zoals stoornissen in de waarneming, geheugen, informatieverwerking, etc.; deze disfuncties vormen de elementen, waaruit het psychiatrisch syndroom is opgebouwd. De eerste stap in het diagnostisch proces wordt gevormd door de nosologische classificatie van de stoornis. Vervolgens wordt de stoornis danwel het syndroom ontleed in de verschillende componenten, in casu de psychologische disfuncties. Een dergelijke functionele analyse bepaalt welke behandeling het meest rationeel is en draagt een voorspellende waarde in zich omtrent het behandelingsresultaat. Het onderzoek naar de pathogenese van een stoornis dient gericht te zijn op het naspeuren van correlaties tussen psychologische en biologische disfuncties. Volgens dit functioneel psychopathologische concept dient een psychiatrische stoornis te worden beschouwd als een verzameling van psychologische disfuncties welke nosologisch niet-specifiek zijn, optreden in verschillende

gradaties van ernst en voorkomen in uiteenlopende combinaties afhankelijk van het psychiatrisch syndroom<sup>38-40</sup>. Het ahistorisch en kortzichtig toepassen van "neurotransmitterologie" en "receptorologie" in combinatie met categoriale taxonomieën leidt af en toe tot evidente excessen. De gepostuleerde relatie tussen serotonine en agressie is lang niet zo eenduidig en blijkt bij nader onderzoek slechts een deelaspect te zijn van een meer uitgebreide functiestoornis bij een specifieke patiëntenpopulatie<sup>41</sup>. De vooral in de neurologie gepostuleerde samenhang tussen psychosen bij Parkinson patiënten en dopamine is onjuist, omdat het hier veelal delirante beelden betreft. Dit is het gevolg van het ongenueanceerd toepassen van de dopamine hypothese<sup>42</sup>. Het steeds weer opnieuw ontwikkelen van zogenaamd monoamine-specifieke antidepressiva en het benadrukken van hun vermeende selectiviteit zijn verbazingwekkend, omdat de moderne inzichten in de pathogenese van depressies wijzen op een cruciale betekenis van het hypothalamus-hypofyse-bijnier-as systeem<sup>43</sup>. Bovendien is al langer bekend dat antidepressiva hun effect niet via extracellulaire mechanismen induceren, maar door veranderingen in de intracellulaire signaaltransductie en genexpressie<sup>44</sup>.

### **Neuropsychiatrie en functionele neuronale circuits**

De neuropsychiatrie, die moet worden gezien als een functiedifferentiatie binnen de psychiatrie, overstijgt de oude statische discussie over lokalisatie versus holisme en structuur versus functie door de ontwikkeling van de functionele neuro-anatomie, welke mede mogelijk is gemaakt door het beschikbaar komen van nieuwe beeldvormende technieken sedert eind jaren zeventig van de inmiddels vorige eeuw.

Omtrent het precieze begin van de neuropsychiatrie bestaan uiteenlopende opvattingen. Trimble plaatst de start van deze discipline bij de oude Griekse geneesheren

die reeds de samenhang tussen gestoorde hersenfuncties en psychiatrische ziekten onderkenden<sup>45</sup>. Uit die tijd stammen de eerste beschrijvingen van delieren, epileptische insulten, manieën, paranoia, fobische angsten en puerperale psychosen. Zoals door Godderis op zeer erudiete wijze beschreven<sup>46</sup>, is het psychiatrisch denken vervolgens vele eeuwen overheerst geweest door de opvattingen van Galenus die de interactie tussen het neuronale substraat en de omgeving sterk benadrukte. Slecht bekend is dat geestesziekten zowel in de Middeleeuwen, de Renaissance als in de achttiende eeuw werden beschouwd als het gevolg van voornamelijk herenorganische stoornissen<sup>47</sup>. De vooraanstaande Britse psychiater, Sir Dennis Hill, legt het begin van de neuropsychiatrie bij Carl Wernicke in de tweede helft van de negentiende eeuw<sup>48</sup>. Uit deze periode stamt een aantal bekende ziektebeelden die nog steeds worden genoemd naar de persoon die ze oorspronkelijk beschreef zoals Pick, Babinski, Jackson, Alzheimer, Bonhoeffer en Wernicke. Tenslotte plaatst Lishman de ontwikkeling van de neuropsychiatrie vanaf de introductie van de moderne psychofarmaca in de jaren vijftig van de twintigste eeuw<sup>49</sup>, maar de neuropsychiatrie heeft al vanaf de vroegste tijden bestaan.

Het gebied van de neuropsychiatrie omvat zowel de gedragsstoornissen, die voorkomen bij neurologische aandoeningen zoals neurodegeneratieve aandoeningen en epilepsie, alsook de neurobiologie van primair psychiatrische stoornissen<sup>50</sup>. De resultaten van onderzoek op deze twee terreinen laten een opmerkelijke convergentie zien met betrekking tot het anatomische substraat van gedrags- en psychiatrische stoornissen bij depressies, psychosen en dwangstoornissen.

Van groot heuristisch belang zijn de bevindingen omtrent de functionele rol van de basale ganglia en andere subcorticale structuren en hun reciproke relatie met het

hypothalamus-hypofyse-bijnier-as systeem voor enerzijds executieve functies, persoonlijkheid en stemming, anderzijds geheugenfuncties, emotionele perceptie en motivationele processen<sup>51</sup>. Zoals ik reeds heb vermeld, kunnen ontregelingen van deze systemen het gevolg zijn van biologische factoren én omgevingsinvloeden, waarbij blootstelling aan chronische stress bij daarvoor gevoelige individuen van eminente betekenis kan zijn. Ook de subcorticale prefrontale circuits kunnen onderhevig zijn aan semipermanente veranderingen die aanleiding kunnen geven tot gedragsstoornissen welke worden gezien bij verslavingen, dwangstoornissen en zelfverwondende of stereotiepe handelingen<sup>52</sup>.

De functioneel neuropsychiatrische benadering leidt hoogstwaarschijnlijk tot andere syndromen dan de arbitraire descriptieve categoriale clusters. Een sprekend voorbeeld is de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ofwel de "attention deficit hyperactivity disorder" (ADHD) die, in tegenstelling tot de algemene aanname, niét voornamelijk bestaat uit een primaire stoornis in aandacht, maar moet worden gezien als een stoornis in motivationele en executieve processen die ook in het geding zijn bij het eerder genoemde "motivational deficit syndrome". Barkley<sup>53</sup> heeft daarom een meer uitgebreide definitie van ADHD geformuleerd die als volgt luidt: "Attention deficit/hyperactivity disorder is a developmental disorder characterized by developmentally inappropriate degrees of inattention, overactivity, and impulsivity. These often arise in early childhood; are relatively chronic in nature; are not readily accounted for on the basis of gross neurological, sensory, language, or motor impairment, mental retardation or severe emotional disturbance. These difficulties are typically associated with deficits in rule governed behavior and in maintaining a consistent pattern of work performance over time." In pathogenetisch opzicht gaat het bij de ADHD om een



veranderde functionaliteit van subcorticale dopaminerge systemen. Van deze systemen is bekend dat, afhankelijk van de plaats van disfunctioneren, problemen optreden met het genereren, onderhouden, samenvoegen en wisselen van motorische, mentale en emotionele routines (corticaal niveau) of met de planning en uitvoering van deze gedragspatronen (basale ganglia niveau). Jeffry Cummings onderscheidt daarom circuit-specifieke gedragspatronen zoals executieve functiestoornissen (dorsolaterale, prefrontale en subcorticale circuits), ontremming en dwang (orbitofrontale en subcorticale circuits) en apathie (mediofrontale en subcorticale circuits)<sup>51,54</sup>.

Na deze uiteenzetting omtrent het belang van een dimensioneel georiënteerde diagnostiek in samenhang met een functioneel psychopathologische benadering zal ik thans een drietal voorbeelden geven, waarbij het functioneel psychofarmacologisch paradigma wordt gehanteerd.

## ► **Het functioneel psychofarmacologisch paradigma**

### **Conceptuele overwegingen**

Zoals ik reeds heb toegelicht, verdient het de voorkeur de diagnostiek van psychiatrische aandoeningen te verrichten aan de hand van het functioneel psychopathologisch paradigma en dus een functionele analyse uit te voeren van de stoornis. In het verlengde hiervan kan een functionele psychofarmacologische strategie worden bepaald, dat wil zeggen een behandeling met psychofarmaca die zoveel als mogelijk geënt is op kennis van disfuncties in het onderliggende neurobiologische substraat<sup>55</sup>. Volgens dit functionele paradigma worden psychofarmaca dus niet aangewend ter behandeling van een categoriaal ziektebeeld, maar ter verandering van symptomen, gedragsparameters, emoties en motivationele processen. Met andere woorden: psychofarmaca worden aangewend met als doel symptomatologie te veranderen zonder relevante beïnvloeding van adaptief functioneren of vermindering van het algeheel activiteitsniveau. In het geval van verstandelijk gehandicapten met gedrags- en/of psychiatrische stoornissen is, in plaats van nosologische entiteiten, een reeks van bijkomende factoren van belang<sup>56</sup>. Het betreft ondermeer arousal, stress reactiviteit, sociaal gedrag, gevoeligheid voor sensorische prikkels, angst, prikkelbaarheid, impulsiviteit alsmede overmatig gedrag van welke aard dan ook zoals hypersexualiteit, repetitieve gedragingen, hyperfagie en motorische overactiviteit.

De richting van de gedragsverandering is echter niet automatisch uit de eigenschappen van het psychofarmakon af te leiden en wordt mede bepaald door de functionele gevoeligheid van het neurobiologisch substraat. Juist dit laatste is, gelet op de heterogene aard van de hersenaandoeningen bij verstandelijk gehandicapten en de bij sommige syndromen hiermee samenhangende stoornissen in neurotransmitter systemen, dé grote onbekende factor.

Wat betreft de zogenoemde selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) kan eveneens worden gesproken over een nosologomanie, namelijk de gedachte dat er een specifieke farmacotherapie zou bestaan voor nosologische entiteiten. Het is inmiddels overduidelijk aangetoond dat de SSRI's bij vrijwel alle nosologische entiteiten symptomatisch gunstige effecten kunnen induceren<sup>57</sup>. Dit diffuse effect hangt samen met de betrokkenheid van de neurotransmitter serotonine bij een veelheid van psychologische functies, waaronder filtering van de informatie uit de omgeving, regulatie van stemming en angst, slaaparchitectuur, seksueel gedrag en controle van de eetlust<sup>58</sup>. Bovendien hebben SSRI's niet alleen invloed op het serotonerge systeem, maar ook op nagenoeg alle andere neurotransmittersystemen waaronder het dopaminerge<sup>59,60</sup>. Dit laatste is vooral van belang vanwege de gedragseffecten van SSRI's die, afhankelijk van de functionele status van dopaminerge systemen, gedrag en psychologische functies kunnen remmen danwel stimuleren.

Een geavanceerde, aan de hand van de hedendaagse inzichten aangepaste psychofarmacologie, impliceert een, overigens gewenste, grondige heroverweging van het nosologisch denken. Hiervoor in de plaats komt een functionele neuropsychiatrische benadering, waarbij farmaca worden aangewend ter stimulering van potentieel nog intacte functies.

SSRI's kunnen zelfs effectief zijn zonder dat er sprake is van psychopathologische verschijnselen. Toegediend aan gezonde vrijwilligers kan namelijk een modulatie van sociaal affiliatief gedrag en van de perceptie van negatieve gebeurtenissen ontstaan<sup>61,62</sup>. Het gevolg is een verbetering van het algeheel gevoel van welbevinden en een zich minder druk maken om alledaagse beslommeringen.

### **Prader-Willi psychiatrisch syndroom**

Het Prader-Willi Syndroom (PWS) berust op een specifieke genetische etiologie, namelijk een deletie van het paternale deel van chromosoom 15, een uniparentale disomie of, in zeer uitzonderlijke gevallen, een defect van het imprinting centrum. Dit syndroom gaat gepaard met meerdere hypothalamische functiestoornissen waaronder een deficiëntie van groeihormoon en oxytocine<sup>63</sup>. Fenotypisch wordt het PWS gekarakteriseerd door een aantal lichamelijke afwijkingen die ik hier niet verder zal specificeren. De gedragskenmerken omvatten hyperfagie, slaapstoornissen, stereotypieën, dwangmatige rituelen en een instabiele stemming. Vanaf de adolescentie treedt bij een aantal patiënten episodische psychotische deterioratie op, gepaard gaande met een toename van de gedragsafwijkingen. De symptomatologie vertoont sterke fluctuaties over de dag en omvat, afhankelijk van het type psychose, motorische stoornissen van hypokinetische of hyperkinetische aard, overweldigende angst of gelukzaligheid, verwardheid, verbijstering, stoornissen in denken en waarnemen. In de klassieke Europese psychiatrische literatuur worden deze psychosen aangeduid als periodieke katatonie, motiliteitspsychose en degeneratiepsychose welke in principe alle voldoen aan de criteria van een cycloïde psychose, ook wel genoemd acute polymorfe psychotische stoornis zonder symptomen van schizofrenie<sup>11,12,64</sup>.

De behandeling van het Prader-Willi psychiatrisch syndroom omvat meerdere dimensies. De recidiverende psychose dient primair met stemmingsstabilisatoren te worden behandeld. De dwangmatige rituelen inclusief het voedsel zoekend gedrag en de slaapstoornissen komen in aanmerking voor consequent volgehouden gedrags-therapeutische interventies. Zoals reeds door De Wied in de jaren zeventig gepostuleerd<sup>35</sup>, is de neuropeptide oxytocine betrokken bij geheugenprocessen, seksueel gedrag, verzadigingsgevoel en dwangmatig gedrag<sup>65</sup>. Een

gedeelte van de gedragskenmerken kan daarom pathogenetisch wellicht gerelateerd worden aan een oxytocine deficiëntie. Ofschoon de categoriale obsessief compulsieve stoornis niet behandelbaar is gebleken te zijn met oxytocine<sup>66</sup> zou dit wel het geval kunnen zijn bij PWS, omdat hierbij een meer direct verband aanwezig is met het onderliggende neurobiologische substraat. Behandeling van PWS met groeihormoon leidt niet alleen tot lengtegroei en een verandering in de vetverdeling<sup>67</sup>, maar hoogstwaarschijnlijk ook tot een verbetering van de regulatie van angst en stemming.

Het functioneel psychofarmacologisch paradigma bij het Prader-Willi Syndroom omvat dus, afhankelijk van aard en samenstelling van de symptomatologie, een in de tijd gedifferentieerde toepassing van neuropsychiatrische behandelingen zoals toediening van hormonen, psychofarmaca én gedragstherapie. Deze benadering is fundamenteel anders dan die waarbij een al dan niet bestaande DSM-categorie wordt vastgesteld met de daarbij behorende, veelal spinale en dus automatische, farmacotherapeutische reflex.

#### **“Unstable mood disorder”**

Bij deze aandoening staan op de voorgrond het episodisch of - snelle - cyclische beloop en de symptomen affectieve instabiliteit en stoornissen in de motoriek, eventueel gepaard gaande met agressie en zelfverwondend gedrag. Het ligt voor de hand dat bij deze stoornis functionele tekortkomingen in de corticale controle van dieper gelegen hersenstructuren zijn betrokken, alsmede veranderingen in de gevoeligheid van hippocampale serotonerge receptor-systemen.

Wat betreft de diagnostische classificatie is het uitermate onwaarschijnlijk dat er een samenhang bestaat met de klassieke bipolaire stemmingsstoornis, aangezien de prevalentie van de “unstable mood disorder” gedurende het

leven vele malen hoger is.

Niet vanwege de overrepresentatie in de internationale literatuur over verstandelijk gehandicapten van de DSM-categorie Bipolaire Stoornis Niet Anderszins Omschreven, maar omdat episodische gedrags- en stemmingsstoornissen in deze populatie zeer vaak voorkomen, dient de “unstable mood disorder” in eerste instantie te worden behandeld met stemmingsstabilisatoren. Deze farmaca zijn immers effectief vanwege hun intracellulaire en membraan-stabiliserende effecten<sup>68,69</sup>.

#### **“Motivational deficit syndrome”**

Bij dit syndroom, met als kernsymptoom gebrek aan cognitief en emotioneel gestuurd motivationeel gedrag, kan in pathogenetische opzicht worden gesproken over een verminderde functionaliteit van subcorticale dopaminerge systemen. Over dit syndroom, dat in de neuropsychiatrische en neurologische literatuur wordt aangeduid met de term apathie, bestaat een grote hoeveelheid behandelstudies bij hersenorganische aandoeningen zoals cerebrovasculaire accidenten, dementieën en traumata<sup>70,71</sup>. De psychiatrische literatuur wordt merkwaardigerwijze gekenmerkt door een relatieve informatie-stilte. Dit is des te opvallender, omdat deze functionele stoornis ook wordt waargenomen bij verschillende nosologische entiteiten zoals schizofrenie, depressie en aandachtstekortstoornis. Ook hier wreekt zich het “tunneldenken” in tweeërlei opzicht, enerzijds het veronachtzamen van deze functionele stoornis, anderzijds het nosologisch inkaderen van de aandachtstekortstoornis. Het functioneel psychofarmacologisch paradigma bij het “motivational deficit syndrome” omvat een behandeling met farmaca die de dopaminerge neurotransmissie veranderen.

## ► Conclusies

Het is merkwaardig te constateren dat het sedert Pierre Janet (1859-1947) decennia heeft geduurd, voordat onderkend werd dat psychiatrische aandoeningen in het algemeen worden gekarakteriseerd door een chronisch beloop. Deze chroniciteit wordt bepaald door het ziekteproces op zichzelf, het neurobiologische effect van stressoren en het feit dat gedrag zelf een invloed heeft op het neurobiologische substraat dat dit aanstuurt. Dit laatste houdt in dat, naarmate het ziekteproces voortschrijdt of recidiveert, de kans op onveranderbaarheid toeneemt.

De bijdrage van de moderne genetica heeft inmiddels duidelijk gemaakt dat niet de DNA-matrix, maar expressie van genen van grote betekenis is bij neuroplasticiteit, dat wil zeggen bij de aanpassing van het centrale zenuwstelsel aan de omgeving. Dit verschijnsel, neuroplasticiteit, vormt de verklaring voor een verhoogde kwetsbaarheid tot het ontwikkelen van psychiatrische aandoeningen en tot het optreden van recidieven.

De speurtocht naar het gen van of de polygenetische bijdrage aan psychiatrische ziektebeelden is op voorhand gedoemd te mislukken, zolang vastgehouden wordt aan de nosologische kaders. Het is nu eenmaal niet te verwachten dat de gangbare diagnostische constructen die opgebouwd zijn uit een amalgaam van stoornissen, gerelateerd kunnen worden aan een specifieke genetische etiologie. De betekenis van de moderne genetica is, voor zover thans kan worden overzien, vooral gelegen in de lotgevallen van het aflezen van de DNA-matrix, ook wel genoemd gen-expressie, een fenomeen dat ten grondslag ligt aan de door mij zojuist genoemde chroniciteit en neuroplasticiteit. Voorts is de kwantitatieve genetica voor de psychiatrie van eminent belang, omdat deze per functiedomein aangeeft welk gedeelte van de fenotypische variantie kan worden

toegeschreven aan omgevingsinvloeden en hoe groot de genetische bijdrage hieraan is. Een bijdrage die overigens over de tijd niet constant is. Tenslotte is een rationele psychofarmacologie in de huidige tijd niet meer denkbaar zonder rekening te houden met de eveneens genetisch bepaalde capaciteit om farmaca te metaboliseren. Dit geldt in het bijzonder voor het in de lever gesitueerde cytochroom P450 iso-enzym systeem, dat onder sterke individuele genetische controle staat en bepalend is voor effectiviteit én toxiciteit van psychofarmaca en hun afbraakproducten.

Bij uitstek voor psychiatrische aandoeningen is een anticiperend behandelbeleid aangewezen, dat de volgende elementen omvat: een zo vroeg mogelijke onderkenning van potentieel behandelbare functiestoornissen, een rationele en functionele psychofarmacologie, het stimuleren van potentieel intacte functies, zolang dit nog mogelijk is, én het consequent doorvoeren van een langdurige behandelstrategie ter voorkoming van chroniciteit en verhoogde kwetsbaarheid. Wat dit betreft is er geen principieel verschil tussen de verschillende psychiatrische behandelmodaliteiten. Om met Eric Kandel te spreken "when you are doing good, you are doing brain-good".

Het moge duidelijk zijn dat de door mij geschetste ontwikkelingen invloed moeten hebben op het opleidingscurriculum psychiatrie en dat de relevante kennis hieromtrent onderdeel behoort te zijn van de jaarlijkse voortgangstoets. Inhoudelijk zijn de implicaties tweeledig, namelijk integratie in het cursorisch onderwijs van de beginselen van de moleculaire biologie, moderne ook kwantitatieve genetica, functionele neuroanatomie en klinisch-farmacologische methodologie alsmede het opzetten van een differentiatierichting neuropsychiatrie naar analogie van het Amerikaanse voorbeeld.

## ► Dankwoord

De mij resterende tijd wil ik graag benutten om een dankwoord uit te spreken.

Op de allereerste plaats denk ik terug aan mijn opleider neurologie, de hooggeleerde Kemp. Beste Arie, veel dank ben ik verschuldigd, niet alleen voor je erudiete en wijze lessen in de patiëntenbenadering, maar vooral voor je uitdrukkelijke advies om mijn specialistenopleiding indertijd niet als neuroloog, maar als zenuwarts af te ronden. Mijn verdere loopbaan, ook in wetenschappelijk opzicht, zou totaal anders zijn verlopen indien ik dit advies niet had opgevolgd.

Mijn loopbaan in de psychiatrie wordt gekenmerkt door een viertal belangrijke personen.

Hooggeleerde Van Praag, beste Herman: jij bent degene geweest die mijn belangstelling voor de psychiatrie heeft onderkend en mij een bijzonder intensieve, persoonlijke en vruchtbare opleiding tot wetenschapper hebt gegeven.

Hooggeleerde De Wied, beste David: ook jij hebt aan de wieg van mijn wetenschappelijke loopbaan gestaan. Jouw niet aflatend enthousiasme voor de neuropeptiden heeft mij geleerd om wetenschappelijk te denken en te handelen. Met veel genoegen denk ik nog steeds terug aan de "uitjes" op zaterdagochtend naar de eerste patiënten, die met DTγE werden behandeld.

Hooggeleerde Van Ree, beste Jan: jij hebt mij geleerd om artikelen te schrijven en onderzoeksgegevens te analyseren met de, volgens jou, correcte statistische methoden. Tijdens onze trektochten langs vele psychiatrische ziekenhuizen om onderzoeksprojecten uit te kunnen voeren, bleek het steeds weer mogelijk, vanuit de diverse windrichtingen komende, op het juiste moment te arriveren. Ik bewaar hieraan uitstekende herinneringen.

Hooggeleerde Westenberg, beste Herman: na het vertrek

van Herman van Praag uit Utrecht, hebben wij samen het biologisch psychiatrisch onderzoek binnen de toenmalige PUK op gang gehouden.

Zonder verder namen te noemen, dank ik ook alle andere opleiders, supervisors en collegae met wie ik in mijn Utrechtse periode heb samengewerkt. Eén persoon moet echter nog wel worden genoemd. Hooggeleerde Kuilman, beste Marten: jij hebt mij, meer dan wie anders, overtuigd van de noodzaak mij te verdiepen in de Franse en Duitse psychiatrische literatuur. Jij was ook degene, die mij heeft geadviseerd in het nemen van een cruciale beslissing om eind 1989 mijn loopbaan in de Utrechtse Universiteitskliniek voor Psychiatrie te beëindigen.

In mijn huidige werkring heb ik vanaf de eerste dag van de toenmalige directie de volledige steun verkregen om een A-opleiding psychiatrie op te zetten, weliswaar evenwichtig over de aandachtsgebieden verdeeld, maar met een duidelijke neurobiologische signatuur. Grote dank ben ik verschuldigd aan de voormalige directeur patiëntenzorg, de geleerde Van Weers. Beste Michel: jij hebt mijn wetenschappelijke inslag onderkend en mij in de gelegenheid gesteld een aantal collega's aan te trekken om de "perifere wetenschappelijke kar" te trekken. Bovendien heb jij de Raad van Toezicht overtuigd van mijn wetenschappelijke ambities, hetgeen is omgezet in jullie wens om voor mij een bijzondere leerstoel te creëren. Bij deze dank ik de leden van de Raad van Bestuur en de Raad van Toezicht van het Vincent van Gogh Instituut voor het in mij gestelde vertrouwen.

Van de huidige collegae van de medisch wetenschappelijke staf wil ik één persoon met name noemen, de zeergeleerde Tuinier. Beste Siegfried: met jou samen heb ik de afgelopen jaren op de woensdag en de donderdag vele artikelen geschreven over uiteenlopende psychiatrische en neuropsychiatrische thema's. Jouw grote intellectuele en wetenschappelijke inbreng waardeert ik ten zeerste. Ik hoop dat

onze samenwerking nog vele jaren zal mogen voortduren. Dank ben ik eveneens verschuldigd aan de medewerkers van het Instituut voor Verstandelijk Gehandicapten "Saamvliet" en aan die van de Stichting Consulenteam Noord-Brabant en Limburg. Jullie hebben het mij mogelijk gemaakt behandelresultaat-gericht onderzoek te doen bij patiënten met vaak ernstige gedragsproblematiek.

Een woord van dank past ook aan de Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland in de persoon van de zeergeleerde Curfs. Beste Paul: het is een groot genoegen om samen met jou te proberen de "behavioural phenotypes" te doorgronden.

Al mijn schrijfactiviteiten zouden niet mogelijk zijn geweest zonder de grote kwaliteiten van mijn secretariaat. Geachte Kateman, beste Gerda, geachte Kerckhoffs, beste Elly: jullie zijn volstrekt onmisbaar. Gerda, jij bent mijn linker- én rechterhand. Je aanpassingsvermogen aan mijn nog al eens plotselinge veranderingen in denken en handelen is onovertroffen, evenals je vaardigheid om mijn handschrift te ontcijferen. Dank ben ik ook verschuldigd aan de geleerde Van den Berg. Beste Yvonne: statistische procedures zijn bij jou in goede handen.

Dames en heren arts-assistenten. Ik zal jullie blijven lastig vallen met de, mijns inziens, onontbeerlijke kennis van de moderne neurobiologie. Jullie kunnen erop vertrouwen dat ik mijn uiterste best zal blijven doen om een kwalitatief hoogstaande opleiding te waarborgen. Voor een goed begrip van de psychiatrie schiet jullie kennis van de Franse en Duitse taal helaas regelmatig tekort; een talenpracticum zou misschien voor sommigen van jullie een goede investering kunnen zijn!

Kom ik nu toe aan de Erasmus Universiteit. Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en het Bestuur van de

Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen wil ik graag danken voor het in mij gestelde vertrouwen. Hooggeleerde Schudel, beste Joost: dank zij jouw vasthoudendheid is de bijzondere leerstoel er uiteindelijk toch gekomen. Ik heb grote waardering voor je organisatorische talenten.

Hooggeleerde Peppinkhuizen, beste Lolke: vele jaren waren wij samen "het gezicht" van het Interdisciplinair Genootschap voor Biologische Psychiatrie. Sedert mijn aantreden in Venray, meer dan elf jaar geleden, heeft onze vriendschap en samenwerking een sterke impuls gekregen. Ik bewonder je kennis van de psychiatrie en je wetenschappelijke creativiteit. Ik hoop met jullie beiden, en uiteraard ook met de andere medewerkers van de afdeling Psychiatrie en de werkgroep Pathofysiologie van Gedrag, de komende jaren op een aangename en wetenschappelijke produktieve wijze te mogen samenwerken. Voor mij betekent deze bijzondere leerstoel een bekroning van onze al langere tijd bestaande samenwerkingsrelaties.

Last, maar zeker not least, mijn directe familie en gezin. Mijn ouders hebben mij ervan overtuigd om geneeskunde te gaan studeren. Dit is een goede beslissing geweest. Lieve Marianne: jij hebt mij altijd met raad en daad gesteund in mijn werkzaamheden en mijn loopbaan. Aan het thuisfront ben jij het absolute middelpunt en bewaak je mijn evenwicht tussen werken en ontspanning. Zonder jouw inzet voor ons gezin was het voor mij niet mogelijk geweest het thuisfront zo vaak voor de wetenschap in de steek te laten. Lieve Saskia en Yolanda: jullie zijn mijn oogappels! Met genoegen stel ik vast dat ook jullie beschikken over een gezond relativeringsvermogen en in jullie studies belangstelling tonen voor wetenschappelijke vraagstukken. Het is niet voor niets dat ik deze oratie aan jullie drieën heb opgedragen.

Ik heb gezegd.

## Literatuur

1. Verhoeven, W.M.A. (1983).  
**Endogenous Opioids and  $\gamma$ -Type Endorphins in Schizophrenia.**  
Proefschrift Rijks Universiteit, Utrecht.
2. Verhoeven, W.M.A. (1995).  
**Neuropeptides and schizophrenia: a review and critical reappraisal.**  
In: Advances in the Neurobiology of Schizophrenia J.A. den Boer,  
H.G.M. Westenberg & H.M. van Praag (Eds.), John Wiley and Sons,  
Ltd, Chichester, 303-326.
3. Carlsson, A., Hansson, L.O., Waters, N., e.a. (1999).  
**A glutamatergic deficiency model of schizophrenia.**  
British Journal of Psychiatry, 174 (suppl. 37), 2-6.
4. Van Praag, H.M. (1999).  
**Nosologomanie, een aandoening van de psychiatrie.**  
Tijdschrift voor Psychiatrie, 41, 703-712.
5. Magnan, V. (1897).  
**Leçons cliniques sur les maladies mentales.**  
Progrès Medical/Alcan, Paris, pp. 130-146.
6. Ey, H. (1954).  
**Etudes psychiatriques. Structures des psychoses aiguës et  
déstructuration de la conscience.**  
Desclée de Brouwer, Paris.
7. Leonhard, K. (1995).  
**Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte  
Ätiologie.**  
George Thieme Verlag, Stuttgart.
8. Rümke, H.C. (1958).  
**Een bloeiende psychiatrie in gevaar.**  
Derde bundel studies en voordrachten over psychiatrie.  
Scheltema & Holkema NV, Amsterdam, 11-30.
9. Sigmund, D. & Mundt, C. (1999).  
**The cycloid type and its differentiation from core schizophrenia:  
a phenomenological approach.**  
Comprehensive Psychiatry, 40, 4-18.
10. Clarke, D.J. (1993).  
**Prader-Willi syndrome and psychoses.**  
British Journal of Psychiatry, 163, 680-684.
11. Verhoeven, W.M.A., Curfs, L.M.G. & Tuinier, S. (1998).  
**Prader-Willi syndrome and cycloid psychoses.**  
Journal of Intellectual Disability Research, 42, 455-462.
12. Verhoeven, W.M.A., Tuinier, S. & Curfs, L.M.G. (2000).  
**Prader-Willi psychiatric syndrome and velo-cardio-facial  
psychiatric syndrome.**  
Genetic Counseling, in press.
13. Bartolucci, G. & Younger, J. (1994).  
**Tentative classification of neuropsychiatric disturbances  
in Prader-Willi syndrome.**  
Journal of Intellectual Disability Research, 38, 621-629.
14. Papolos, D.F., Faedda, G.L., Veit, S., e.a. (1996).  
**Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with  
velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of  
chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder?**  
American Journal of Psychiatry, 153, 1541-1546.

15. Murphy, K.C., Jones, L.A. & Owen, M.J. (1999).  
**High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome.**  
Archives of General Psychiatry, 56, 940-945.
16. Amir, R.E., Van den Veyver, I.B., Wan, M., e.a. (1999).  
**Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2.**  
Nature Genetics, 23, 185-188.
17. Gualtieri, C.T. (1991).  
**Neuropsychiatry and behavioural pharmacology.**  
Springer Verlag, New York.
18. Verhoeven, W.M.A. & Tuinier, S. (1999).  
**Neuropsychiatrische diagnostiek.**  
In W.M.A. Verhoeven, S. Tuinier & L.M.G. Curfs (Eds.).  
Diagnostiek en behandeling van gedragsproblemen bij verstandelijk gehandicapten.  
Cure and Care Development, Bohn Stafleu van Loghum, Houten/Diegem, 35-46.
19. Marin, R.S. (1990).  
**Differential diagnosis and classification of apathy.**  
American Journal of Psychiatry, 147, 22-30.
20. Verhoeven W.M.A., Tuinier, S. & Curfs, L.M.G. (1999).  
**Neuropsychiatrische diagnostiek bij verstandelijk gehandicapten.**  
Tijdschrift voor Psychiatrie, 41, 151-163.
21. Margolis, R.L., McInnis, M.G., Rosenblatt, A., e.a. (1999).  
**Trinucleotide repeat expansion and neuropsychiatric disease.**  
Archives of General Psychiatry, 56, 1019-1031.
22. Thomeer, E.C., Verhoeven, W.M.A., Van de Vlasakker, C.J.W., e.a. (1998).  
**Psychiatric symptoms in MELAS; a case report.**  
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 64, 692-693.
23. Kandel, E.R. (1998).  
**A new intellectual framework for psychiatry.**  
American Journal of Psychiatry, 155, 457-469.
24. Kandel, E.R. (1999).  
**Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited.**  
American Journal of Psychiatry, 156, 505-524.
25. Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E., e.a. (1997).  
**Behavioral Genetics.**  
W.H. Freeman and Company, New York.
26. Tuinier, S. & Verhoeven, W.M.A. (1995).  
**Dimensional classification and behavioral pharmacology of personality disorders; a review and hypothesis.**  
European Neuropsychopharmacology, 5, 135-146.
27. Nemeroff, C.B. (1998).  
**Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century.**  
Biological Psychiatry, 44, 517-525.
28. Hoovers, J.M.N., Mellink, C.H.M. & Leschot, N.J. (1999).  
**Fluorescentie-in-situhybridisatie bij het onderzoek naar chromosomale afwijkingen.**  
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 143, 2265-2268.
29. Post, R.M. (1992).  
**Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder.**  
American Journal of Psychiatry, 149, 999-1010.



30. Lieberman, J.A., Sheitman, B.B. & Kinon, B.J. (1997).  
**Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity.**  
*Neuropsychopharmacology*, 17, 205-229.
31. Haller, J. Abraham, I., Zelena, D., e.a. (1998).  
**Aggressive experience affects the sensitivity of neurons towards pharmacological treatment in the hypothalamic attack area.**  
*Behavioural Pharmacology*, 9, 469-475.
32. De Kloet, E.R. (1991).  
**Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control.**  
*Frontiers in Neuroendocrinology*, 12, 95-164.
33. De Kloet, E.R., Rots, N.Y. & Cools, A.R. (1996).  
**Brain-corticosteroid hormone dialogue: slow and persistent.**  
*Cellular and Molecular Neurobiology*, 16, 345-356.
34. Van Goozen, S.H., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P.T., e.a. (1998).  
**Salivary cortisol and cardiovascular activity during stress in oppositional-defiant disorder boys and normal controls.**  
*Biological Psychiatry*, 43, 531-539.
35. De Wied, D. (1977).  
**Peptides and behavior.**  
*Life Sciences*, 20, 195-204.
36. De Wied, D. (1990).  
**Effects of peptide hormones on behavior.**  
In: D. de Wied (Ed.) *Neuropeptides; basic and perspectives*, Elsevier Science Publishers, B.V., Amsterdam, 1-44.
37. Verhoeven, W.M.A. & Tuinier, S. (1999).  
**Neuropsychiatrie of biologische psychiatrie; Een toekomstvisie in historisch perspectief.**  
*Acta Neuropsychiatrica*, 11, 80-84
38. Van Praag, H.M. & Leijnse, B. (1965).  
**Neubewertung des Syndroms. Skizze einer funktionellen Pathologie.**  
*Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia*, 8, 50-66.
39. Van Praag, H.M., Asnis, G.M., Kahn, R.S., e.a. (1990).  
**Nosological tunnel vision in biological psychiatry. (A plea for a functional psychopathology),**  
*Annals of the New York Academy of Sciences*, 600, 501-510.
40. Van Praag, H.M., Kahn, R.S., Brown, S.L., e.a. (1990).  
**Monoamines and abnormal behaviour. A multi-aminergic perspective.**  
*British Journal of Psychiatry*, 157, 723-734.
41. Tuinier, S., Verhoeven, W.M.A. & Van Praag, H.M. (1996).  
**Serotonin and disruptive behavior; A critical evaluation of the clinical data.**  
*Human Psychopharmacology*, 11, 469-482.
42. Verhoeven, W.M.A. & Tuinier, S. (1995).  
**Symptomatology and pathophysiology of psychotic disorders in Parkinson's disease.**  
*European Journal of Psychiatry*, 9, 37-46.
43. Barden, N., Reul, J.M.H.M. & Holsboer, F. (1995).  
**Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system?**  
*Trends in Neurosciences*, 18, 6-11.
44. Barden, N. (1996).  
**Modulation of glucocorticoid receptor gene expression by antidepressant drugs.**  
*Pharmacopsychiatry*, 29, 12-22.

45. Trimble, M.R. (1993).  
**Neuropsychiatry or behavioral neurology.**  
Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology,  
6, 60-69.

46. Godderis, J. (1988).  
**Galenos van Pergamon over psychische stoornissen: een  
bijdrage tot de geschiedenis van de begripsontwikkeling in  
de psychiatrie.**  
Leuven/Amersfoort.

47. Diethelm, O. (1971).  
**Medical dissertations of psychiatric interest: printed before 1750.**  
Karger, Basel.

48. Hill, D. (1964).  
**The bridge between neurology and psychiatry.**  
Lancet, 18, 509-514.

49. Lishman, W.A. (1989).  
**Neurologists and psychiatrists.**  
In: The bridge between neurology and psychiatry.  
E.H. Reynolds & M.R. Trimble (Eds.)  
Churchill Livingstone, Edinburgh, 24-37.

50. Cummings, J.L. & Hegarty A. (1994).  
**Neurology, psychiatry and neuropsychiatry.**  
Neurology, 44, 209-218.

51. Cummings, J.L. (1993).  
**Frontal-subcortical circuits and human behavior.**  
Archives of Neurology, 50, 873-880.

52. Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E. & Nicholson, K. (1995).  
**Behavior and the basal ganglia.**  
In: W.J. Weiner & A.E. Lang (Eds.), Behavioral Neurology  
of Movement Disorders, Advances in Neurology.  
Raven Press, New York, 1-28.

53. Barkley, R.A. (1990).  
**Attention deficit disorder: a handbook for diagnosis and  
treatment. pp. 3-38 (history); p. 47 (extended definition).**  
The Guilford Press, New York.

54. Cummings, J.L. (1998).  
**Frontal-subcortical circuits and human behaviour.**  
Journal of Psychosomatic Research, 44, 627-628.

55. Van Praag, H.M. (1990).  
**Two-tier diagnosing in psychiatry.**  
Psychiatry Research, 34, 1-11.

56. Tuinier, S. & Verhoeven, W.M.A. (1999).  
**Farmacotherapeutische strategieën.**  
In: Diagnostiek en behandeling van gedragsproblemen bij  
verstandelijk gehandicapten. W.M.A. Verhoeven, S. Tuinier &  
L.M.G. Curfs (Eds.).  
Cure and Care Development, Bohn, Stafleu van Loghum,  
Houten/Diegem, 88-99.

57. Dubovsky, S.L. & Thomas, M. (1995).  
**Beyond specificity: effects of serotonin and serotonergic  
treatments on psychobiological dysfunction.**  
Journal of Psychosomatic Research, 39, 429-444.

58. Baumgarten, H.G. & Grodanovic, Z. (1995).  
**Die Rolle des Serotonins in der Verhaltensmodulation.**  
Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 63 (Suppl. 1), 3-8.

59. Richelson, E. (1996).  
**Synaptic effects of antidepressants.**  
Journal of Clinical Psychopharmacology, 16 (Suppl. 2), 1-9.
60. Bonhomme, N. & Esposito, E. (1998).  
**Involvement of serotonin and dopamine in the mechanism of action of novel antidepressant drugs: A review.**  
Journal of Clinical Psychopharmacology, 18, 447-454.
61. Knutson, B., Wolkowitz, O.M., Cole, S.W., e.a. (1998).  
**Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention.**  
American Journal of Psychiatry, 155, 373-379.
62. Gelfin, Y., Gorfine, M. & Lerer, B. (1998).  
**Effect of clinical doses of fluoxetine on psychological variables in healthy volunteers.**  
American Journal of Psychiatry, 155, 290-292.
63. Gabreëls, B.A.T.F., Swaab, D.F., De Kleijn, P.V., e.a. (1998).  
**Attenuation of the polypeptide 7B2, prohormone convertase PC2, and vasopressin in the hypothalamus of some Prader-Willi patients: indications for a processing defect.**  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83, 591-599.
64. Verhoeven W.M.A., Tuinier S. & Curfs L.M.G. (2000).  
**Prader-Willi Syndrome: a concise review of the genetic, pathophysiological and neuropsychiatric characteristics.**  
In: E. Franzek, E. Rùther, H. Beckmann, G.S. Ungvori (Eds.)  
Progress in Differentiated Psychopathology, WKL Schriftenreihe, in press.
65. McDougle, C.J., Barr, L.C., Goodman, W.K., e.a. (1999).  
**Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder.**  
Psychoneuroendocrinology, 24, 1-24.
66. Den Boer, J.A. & Westenberg, H.G.M. (1992).  
**Oxytocin in obsessive compulsive disorder.**  
Peptides, 13, 1083-1085.
67. Davies, P.S., Evans, S., Broomhead, S., e.a. (1998).  
**Effect of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader-Willi syndrome.**  
Archives of Diseases in Childhood, 78, 474-476.
68. Bowden, C.L. (1998).  
**New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine.**  
Neuropsychopharmacology, 19, 194-199.
69. Manji, H.K., Bebchuck, J.M., Moore, G.J., e.a. (1999).  
**Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: therapeutic implications.**  
Journal of Clinical Psychiatry, 60, (Suppl. 2), 27-39.
70. Marin, R.S., Fogel, B.S., Hawkins, J., e.a. (1995).  
**Apathy: A treatable syndrome.**  
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 7, 23-30.
71. Powell, J.H., Al-Adawi, S., Morgan, J., e.a. (1996).  
**Motivational deficits after brain injury: effects of bromocriptine in 11 patients.**  
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 60, 416-421.