



Stereotypie bij schizofrene psychose

F Janssen, M De Hert, E De Bleeker, M D'haenens,
H Hellebuyck, B Sabbe, J Hulselmans, D Lecompte,
C Mertens, J Peuskens, F Vandendriessche,
C Bervoets, M Wampers

Aanzet tot het schrijven van deze tekst was de overtuiging van Dr Paul Janssen dat psychose gekenmerkt wordt door een hyperdopaminerge toestand in het brein. Een verhoogd niveau van dopamine kan zich uiten door stereotyp gedrag en stereotype handelingen. Op basis van de experimenten van Mittenecker (1960), ontwikkelde hij een geïnformatiseerd toestel om op een gestandaardiseerde wijze stereotypie te meten. Onderzoek met dit apparaat is bezig op verschillende plaatsen in de wereld.

*'Als hij alleen aan pillen zou hebben gedacht, zouden er verschillende medicijnen nu niet zijn'**

Dr. Paul Janssen, overleden

(* Cfr. recente reclame op radio voor pioniers van Vakature)

Op 11 november jongstleden is Dr. Paul Janssen plots in Rome overleden op 77-jarige leeftijd. Hij was een meester in de wereld van het geneesmiddelenontwerp en één van de meest beroemde Belgische wetenschappers. Uniek is dat hij de enige onderzoeker in de geschiedenis is van wie de WHO vijf ontdekkingen heeft opgenomen in de "Lijst van essentiële geneesmiddelen".

Dr. Paul Janssen werd in 1926 geboren als zoon van een Vlaamse huisarts. Hij groeide op in een tijd waarin de geneeskunde nog niet zoveel kon doen voor patiënten, zelfs al hadden ze er het nodige geld voor. Hij studeerde geneeskunde en scheikunde in Leuven en Gent.

Precies 50 jaar geleden startte hij met geneesmiddelenonderzoek in het bedrijf van zijn vader in Turnhout. Het was een bescheiden begin, met zeer beperkte financiële middelen, dat behoorlijk wat scepticisme bij buitenstaanders opwekte. Maar het geloof in zijn eigen vakbekwaamheid en die van zijn collega's was onwankelbaar. *"De mensen dachten dat mijn plan niet te verwezenlijken was"*, zei hij. *"Ik was nog heel jong en mijn motivatie bestond erdeels in dat ik iedereen wou laten zien dat ik gelijk had en zij niet."* Vier jaar na de oprichting van het bedrijf kwam zijn eerste medicijn op de markt.

Sindsdien is Janssen Pharmaceutica (sinds 1961 deel van Johnson & Johnson) uitgegroeid tot één van de belangrijke bedrijven op het vlak van gezondheidszorg.

Dr. Paul Janssen was één van de productiefste onderzoekers naar nieuwe geneesmiddelen van de vorige eeuw. Op tal van ziektedomeinen creëerde hij en zijn team innoverende producten, ondermeer op het vlak van anesthesie, pijnbestrijding, schimmelmziekten, gastro-intestinale stoornissen en psychiatrie.

Hij was houder van meer dan 150 patenten als uitvinder van geneesmiddelen. Wereldwijd ontving hij 22 eredoctoraten en meer dan 80 medische prijzen. Hij was auteur of co-auteur van meer dan 850 wetenschappelijke publicaties. Dr. Paul Jansen heeft, samen met zijn onderzoekers, 77 geneesmiddelen op de markt gebracht, hetgeen een absoluut wereldrecord is.

Het mag duidelijk zijn dat zijn impact op wetenschappelijk en het klinische vlak enorm is. Binnen de psychiatrie ligt hij aan de oorsprong van een tiental klassieke neuroleptica en het tweede generatie antipsychoticum risperidone (Risperdal®).

Ik heb het geluk gehad Dr. Paul (zoals iedereen in zijn omgeving hem noemde) herhaaldelijk te kunnen ontmoeten. Ik vergeet nooit onze eerste ontmoeting als jonge psychiater op een congres in Washington. Bij toeval belandde ik op een etentje in Grand Central Station naast hem aan tafel. Ondanks zijn indrukwekkende wetenschappelijke reputatie was Dr. Paul op de eerste plaats een warme en erg toegankelijke man. Op een bijna vaderlijke manier lukte hij erin om een jonge psychiater op zijn gemak te stellen en de ganse avond was een boeiende dialoog over honderd en één onderwerpen. Naast 'medicijnenmaker' was hij ook steeds arts met een grote interesse voor het klinische werk en de individuele ervaringen van patiënten met psychose. De volgende dag zijn we samen naar de desastreuze match België-Saudi Arabie gaan kijken op de wereldbeker. Het was een moeilijke

klus om samen aan John Kane (een gerenommeerde Amerikaanse schizofrenie onderzoeker) de mysteries van de voetbalsport duidelijk te maken.

Ondanks zijn grote wetenschappelijke ernst en eruditie was Dr Paul ook een levensgenieter. Meermaals had ik het genoegen om met hem te tafelen. Ik herinner me Dr. Paul, op die en andere gelegenheden, ook als een "causeur", een gedreven en boeiende verteller. Of het nu ging over geneeskunde, medicijnen, geschiedenis, kunst, zijn bedrijf, Beerse en omstreken of wereldproblemen, over alles had hij een verhaal en ook een uitgesproken mening. Nooit vergat ik het verhaal over hoe het observeren van de psychische gevolgen bij doping (amfetamines) gebruikende wielrenners aan de basis lag van de ontdekking en ontwikkeling van haloperidol (Haldol®).

Hij had een uitgesproken mening en overtuiging over allerlei medische zaken. Hij was ook direct en hij stak zijn overtuiging nooit onder stoelen of banken. Hij was kritisch voor zichzelf, zijn eigen bedrijf en andere wetenschappers. Desalniettemin stond hij open voor andere opinies en was hij steeds, ik denk ook met enig genot, bereid om in discussie te gaan.

Een anekdote illustreert zijn kritische en open geest. Zo was hij overtuigd dat op farmacologische basis een bepaalde stof nooit een krachtig antipsychoticum kon zijn. Toen we als klinisch psychiater er niet in lukten om hem op andere gedachten te brengen, nam hij met plezier de uitdaging aan om ons centrum te bezoeken om in dialoog te gaan met patiënten die hersteld waren met dat medicijn. Patiënten hadden duidelijk meer overtuigingskracht dan de psychiater. Hij gaf toen een workshop over antipsychotica voor een groep van 30 langdurig zieke psychotische patiënten. Voor de deelnemende patiënten was het een unieke ervaring die in het geheugen van velen is gegrift.

Dat brengt ons tot slot tot zijn grote interesse en aandacht voor de individuele patiënt en zijn persoonlijk lijden. Als onderzoeker was hij echt geïnteresseerd in mensen met psychotische stoornissen en was zijn ultieme betrachting bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen hun lot te verbeteren.

De laatste jaren had hij zich teruggetrokken met een groep toegewijde medewerkers in een villa in Vosselaar. Daar werkte hij gedreven voort aan de ontwikkeling voor nieuwe medicijnen voor onder andere HIV en psychose. En uitspraken zoals *"Ik blijf niet stilstaan bij mijn prestaties in het verleden"*, en *"Het verleden interesseert me maar matig. Ik ben meer geïnteresseerd in het heden en vooral in de toekomst"*, typeren hem en zijn zoektocht naar innovatieve methodes om mensen te helpen.

Kortom door zijn overlijden hebben we niet alleen een geniale onderzoeker en pionier in het ontwikkelen van geneesmiddelen verloren, maar ook een groot man met een warm hart.

Marc De Hert

Psychiater – psychotherapeut

UC St Jozef, Kortenberg & PSC St Alexius, Elsene

Stereotypie bij schizofrene psychose

Stereotiep gedrag was een belangrijk element in de oorspronkelijke beschrijving van “dementia praecox” (1) en schizofrenie (2). Deze ziekteketenen komen evenwel voor bij verschillende psychiatrische en neurologische aandoeningen (**Tabel 1**).

Tabel 1: De voornaamste aandoeningen waarbij stereotypie geobserveerd wordt.

Psychiatrische aandoeningen

- Schizofrenie
- Autisme
- Obsessief-compulsieve stoornis
- Verslaving

Neurologische aandoeningen

- Letsels in de frontale kwab
- Syndroom van Gilles de la Tourette
- Ziekte van Parkinson
- Dementie
- Ziekte van Wilson

In de moderne psychiatrie wordt echter maar beperkte aandacht besteed aan het fenomeen mogelijk omdat een dominant post-Bleuleriaans paradigma neurologische problemen afdeed als irrelevant voor de stoornis (3, 4). Ook problemen met het adequaat definiëren van stereotypie en het onderscheid met ongewilde bewegingen, maniërismen en dwanghandelingen evenals het feit dat het wijdverspreide gebruik van antipsychotica bewegingsstoornissen zowel maskeerde als induceerde, verminderden vermoedelijk de belangstelling voor het fenomeen.

Dit heeft tot gevolg dat recent onderzoek naar stereotypie nagenoeg onbestaande is en dat er heel wat verwarring bestaat over de inhoudelijke betekenis van het concept.

Wat is stereotypie?

Stereotypie is een term waarvan de inhoudelijke betekenis duidelijk lijkt. De verschillende definities die van het concept worden gegeven, blijken echter op essentiële punten van elkaar te verschillen. Bovendien worden in de literatuur de termen stereotypie en perseveratie vaak door elkaar gebruikt. Jaspers (5) haalt de definitie van Kläsi (6) van

stereotypieën aan: “uitingen die op dezelfde wijze herhaald worden gedurende een lange periode. Ze zijn onderscheiden van de totale activiteit van de persoon d.w.z. ze zijn automatisch, drukken geen stemming uit en zijn evenmin eigen aan een objectief doel”. Zowel de oorsprong als de betekenis van de stereotypieën zijn divers. Het kunnen restanten zijn van ooit zinvolle bewegingen of ze kunnen hun oorsprong hebben in een waanachtige wereld.

Bleuler (7) stelt dat bewegingen of handelingen soms gestereotypeerd worden waarbij zeer verschillende mechanismen een rol kunnen spelen. Soms kunnen katatone patiënten niet stoppen met een meermaals uitgevoerde beweging zoals het wassen van het gelaat of het oplepelen van soep. Zelden kenmerkt een sterk begeleidend affect een handeling die zonder toedoen van de patiënt steeds herhaald wordt. Daarbij worden de handelingen in de loop van de tijd ingekort of treedt er een verschuiving op in de plaats. Op deze en andere wijzen ontstaan bij katatone patiënten stereotypieën die vaak jaren stand houden en die zowel voor de patiënt als voor de verzorgers zinloos lijken. Aan gewone handelingen kunnen veranderingen worden aangebracht die dan gestereotypeerd worden. Betreft de stereotypie de spraak, dan worden hele woorden of zinnen die zinloos zijn in de context steeds herhaald, vaak met een opvallende eveneens stereotiepe intonatie.

Organische perseveratie die typisch optreedt bij afatische patiënten is volgens Bleuler iets totaal anders. Deze patiënten slagen er niet in los te komen van een woord dat ze net gehoord of uitgesproken hebben en blijven het herhalen zelfs als ze iets anders willen zeggen. Hetzelfde kan gebeuren met eenvoudige handelingen of gedachten.

Bij schizofrene patiënten kan stereotypie alle gebieden betreffen en zowel voorbijgaand zijn als jarenlang aanhouden. Bleuler onderscheidt bewegings- en houdingsstereotypieën, plaatsstereotypieën, en stereotypie van de spraak.

Mayer-Gross (8) stelt dat stereotypieën weliswaar

puur neurologisch kunnen zijn maar bij schizofrene patiënten vaak zinvol zijn. Hij onderscheidt houdingsstereotypieën die door de patiënt spontaan worden aangenomen en achteraf vaak als betekenisvol worden uitgelegd. Daarnaast zijn er bewegingsstereotypieën die gaan van eenvoudig ‘neurologisch’ motorisch gedrag tot complexe hyperkinesieën met een sterk symbolisch karakter. Deze bewegingen kunnen of betekenen wat men verwacht op basis van zijn kennis van verwante normale bewegingen, of net het tegenovergestelde, of kunnen verstoken zijn van elke psychologische betekenis.

Kraus (8) definieert stereotypie als een herhaalde doelloze beweging, handeling of reeks van handelingen. Het begrip kan ook ruimer gedefinieerd worden waarbij de term dan eveneens gebruikt wordt om te verwijzen naar steeds opnieuw ingenomen lichaamshoudingen of posities van lichaamsdelen. Kenmerkend voor stereotypieën is het doelloze waardoor het volgens Kraus niet juist is om steeds herhaalde bewegingen die wel een doel hebben tot stereotypie te rekenen.

Fish (10) definieert het begrip stereotiepe beweging als een repetitieve niet-doelgerichte handeling die op uniforme wijze wordt uitgevoerd. De stereotypie kan betrekking hebben op een enkelvoudige beweging of op een gestereotypeerde of terugkerende uitspraak. Soms kunnen de restanten van de oorspronkelijke doelgerichte handeling waaruit de stereotypie is ontstaan, nog worden onderscheiden.

In de Bush-Francis Catatonia Rating scale (11) wordt stereotypie gedefinieerd als repetitieve, niet-doelgerichte motorische activiteiten (bv. spelen met de vingers, herhaaldelijk aanraken enz.). De handelingen zijn in se niet abnormaal maar worden excessief uitgevoerd.

DSM-III definieert de term “gestereotypeerde beweging” in het kader van “*stereotyped movement disorders*” om te verwijzen naar een vrijwillige, korte of verlengde repetitieve beweging die vaak als aangenaam wordt ervaren. In DSM-III-R, wordt het essentiële kenmerk van “*stereotype/habit*

disorder” omschreven als het optreden van intentionele repetitieve handelingen die niet-functioneel zijn en duidelijk interfereren met de normale activiteiten of fysieke letsels kunnen veroorzaken. In DSM-IV wordt de term “*stereotype/habit disorder*” vervangen door stereotiepe bewegingsstoornis. De inhoudelijke definitie blijft nagenoeg ongewijzigd: het gaat om repetitieve, vaak ogenschijnlijk gedreven, en niet-functionele motorische handelingen die duidelijk interfereren met normale bezigheden of leiden tot zelftoegebrachte lichamelijke verwondingen. Het gedrag kan niet aan een dwanghandeling, tic of de effecten van een middel of een somatische aandoening worden toegeschreven. Het gedrag houdt tenminste vier weken aan.

Inhoudelijk vergelijkbare definities worden echter ook geformuleerd voor het begrip perseveratie. In tal van studies die tot doel hebben stereotypie te onderzoeken worden dan ook taken gebruikt die ook als maten van perseveratie kunnen worden gezien, zoals bv. de *two-choice guessing task* (zie verder). Zo definieert Crider (12) perseveratie als een contextueel ongepaste en niet-doelbewuste herhaling van een respons of een gedragseenheid. Binnen schizofrene psychose kan perseveratie zowel eenvoudige als complexe gedragingen omvatten.

Sandson en Albert (13) onderscheiden drie vormen van perseveratie:

- *continuous perseveration*: betreft het onvermogen een discrete respons te beëindigen waardoor deze respons zonder onderbreking wordt herhaald;
- *recurrent perseveration*, die twee vormen kan aannemen:
 - de herhaling van een eerder geuite respons op een volgende stimulus (bv *two-choice guessing task*, zie verder) en
 - de herhaalde intrusie van een initiële respons in een daaropvolgende response-sequentie;
- *stuck-in-set perseveration*: wordt typisch geobserveerd in “*reversal tasks*” waarbij de patiënt er niet in slaagt van respons modus te veranderen na een verandering in de respons-outcome contingentie d.w.z. wanneer een reactie die aanvankelijk tot een positieve outcome leidde dat nu niet meer doet. Een voorbeeld hiervan is *Wisconsin Card Sorting Test*.

De termen stereotypie en perseveratie worden in de literatuur ofwel als onderling verwisselbaar gebruikt ofwel als onderscheiden begrippen waarbij er dan vanuit wordt gegaan dat stereotypie ernstiger is dan perseveratie of gesteld wordt dat stereotypie verwijst naar motorische handelingen en perseveratie eerder naar gedragsmatige consequenties van een mentale toestand. Om dergelijke veronderstellingen te vermijden definieert Ridley (14) het onderscheid als volgt: stereotypie betreft de excessieve productie van 1 bepaald type motor act of mentale toestand, die noodzakelijkerwijs resulteert in herhaling. Bij perseveratie zou het gaan om een beperking in de keuze van de mogelijke acties waardoor het gedrag wordt herhaald maar niet excessief is.

Deze begripsverwarring heeft tot gevolg dat stereotypie/perseveratie in onderzoek op zeer verschillende manieren geoperationaliseerd wordt waarbij het niet steeds duidelijk is wat exact wordt gemeten.

Taken voor het evalueren van stereotypie/perseveratie

Bij de bespreking van de resultaten van de nu volgende onderzoeken wordt gekozen voor de term stereotypie of perseveratie in overeenstemming met de term die in het betreffende onderzoek gehanteerd wordt. Deze termen komen niet steeds overeen met de hoger vermelde definities.

1. In het experiment van Hulstijn et al (15) dienen schizofrene patiënten en controlepersonen eenvoudige L-vormige figuurtjes na te tekenen. De figuurtjes worden geleidelijk geteerd waardoor de meest efficiënte wijze om die figuren te kopiëren, verandert in de loop van een experimentele sessie. Schizofrene patiënten blijken hun tekengedrag later aan te passen dan controlepersonen. Patiënten persevereren m.a.w. in hun tekengedrag en gaan niet over op een meer efficiënte manier om de figuren te kopiëren.
2. Good et al (16) lieten schizofrene patiënten en niet-zieke controlepersonen een hypothetische stereotypietest uitvoeren met name een gecomputeriseerde versie van Mitteneckers (17) stereotypietest. Tijdens deze test moesten

de proefpersonen na een geluidssignaal en een visuele cue willekeurig één van de negen toetsen die op toevallige wijze over een paneel verdeeld waren indrukken met de instructie dit zo willekeurig mogelijk te doen. Het al dan niet optreden van stereotiepe antwoordpatronen wordt bepaald aan de hand van Fourieranalyse. Schizofrene patiënten bleken de toetsen significant meer stereotiep in te drukken dan niet-zieke controlepersonen. In een recent onderzoek met dezelfde proefopstelling (18) werden vergelijkbare resultaten bekomen: schizofrene patiënten bleken de taak significant meer stereotiep uit te voeren dan controlepersonen.

3. *Reversal tasks*: bij deze taken verandert de reactie/het antwoord dat als correct wordt beloofd in de loop van het experiment. Dit betekent dat proefpersonen hun antwoordstrategie moeten aanpassen. Schizofrene patiënten vertonen een verminderd vermogen om hun antwoordstrategie aan te passen wanneer dit vereist wordt doordat de samenhang tussen respons en beloning verandert. Dit gaat bij sommige schizofrene patiënten gepaard met perseveratieve antwoorden.

Eén van de meest gebruikte *reversal tasks* bij het bestuderen van perseveratief gedrag bij schizofrene patiënten is de *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, 19). In meerdere studies die gebruik maakten van deze test werd een abnormaal hoge frequentie perseveratieve fouten vastgesteld bij schizofrene patiënten. In een experiment van Abbruzzese et al (20) voerden zowel schizofrene patiënten als niet-zieke controlepersonen de WCST uit. Binnen de schizofrene populatie werden twee subgroepen onderscheiden nl. paranoïde en niet-paranoïde patiënten. De schizofrene groep als geheel maakte meer perseveratieve fouten op de WCST dan de controlepersonen. Bovendien bleken paranoïde schizofrene patiënten meer perseveratieve fouten te maken dan niet-paranoïde patiënten. Deze resultaten bevestigen de bevindingen uit eerdere studies (21-25). Perry et al (26) evalueerden de prevalentie en klinische correlaten van perseveratie bij schizofrene

patiënten aan de hand van de WCST en een maat voor perseveratie afgeleid van de Rorschach. Op beide taken gaven schizofrene patiënten een hoog percentage perseveratieve antwoorden. Schizofrene patiënten perseveren dus in verschillende cognitieve tests en in vergelijking met niet-zieke controlepersonen.

4. *Guessing tasks*: in een gistaak zijn correcte antwoorden toevallig zodat er geen adequate antwoordstrategie kan worden ontwikkeld. In die omstandigheden bestaat de strategie die het minst inspanning vraagt uit het herhalen van dezelfde gok bij elke beurt. Hoewel niet-psychiatrische controlepersonen soms ook deze strategie hanteren zullen zij over het algemeen een meer complexe responssequentie produceren die het random karakter van de stimulussequentie benadert. Schizofrene patiënten daarentegen genereren zeer eenvoudige gissequenties die dan herhaald (gepersevereerd) worden.

Frith en Done (27) ontwikkelden een gistaak met twee mogelijke antwoorden (*two-choice guessing task*). Proefpersonen krijgen een computerscherm te zien met twee vierkantjes. Men vertelt de proefpersonen dat achter één van de vierkantjes een kruis verborgen zit en dat het hun taak is uit te vinden achter welk vierkant het kruis zit. Proefpersonen geven door een druk op een linker- of rechterknop aan of ze denken dat het kruis zich respectievelijk achter het linker dan wel achter het rechter vierkant bevindt.

Op basis van de resultaten van dit onderzoek werden de volgende conclusies geformuleerd:

- stereotypie is een kenmerk van schizofrenene psychose;
- stereotypie lijkt in deze studie vooral geassocieerd met Crow's (28) type II schizofrenie (negatieve symptomen, intellectuele beperking en *movement disorder*);
- deze studie levert aanwijzingen dat stereotypie geen gevolg is van institutionalisatie en gebruik van antipsychotica.

In de studie van Frith en Done werd het optreden van stereotypie dus in verband gebracht met negatieve symptomen. Deze bevinding is

echter niet in overeenstemming met de theorie waarop het onderscheid tussen type I (gekenmerkt door de aanwezigheid van positieve symptomen) en type II (gekenmerkt door de aanwezigheid van vooral negatieve symptomen) schizofrenie gebaseerd is.

Stereotypie omvat immers de excessieve uitvoering van bewegingen of abnormale motoriek en zou dan ook eerder als een positief symptoom beschouwd kunnen worden. In meerdere studies werd perseveratie/stereotypie effectief geassocieerd met de ernst van positieve symptomen. Zo werd er geen verband gevonden tussen het aantal perseveratieve fouten bij uitvoering van de WCST en de ernst van negatieve symptomen bij chronische patiënten behandeld met antipsychotica (29, 30), noch bij acute patiënten behandeld met antipsychotica (31), noch bij een groep met chronische en acute patiënten in een medicatievrije periode (32). Andreasen (33, 34) stelde vast dat perseveratieve spraak niet geassocieerd was met spraarmoede (= *deficit sign*) maar wel met metingen van "*derailment*", onsamenhangendheid, inhoudelijke spraarmoede, en "*illogicality*". Buchanan et al (35) stelden vast dat perseveratieve fouten in de WCST niet differentieerden tussen defectueuze en niet-defectueuze subtypes van schizofrenie.

Positieve symptomen worden reeds lang in verband gebracht met dopaminerge hyperactiviteit vermits herhaaldelijk gebruik van dopamine-agonisten een psychose kan induceren. Het optreden van stereotiep gedrag bij dieren ingespoten met amfetamine lag mee aan de basis van de formulering van de "dopamine-hypothese" voor schizofrene psychose. In dierstudies blijkt stereotypie geassocieerd met een hyperdopaminerge toestand. Op grond hiervan verwacht men dat stereotypie geassocieerd zou worden met type I schizofrenie.

De discrepantie tussen de bevindingen van Frith en Done (27) en deze van andere onderzoekers moet vermoedelijk worden toegeschreven aan het feit dat het onderzoek van Frith en Done vooraf gaat aan het moderne

cognitieve onderzoek. Bovendien is de gebruikte proefgroep klein en worden demente patiënten gebruikt als controlegroep voor schizofrene patiënten met cognitieve beperkingen.

5. Naast taken speciaal ontwikkeld voor het evalueren van stereotypie/perseveratie, werd ook heel wat onderzoek gedaan naar perseveratieve spraak bij schizofrene patiënten. Andreasen (33) definieerde perseveratieve spraak als spraak waarin woorden, ideeën of onderwerpen persistent herhaald worden zodanig dat een patiënt die begint over een bepaald onderwerp of een bepaald woord gebruikt er continu op terug komt in de loop van het gesprek. Dergelijke perseveratieve spraak zou geobserveerd worden in 24% van de schizofrene, 34% van de manische en 6% van de depressieve patiënten.

Manschreck et al (36) stelden vast dat perseveratie, geoperationaliseerd als de frequentie van herhaalde woorden en van zinfragmenten bestaande uit meerdere woorden, significant meer voorkwam bij schizofrene patiënten dan bij patiënten met een bipolaire stoornis en niet-zieke controlepersonen.

Een aantal studies evalueerden perseveratie aan de hand van de *type/token ratio* (TTR) i.e. de verhouding van het aantal verschillende woorden t.o.v. het totale aantal geproduceerde woorden. In een drietal studies werd meer perseveratie vastgesteld bij schizofrene patiënten dan bij niet-zieke controlepersonen en patiënten met een lichamelijke aandoening (37-39). Andere studies (40-42) vonden dan weer geen verschillen tussen schizofrene patiënten en verschillende controlegroepen. Meer consistente resultaten worden bekomen wanneer men binnen de schizofrene populatie een onderscheid maakt tussen patiënten met en zonder formele denkstoornis. De TTR blijkt lager bij schizofrene patiënten met formele denkstoornis dan bij schizofrene patiënten zonder formele denkstoornis. Deze laatste groep verschilt niet van normale controlepersonen en van patiënten met een bipolaire stoornis.

Verband met het dopaminerge systeem

De observatie dat dopamine-agonisten bij proefdieren stereotypie kunnen induceren lag mee aan de basis van de formulering van de dopamine-hypothese betreffende schizofrenie die aan de basis ligt van de behandeling van deze stoornis met antipsychotica.

Bij dieren induceerden dopamine-agonisten verschillende vormen van motorische stereotypie.

Bij apen induceert amfetamine stereotiepe hoofd-bewegingen en repetitieve maar idiosyncratische gedragssequenties (43, 44). Houdt de amfetaminetoediening gedurende een langere periode aan dan worden de gedragssequenties geleidelijk aan beperkter en meer zelf-destructief (45) hetgeen gepaard gaat met een sterke afname in sociale interacties. Eichler et al (46) observeerden in ratten een toename in snuffel- en likgedrag onder invloed van amfetaminetoediening. Ratten die getraind waren om in een bepaalde situatie tussen twee alternatieve responsen om een beloning te krijgen, vertoonden een dosis-gerelateerde toename van stereotiep switchgedrag onder invloed van amfetamine-intoxicatie, zelfs wanneer dit betekende dat ze minder beloning kregen (47-49).

Gecontroleerde studies van stereotypie geïnduceerd door dopamine-agonisten bij mensen zijn zeldzaam. De resultaten van de bestaande studies bevestigen de bevindingen gedaan in dierstudies.

In een experiment van Bilder et al (50) voeren schizofrene patiënten een *two-choice guessing task* uit. Het aantal perseveratieve antwoorden nam met 100% toe na infusie met methylphenidate. Ridley et al (51) lieten vrijwilligers de *two-choice guessing task* uitvoeren na toediening van fysiologisch water of amfetamine. Amfetamine leidde tot een toename van het aantal alternaties hetgeen geïnterpreteerd kan worden als een toename van stereotiepe switching. Dit patroon is analoog aan het antwoordpatroon dat bepaalde groepen psychotische patiënten produceren op dezelfde taak (27, 52).

De resultaten van deze studies suggereren dat een dopaminerg mechanisme betrokken is bij diverse vormen van stereotypie. Dat gedragingen uitgelokt

door dopamine-agonisten zoals amfetamine, apomorphine en methylphenidate een sterk repetitief karakter hebben, werd frequent gerapporteerd. Gekende voorbeelden zijn stereotype beweging (*locomotion*) en oor-snuif-hoofd-bewegingen bij knaagdieren, perseveratief vlooien bij rhesus-ape en het ondoelmatig en repetitief manipuleren van objecten bij amfetamine-misbruikers.

Het anatomische substraat van perseveratie geïnduceerd door dopamine-agonisten is nog niet volledig ontrafeld. Wel is geweten dat hyperdopaminerge activiteit in het dorsale en ventrale striatum aan de basis ligt van repetitieve gedragspatronen die bij dieren worden uitgelokt door stimulerende middelen. Verscheidene studies (53-55) toonden aan dat micro-injecties met amfetamine in het striatum bij dieren kunnen leiden tot stereotiep gedrag. Dit gedrag is dosis-afhankelijk: gematigde dosissen stimuleren doelgericht gedrag terwijl hogere dosissen aanleiding geven tot stereotypie (56). Stereotypie lijkt dan ook gerelateerd aan stimulatie van de striatale dopaminerge systemen. Bij uitbreiding zou overactiviteit van de striatale dopaminerge systemen eveneens het substraat kunnen zijn van repetitief gedrag bij mensen. Deze opvatting is consistent met theorieën die postuleren dat dopaminerge afwijkingen in de basale ganglia aan de basis liggen van de schizofrene pathologie. De observatie dat stereotiep gedrag bij dieren geïnduceerd kan worden door unilaterale dopaminerge manipulaties (57) suggereert dat stereotypie gerelateerd zou kunnen zijn aan asymmetrie in de dopaminerge activiteit.

Dit werd bestudeerd door Pedro et al (58): 12 antipsychotica-ieve schizofrene patiënten en 15 niet-zieke controle personen werden geëvalueerd op stereotiep gedrag op basis van de *two-choice guessing task* van Frith & Done (27). De mate van stereotypie werd dan gecorreleerd met in vivo striatale dopamine-D2-receptorbinding zoals gemeten met PET. In deze studie werden twee hypothesen getoetst:

- stereotiep gedrag is meer frequent bij schizofrene patiënten dan bij controlepersonen;
- bestaat er een verband tussen stereotiep gedrag en het dopaminerge systeem in het striatum.

Toetsing gebeurde aan de hand van vier maten:

- RR-informatie: mate van voorspelbaarheid van een respons op basis van de vorige respons;
- SR-informatie: mate van voorspelbaarheid van de respons op basis van de stimulus;
- alternaties: LRLR of RLRL;
- perseveratie: RRRR of LLLL.

Voor geen van de vier maten waren er significante verschillen tussen patiënten en controlepersonen, dit in tegenstelling tot de bevindingen van Frith en Done (27). Er werd ook geen verband gevonden tussen de vier maten en de algemene densiteit van de dopamine-D2-binding in de linker en rechter basale ganglia bij schizofrene patiënten of controlepersonen.

Wel bleek er bij schizofrene patiënten een negatieve correlatie te bestaan tussen de RR-informatie (hoe lager deze waarde hoe meer stereotiep gedrag) en een grotere dopaminebinding in de linker hemisfeer. Bij schizofrene patiënten blijkt er dus een verband te bestaan tussen striatale dopaminerge asymmetrie en een maat van stereotypie. Dit suggereert dat een beperking van de complexe informatieverwerking het gevolg kan zijn van een verstoring van centrale neurochemische circuits.

Betrokkenheid van het striatum bij perseveraties in het kader van schizofrene psychose is consistent met de associatie tussen perseveratie en verstoring van de doelbewuste motorische activiteit. Bij schizofrene patiënten kunnen verstoringen van doelbewuste (*voluntary*) motorische activiteiten simultaan optreden met ongewilde hyperkinesieën, waarvan men aanneemt dat ze gedeeltelijk dopamine hyperactiviteit in het striatum reflecteren. Recente auteurs associëren stereotypie dan ook met dopaminerge hyperactiviteit terwijl perseveratie eerder met cognitieve disfuncties in verband wordt gebracht.

Cognitief neuropsychologische formulering

Stereotiep gedrag is een belangrijk kenmerk van het autistische syndroom. De stereotypieën treden dan op samen met een verstoorde sociale interactie, verstoorde communicatie en een verstoorde oriëntatie t.o.v. de omgeving. Volgens Frith (59) reflecteren dergelijke stereotypieën een verstoord

evenwicht tussen de interne en externe bepaling van gedrag d.w.z. dat patronen die aanwezig zijn in de sensorische input genegeerd worden en intern gegenereerde patronen worden opgelegd. Frith suggereerde dat autistische kinderen geen betekenisvolle gehelen kunnen extraheren uit de sensorische input wat leidt tot stereotiep gedrag.

Dit onvermogen om betekenisvolle ervaringen te construeren op basis van sensorische input vertoont een sterke overeenkomst met het "defective filter" model van schizofrenie (60, 61) waarin gesteld wordt dat patiënten niet in staat zijn relevante en irrelevante gebeurtenissen van elkaar te onderscheiden. Stereotiep gedrag zou dan gezien moeten worden als een coping mechanisme om met die situatie om te gaan. Op grond daarvan verwacht men dat stereotiep gedrag meer voorkomt bij chronische patiënten die tijd hebben gehad om zulke strategie te ontwikkelen. Deze verwachting wordt niet bevestigd door de resultaten van het onderzoek van Frith en Done (27) dat wel een aantal methodologische problemen kent (zie hoger).

Dit model stelt dus dat stereotypie een gevolg is van een afwijkende informatieverwerking. Dit zou evenwel betekenen dat stereotiep gedrag niet zou mogen voorkomen bij niet-zieke controlepersonen/mensen. Dit is echter wel het geval.

Schwartz (62) ontlokten stereotiep gedrag aan studenten. De studenten moesten 2 knoppen elk vier keer indrukken in een willekeurige volgorde om een beloning te krijgen. Er waren dus 70 responssequentie die een beloning opleverden. In dit paradigma ontwikkelden de proefpersonen stereotiep gedrag hoewel de beloningscontinguititeit dit niet vereiste. Stereotype responssequenties traden evenwel niet op wanneer de proefpersonen gevraagd werd de regel te achterhalen die bepaalde wanneer ze beloond werden. Gelijkaardige resultaten werden eerder geobserveerd door Armitage et al (63). In hun experiment werden niet-zieke controlepersonen en schizofrene patiënten beloond wanneer ze in een willekeurige volgorde aan negen hendels trokken. Beide groepen proefpersonen ontwikkelden stereotiepe antwoordpatronen. Kregen de proefpersonen evenwel de opdracht zoveel mogelijk manieren te zoeken om een beloning te krijgen dan

produceerden niet-zieke personen significant minder stereotiep gedrag dan schizofrene patiënten.

In experimenten zoals die van Schwartz (62) en Armitage et al (63) is het mogelijk dat proefpersonen geen verdere mogelijkheden meer exploreerden, indien hen dit niet werd gevraagd, zodra ze een responssequentie hebben uitgevoerd die beloond werd. In het experiment van Frith en Done (27) werd geen enkele respons specifiek beloond zodat er geen reden was om vast te houden aan een bepaalde responssequentie en proefpersonen waarschijnlijk meer geneigd waren op zoek te gaan naar een regel.

Men kan deze twee strategieën formuleren in termen van automatische en gecontroleerde processen (64). Bij het zoeken naar regels zou het dan gaan om een gecontroleerd proces, terwijl het proces waarbij beloonde gedragssequenties meer frequent worden uitgevoerd op stereotiepe wijze automatisch zou zijn. Deze theorie vertoont een duidelijke overeenkomst met het model van Shallice (65, 66) ter verklaring van perseveratie.

Het cognitief model van Shallice (65, 66) ziet perseveratie als de standaardprocedure die ontstaat bij het falen van gecontroleerde informatieverwerking.

In dit model onderscheidt men twee cognitieve modi bij de selectie van handlungs- of gedachtensequenties:

- een *low-level contention-scheduling system* en
- een *higher-level supervisory system*.

Het *contention-scheduling system* zorgt voor de coördinatie tussen verschillende actie-schemata (een voorbeeld van een actieschema is bv. het lezen van woorden). Deze actie-schemata worden automatisch geactiveerd door externe stimuli en zijn opgebouwd uit een reeks gecoördineerde actiesquenties. Meerdere van zulke actie-schemata kunnen simultaan actief zijn. Dit systeem kan doeltreffende operaties uitvoeren in veeleisende situaties op voorwaarde dat de geschikte schemata voldoende gespecificeerd zijn door omgevingsinput. In die omstandigheden gebeurt de schemaselectie min of meer automatisch op basis van aangeleerde associaties tussen externe stimuli en specifieke schemata.

Een geactiveerd schema oefent inhibitie uit op potentieel competitieve schemata en hun output.

In twee situaties zal het *supervisory system* de controle van het *contention-scheduling system* overnemen. Dit gebeurt in de eerste plaats wanneer er een sterke externe trigger de actuele handeling dreigt te verstoren door het *contention-scheduling system* te activeren. In situaties dus waarin weerstand moet worden geboden tegen afleiding. Daarnaast komt het *supervisory system* tussen wanneer een geactiveerd schema, dat echter irrelevant is voor de uit te voeren taak, geïnhibeerd moet worden zodat doelbewust een nieuw, zwakker maar taak-relevant actieschema geselecteerd kan worden. Dit betekent dus dat er weerstand wordt geboden tegen perseveratie.

Een beperking van het *supervisory system* heeft dan ook weinig invloed op automatische processen in routine situaties. Een beperking van het *supervisory system* leidt echter tot perseveratieve handelingen in situaties waarin gecontroleerde verwerking noodzakelijk is met het oog op het genereren van een nieuwe respons.

In dit model ontstaat perseveratie dus tengevolge van een beperking van het *supervisory system* waardoor er op het niveau van het *contention-scheduling system* herhaalde selectie van een vooraf geactiveerd schema plaatsvindt.

In verschillende neuropsychologische studies (67-69) werd vastgesteld dat perseveratie bij schizofrene patiënten gerelateerd is aan frontale en striatale afwijkingen. Zowel een onvermogen om een plan te genereren, zoals wordt geobserveerd bij patiënten met frontale letsels, als een onvermogen een plan uit te voeren, zoals geobserveerd bij parkinson-patiënten met striatale letsels, kunnen dan ook aan de basis liggen van perseveratie bij schizofrene patiënten. Uit een experiment uitgevoerd door Lanser et al (70) bleek dat perseveratie bij schizofrene patiënten verklaard kan worden door een onvermogen een plan uit te voeren.

De vergelijkende studies die hoger werden vermeld, bevestigen dat schizofrene patiënten een toename aan perseveratie vertonen in taken die vereisen dat

cognitieve resources worden gemobiliseerd met het oog op het genereren van nieuwe responsen in combinatie met de inhibitie van alternatieve responsen die irrelevant zijn voor de uitvoering van de taak. Schizofrenie werd inderdaad herhaaldelijk in verband gebracht met een gebrek aan interne inhibitie. Perseveratie treedt dan op in omstandigheden waarin de patiënt onvoldoende cognitieve capaciteiten kan bundelen voor gecontroleerde informatieverwerking.

Onderliggende hersenstructuren

Fouten bij gecontroleerde verwerking bij schizofrenie zijn geassocieerd met frontale corticale disfuncties. Zo vertonen schizofrene patiënten in vergelijking met controlepersonen een verminderde prefrontale doorbloeding en/of metabolisme in vergelijking met andere corticale gebieden bij uitvoering van de WCST (22, 23, 25, 71), een moeilijke versie van de CPT (72), de *Chicago word fluency test* (73) en de "Tower of London"-taak (65, 74). Schizofrene patiënten vertonen daarentegen over het algemeen een normaal niveau van prefrontale activiteit in taken die de identificatie van duidelijk te onderscheiden stimuli vereisen (22, 23, 71) en in bepaalde vigilantietaken (22).

Een andere observatie die wijst op de rol van de frontale cortex bij het optreden van stereotiep gedrag is de vaststelling dat perseveratief gedrag bij schizofrene patiënten vergelijkbaar is aan dat van patiënten met een gekende frontale pathologie (75). Weinberger et al (23) toonden bovendien aan dat er een negatieve correlatie bestaat tussen het percentage perseveratie dat optreedt tijdens de WCST en prefrontale bloedtoevoer. Het is dan ook mogelijk dat hypofrontaliteit als reactie op capaciteit vereisende taken ervoor zorgt dat perseveratie optreedt.

Conclusie

Hoewel stereotypie een term is waarvan men aanneemt de inhoudelijke betekenis te kennen, blijkt het in de praktijk erg moeilijk een sluitende definitie te geven van dit concept. In de literatuur worden de termen stereotypie en perseveratie dan ook door

elkaar gebruikt wat voor heel wat verwarring zorgt. Stereotypie in de enge motorische betekenis werd vroeger veel gezien maar komt nu minder frequent voor. Onderzoek naar stereotypie is dan ook zeer beperkt en ook in klinische schalen gebruikt voor het evalueren van schizofrene patiënten komt stereotypie niet voor. Dit roept vragen op temeer omdat uit psychologische onderzoek blijkt dat perseveratie bij schizofrene patiënten wel een probleem blijft en dat typische en atypische antipsychotica een differentiële invloed hebben op de prestatie op taken die perseveratie meten zoals de WCST.

Het concept perseveratie is dus wel actueel binnen de cognitieve psychologie en roept vragen op over planning, geheugenproblemen, action- en self-monitoring wat nieuwe mogelijkheden voor onderzoek opent.

→

Referenties

1. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Huntington: Krieger; 1919.
2. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York: International University Press; 1950.
3. Rogers D. The motor disorders of severe psychiatric illness: a conflict of paradigms. *Br J Psychiatry* 1985;147:221-32.
4. Crider A. Motor disturbances in schizophrenia. *Behavioral and brain sciences* 1991;14:22-2.
5. Jaspers K. *General Psychopathology* (translation original work, 1923). Manchester: University Press; 1963. pp. 181-2, 273-4, 394-5.
6. Kläsi J. *Über die Bedeutung und Entstehung der Stereotypen*. Berlin: Karger; 1922.
7. Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1943, 1979.
8. Mayer-Gross W, Slater E, Roth M. *Clinical Psychiatry*. London: Cassell and company LTD; 1954. pp. 236-49.
9. Kraus G. *Leerboek der Psychiatrie*. Leiden: H.E. Stenfert Kroese; 1968.
10. Fish F. *Fish's Clinical Psychopathology*. Bristol: Wright; 1974.
11. Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996;93:129-36.
12. Crider A. Perseveration in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23:63-74.
13. Sandson J, Albert ML. Varieties of perseveration. *Neuropsychologia* 1984;22:715-32.
14. Ridley RM. The psychology of perseverative and stereotyped behaviour. *Progress in Neurobiology* 1994;44:221-31.
15. Hulstijn W, Jogems-Kosterman BJM, Van Hoof JJM, Sabbe BGC. Planningsstoornissen bij schizofrenie: nieuwe grafische onderzoeksmethoden. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2002;44:739-45.
16. Good K, Wadhwa D, Choo S, Lewi P, Kopala L, Janssen PAJ. An exploration of stereotypy and cognitive correlates in patients with first-episode psychosis. Poster presented at Int. Congress of Schizophrenia Research. Colorado Springs, 2003 March 29-April 2.
17. Mittenecker E. Die informationstheoretische Auswertung des Zeigeversuchs bei Psychotikern und Neurotikern. *Z. exp. Angew. Psychol* 1960;7:392-400.
18. Van Tendeloo L. Onderzoek naar stereotypie aan de hand van het Stereotypy Test Apparaat. Niet-gepubliceerde licentiaatsverhandeling. 2004.
19. Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL. 1981.
20. Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research* 1996;64:27-33.
21. Fey ET. The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1951;15:311-9.
22. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of Neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:126-35.
23. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-24.
24. Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, Zisook S. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:891-8.
25. Rubin P, Holm S, Madsen PL, Friberg L, Videbeck P, et al. Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Research* 1994;53:57-75.
26. Perry W, Braff DL. A multimethod approach to assessing perseverations in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 1998;33:69-77.
27. Frith CD, Done DJ. Stereotyped responding by schizophrenic patients on a two-choice guessing task. *Psychological Medicine* 1983;13:779-86.
28. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ* 1980;280:66-8.
29. Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry* 1991;158:340-5.
30. Morrison-Stewart SL, Williamson PC, Corning WC, Kutcher SP, Snow WG, Merskey H. Frontal and non-frontal lobe neuropsychological test performance and clinical symptomatology in schizophrenia. *Psychological Medicine* 1992;22:353-9.
31. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1991;5:123-34.
32. Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:959-65.
33. Andreasen NC. Thought, Language and communication disorders I: Clinical assessment, definition of terms and evaluation of their reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:1315-21.
34. Andreasen NC. Thought, Language and communication disorders II: Diagnostic significance. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:1325-30.
35. Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter WT Jr. Neuropsychological impairments in deficit vs non-deficit forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:804-11.
36. Manschreck TC, Maher BA, Hoover TM, Ames D. Repetition in schizophrenic speech 1985;28:255-68.
37. Fairbanks H. The quantitative differentiation of samples of spoken language. *Psychological Monographs* 1944;56:19-38.
38. Seth G, Beloff, H. Language impairment in a group of schizophrenics. *Br J Med Psychology* 1959;32:288-93.
39. Hammer M, Salinger K. Some formal characteristics of schizophrenic speech as a measure of social deviance. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1964;105:861-89.
40. Lorenz M, Cobb S. Language patterns in psychotic and psychoneurotic subjects. *Arch Neurology Psychiatry* 1954;72:665-73.
41. Feldstein S, Jaffe J. Vocabulary diversity in schizophrenics and normals. *Journal of Speech and hearing Research* 1962;5:76-8.
42. Salinger K, Portnoy S, Feldman R. Verbal behavior of schizophrenic and normal subjects. *Annals of the New York Academy of sciences* 1964;105:845-60.
43. Kjellberg B, Randrup A. Stereotypy with selective stimulation of certain items of behaviour observed in amphetamine-treated primate monkeys. *Cercopithecus spp. Pharmacopsychiatrie und Neuropsychopharmacologie* 1972;5:1-12.
44. Ellison G, Nielsen EB, Lyon M. Animal model of psychosis: hallucinatory behaviours in monkeys during the late stage of continuous amphetamine intoxication. *Journal of Psychiatric Research* 1980;16:13-22.
45. Ellinwood EH, Kilbey MM. Amphetamine stereotypy: the influence of environmental factors and prepotent behavioural patterns on its topography and development. *Biological Psychiatry* 1975;10:3-13.
46. Eichler AJ, Antelman SM, Black CA. Amphetamine stereotypy is not a homogeneous phenomenon: Sniffing and licking show distinct profiles of sensitisation and tolerance. *Psychopharmacology* 1980;68:287-90.
47. Evenden JL, Robbins TW. Increased response switching, perseveration and perseverative switching following, d-amphetamine in the rat. *Psychopharmacology* 1983;80:67-73.
48. Evenden JL, Robbins TW. Dissociable effects of amphetamine, chlorthalidoxepoxide and alpha-flupenthixol on choice and rate of reinforcement in the rat. *Psychopharmacology* 1983;79:180-6.
49. Evenden JL, Robbins TW. Effects of unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the caudate-putamen on skilled forepaw use in the rat. *Behaviour and brain research* 1984;14:6.
50. Bilder RM, Lieberman JA, Kim Y, Alvir JM, Reiter G. Methylphenidate and neuroleptic effects on oral word production in schizophrenia. *Neuropsychiatry, neuropsychology and behavioural neurology* 1992;5:262-71.
51. Ridley RM, Baker HF, Frith CD, Dowdy J, Crow TJ. Stereotyped responding on a two-choice guessing task by marmosets and humans treated with amphetamine. *Psychopharmacology* 1988;95:560-4.
52. Lyon N, Mejscholm B, Lyon M. Stereotyped responding by schizophrenic outpatients: Cross-cultural confirmation of perseverative switching on a two-choice task. *Journal of Psychiatric Research* 1986;20:137-50.
53. Fog R, Randrup A, Pakkenberg H. Neuroleptic schizophrenic patients on a two-choice guessing task. *Psychological Medicine* 1968;13:779-86.
54. Staton DA, Solomon PR. Microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens and caudate-putamen differentially affect stereotypy and locomotion in the rat. *Physiological Psychology* 1984;12:159-62.
55. Kelley AE, Lang CG, Gauthier AM. Induction of oral stereotypy following amphetamine microinjections into a discrete subregion of the striatum. *Psychopharmacology* 1988;95:556-9.
56. Randrup A, Munkvad I. Pharmacology and physiology of stereotyped behaviour. *Journal of Psychiatric Research* 1974;11:1-10.
57. Pycock CJ. Turning behaviour in animals. *Neuroscience* 1980;5:461-514.
58. Pedro BM, Pilowsky LS, Costa DC, Hemsley DR, Eil PJ, Verhoeff NP, Kerwin RW, Gray NS. Stereotypy, schizophrenia and dopamine D2 receptor binding in the basal ganglia. *Psychological Medicine* 1994;24:423-9.
59. Frith CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Exeter: BPC Wheatons Ltd; 1992.
60. Payne RW, Caird WK, Lavery SG. Overinclusive thinking and delusions in schizophrenic patients. *Journal of abnormal and social psychology* 1964;68:562-6.
61. Cromwell RL. Stimulus redundancy and schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1968;146:360-75.
62. Schwartz B. Reinforcement-induced behavioural stereotypy: how not to teach people to discover rates. *Journal of experimental psychology and genetics* 1982;111:23-59.
63. Armitage SG, Brown CR, Denny MR. Stereotypy of response in schizophrenics. *Journal of Clinical Psychology* 1964;20:225-30.
64. Schneider W, Shiffrin RM. Controlled and automatic human information processing. *Psychological Review* 1977;81:1-66.
65. Shallice T. *From Neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
66. Shallice T, Burgess P. Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL (Eds). *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press; 1991. pp 125-38.
67. Robbins TW. Cognitive deficits in schizophrenia and Parkinson's disease: neural basis and the role of dopamine. In: Willner P, Scheel-Kruger J (Eds). *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action*. Wiley, Chichester; 1991. pp 497-528.
68. Elliott R, McKenna PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychological Medicine* 1995;25:619-30.
69. Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, Robbins TW. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997;120:1823-43.
70. Lanser MG, Berger HJC, Ellenbroek BA, Cools AR, Zitman FG. Perseveration in schizophrenia: failure to generate a plan and relationship with the psychomotor poverty syndrome. *Psychiatry Research* 2002;112:13-26.
71. Weinberger DR, Berman KF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:609-15.
72. Buchsbaum MS, Neuchterlein KH, Haier RJ, Wu J, Scotte N, et al. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry* 1990;156:216-27.
73. Lewis SW, Ford RA, Syed GM, Revely AM, Toone BK. A controlled study of 99mTc-HMPAO single-photon emission imaging in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine* 1992;22:27-35.
74. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-58.
75. Levin S. Frontal lobe dysfunction in schizophrenia-II. Impairment of psychological and brain functions. *Journal of Psychiatric Research* 1984;18:57-72.

