

Stagering van psychotische stoornissen

L. DE HAAN, R. KLAASSEN, N. VAN BEVEREN, L. WUNDERINK, B.P.F. RUTTEN, J. VAN OS¹

ACHTERGROND Het stadium van ontwikkeling van psychotische aandoeningen is in hoge mate bepalend voor de prognose en de effectiviteit van behandeling.

DOEL Beschrijven en verfijnen van de huidige stagering van psychotische stoornissen.

METHODE Bespreken van de literatuur.

RESULTATEN Een eenvoudige indeling in stadia als voorgesteld door McGorry en collega's lijkt voornamelijk bruikbaar in onderzoek en klinische praktijk. Wij pleiten voor een verdere verfijning: een grafiek waarin de geschiedenis van klinisch relevante variatie in één oogopslag zichtbaar is.

CONCLUSIE Onderzoek naar voorstadia van aandoeningen is nodig om enerzijds de gemeenschappelijke pathofysiologische mechanismen te onderkennen en anderzijds om paden van differentiële ontwikkeling op te helderen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 927-933]

TREFWOORDEN profilering, psychotische stoornissen, stagering, vroege herkenning

Psychiatrische ziektebeelden ontstaan doorgaans in de adolescentie en het beloop kan sterk variëren. Het stadium van ontwikkeling van de aandoening is van invloed op de mate van zorgbehoefte en de effectiviteit van behandeling. Het doel van deze bijdrage is om stagering en profilering van psychotische stoornissen te beschrijven en een suggestie te doen voor een manier om het beloop van dimensies van psychosen vast te leggen.

HET CONCEPT STAGERING BIJ PSYCHOTISCHE STOORNISSEN

Het stadium van ontwikkeling is bij tal van ziektes bepalend voor het antwoord op de vraag welke behandeling effectief is. Oncologen hebben zich met succes beijverd om het publiek voor te lichten over vroege tekenen van maligniteit. De achterliggende gedachte is die van de tumorstagering en *stepped care*: in het vroege stadium is de

prognose beter en de behandeling minder ingrijpend.

De Australische psychiater McGorry (2007) heeft zich als een van de eersten gerealiseerd dat een soortgelijke aanpak vruchtbaar zou kunnen zijn in de psychiatrie. Aanvankelijk beijverde hij zich voor spoedige diagnostiek en behandeling van jonge patiënten met een psychotische stoornis. Er werd ondersteuning gevonden voor de opvatting dat de duur van de onbehandelde psychose een beïnvloedbare prognostische factor is (Marshall e.a. 2005; Perkins e.a. 2005). Specifieke intensieve ambulante vroege interventie gaf gunstige resultaten (Craig e.a. 2004; Petersen e.a. 2005). Vervolgens hebben McGorry e.a. (2010) criteria gesuggereerd voor een mogelijke prodromale fase die voorafgaat aan een psychose. Wereldwijd startte onderzoek naar de identificatie van groepen met een verhoogd risico en naar voorspellers van transitie naar psychose binnen een jaar. Hier-

mee ontstond aandacht voor onderzoek naar de stagering van psychiatrische ziektebeelden.

Stagering stoelt op twee gerelateerde, maar niet geheel compatibele opvattingen. De eerste is het idee dat ziekten zich ontwikkelen in stadia, die elk een optimale behandeling kennen. De tweede is de opvatting dat de eerste stadia gekenmerkt worden door algemene, aspecifieke problemen en symptomen, die zich kunnen ontwikkelen tot verschillende aandoeningen en beperkingen, of juist restloos kunnen verdwijnen.

De theoretische achtergrond van klinische stagering wordt gevormd door de epidemiologische en neurobiologische ontwikkelingen van het laatste decennium. Ten eerste spreken we van het 'psychosecontinuüm': psychotische verschijnselen komen in wisselende mate voor, ook in niet-zieke populaties en bij andere stoornissen. Omgevingsfactoren en biologische kwetsbaarheid bepalen, in interactie met elkaar, verschuivingen langs het continuüm die kunnen leiden tot zorgbehoefte (van Os e.a. 2009). Ten tweede de observatie dat ernstige psychiatrische stoornissen hun eerste expressie hebben in de adolescentie en verbonden zijn met cerebrale ontwikkeling (Paus e.a. 2008).

STADIA VAN PSYCHOSE; STAND VAN ZAKEN

Er zijn verschillende indelingen in stadia van psychosen mogelijk. Rabello en Laroi (2009) onderscheiden vier stadia: een premorbide fase zonder duidelijke psychosociale problemen, maar met blootstelling aan risicofactoren (bijvoorbeeld cannabisgebruik); een vroeg-prodromale fase met afwijkende subjectieve ervaringen en lichte psychosociale functiestoornissen; een laat-prodromale fase met zich ontwikkelende psychotische symptomen; en uiteindelijk een klinisch volledig psychotisch beeld dat zich kan ontwikkelen tot een schizofrene stoornis. McGorry e.a. (2010) hebben een voorstel gedaan voor een gedetailleerdere indeling in stadia (zie tabel 1).

Subklinische psychotische verschijnselen

Genetisch risico kan een lichte expressie geven van psychotische ervaringen, die meestal voorbijgaand is (Kaymaz e.a. 2012; Werbeloff e.a. 2012), maar onder invloed van omgevingsrisicofactoren kan leiden tot persistentie (Cognard e.a. 2007) en vervolgens tot het begin van een psycho-

TABEL 1 Klinische stadia voor psychotische stoornissen (naar McGorry e.a. 2010)

| Stadium | Definitie | Potentiële interventie |
|---------|---|---|
| 0 | Verhoogd risico, geen symptomen: jongvolwassen broers en zussen van patiënt met psychose | Voorlichting, ontraden van drugsgebruik |
| 1a | Verhoogd risico: lichte symptomen, lichte cognitieve functiestoornissen, lichte achteruitgang functioneren | Als bij stadium 0, steunende gesprekken, behandeling drugsgebruik |
| 1b | Ultrahoog risico symptomen, matige symptomen, niet psychotisch, matige cognitieve functiestoornissen, 'Global Assessment of Functioning' < 70 | Als bij stadium 1a, cognitieve gedragstherapie, neuroprotectieve middelen |
| 2 | Eerste psychotische episode, overschrijden drempelwaarden, duidelijke cognitieve functiestoornissen en achteruitgang functioneren | Als bij stadium 1b, lage dosering antipsychotica, individuele plaatsing en steun (IPS) gericht op werk of opleiding |
| 3a | Incomplete remissie | Als bij stadium 2, met nadruk op biologische en psychosociale interventies om remissie te bereiken. Overweeg clozapine. |
| 3b | Recidiefpsychose; symptomen, cognitieve en sociale functie beneden het niveau van remissie na eerste psychotische episode | Als bij stadium 3a, met nadruk op strategieën om recidief te voorkomen |
| 3c | Meerdere recidieven, duidelijke achteruitgang in functioneren | Als bij stadium 3b, met nadruk op strategieën om tot stabiliteit op de lange termijn te komen, functie-assertive community treatment (FACT) |
| 4 | Ernstige, aanhoudende ziekte; cognitieve en functionele handicap | als bij stadium 3c, met nadruk op behandeling met clozapine en toegevoegde strategieën, (F)ACT |

tische stoornis (Dominguez e.a. 2011; Wigman e.a. 2011).

De vroege stadia met subklinische symptomen zijn niet specifiek voor de ontwikkeling van een psychotische stoornis. Het zijn pluripotente stadia die kunnen uitmonden in verschillende psychiatrische stoornissen. We moeten onderscheid maken tussen onderzoek dat expressie van psychose bestudeert in niet-hulpzoekende populaties, en onderzoek onder groepen met sterk verhoogd risico: mensen die zich melden bij de hulpverlening. Afhankelijk van dit onderscheid varieert de positieve predictieve waarde voor transitie naar een psychotische aandoening van respectievelijk 1 tot ongeveer 20% (Fusar-Poli e.a. 2012; Kaymaz e.a. 2012; Simon e.a. 2011; Werbeloff e.a. 2012). Indien in een hulpzoekende populatie subklinische psychotische symptomen en sociaal terugtrekgedrag samen voorkomen, dan blijkt de kans op het zich ontwikkelen van een psychotische aandoening hoger dan 20% (Velthorst e.a. 2010).

Er is onderzoek gedaan naar het effect van antipsychotica op transitie, maar hieruit blijkt een ongunstige verhouding tussen effect en bijwerkingen. Bovendien is onduidelijk hoe lang een interventie moet worden volgehouden om verergering van psychotische verschijnselen te voorkomen. Er zijn aanwijzingen dat door cognitieve gedragstherapie of het toedienen van meervoudig onverzadigde vetzuren bij hulpzoekende patiënten met een sterk verhoogd risico, de eerste psychose uitgesteld of zelfs voorkomen kan worden (Amminger e.a. 2010; Rietdijk e.a. 2010).

Bij de vroegere stadia zijn we minder in staat de prognose te bepalen. Daarbij is het risico op stigmatisering een belangrijk nadeel van vroege diagnostiek. Om deze reden is meer onderzoek nodig voordat er sprake is van klinische toepasbaarheid van voorstadia. Bovendien is het de vraag of 'transitie' de meest relevante uitkomst is voor dit type onderzoek – ook bij niet-transitie blijkt er sprake van persisterende psychiatrische klachten en zorgbehoeften (Addington e.a. 2011).

Klinische psychotische verschijnselen

Een indeling in stadia van psychotische aandoeningen is minder omstreken dan die in voorstadia. Maar ook hier moet de validering van voorgestelde stadia nog grotendeels plaatsvinden. Bovendien is een indeling in stadia weliswaar een stap in de richting van differentiatie, maar deze doet nog steeds onvoldoende recht aan de grote verschillen tussen patiënten. Mogelijk kan elk stadium nader worden beschreven door bepaalde kenmerken die de risico's beïnvloeden en de behandeling richting geven. Dat wordt profilering genoemd. Een combinatie van stadium en profiel is een verfijnde manier om de ontwikkeling en toestand van een patiënt te beschrijven.

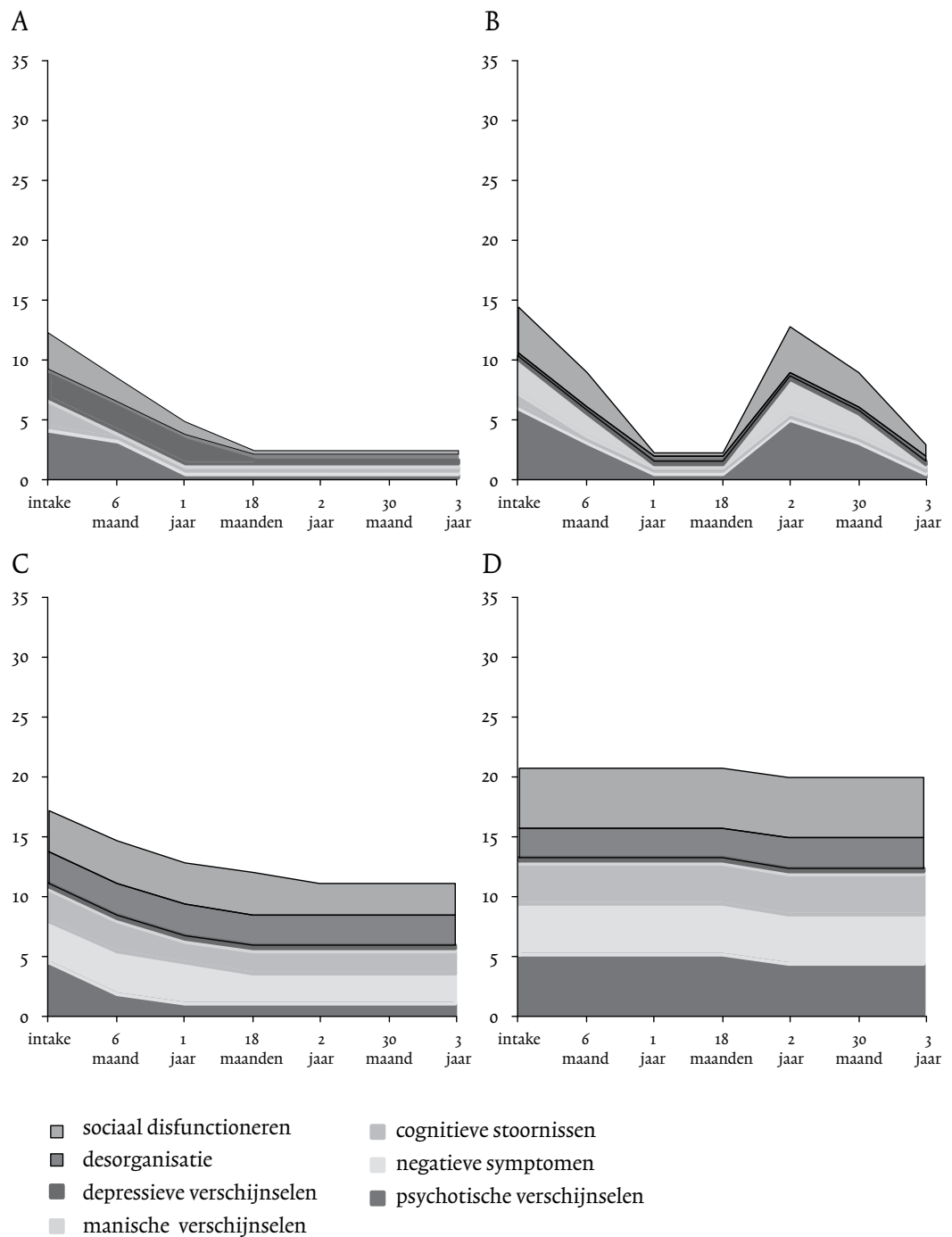
HOE VERDER MET STADIA EN PROFIEL?

Van Os en Kapur (2009) hebben een voorstel gedaan voor verschillende dimensies van psychotische stoornissen. Wij stellen voor het tijdsafhankelijke beloop van deze dimensies weer te geven in een grafiek (zie figuur 1). Deze weergave lijkt ons in de eerste plaats geschikt voor patiënten die behandeling nodig hebben.

Per 6 maanden kan variatie in ernst (intensiteit, beperking en zorgbehoefte) van positieve, negatieve, depressieve en manische symptomen, desorganisatie en cognitieve functiestoornissen én het sociaal functioneren worden vastgelegd. Langs de y-as wordt de ernst van verschijnselen aangegeven door de hoogte van de betreffende dimensie. (De bij elkaar 'opgetelde' ernstscore van de verschillende dimensies geeft een totaalscore langs de y-as, bijvoorbeeld in figuur 1a en 1d op het moment van eerste beoordeling een totaalscore van 12 respectievelijk 25.) Langs de x-as zou behandeling kunnen worden weergegeven (bijvoorbeeld medicatie of opname).

Het voordeel van het weergeven van gegevens op deze manier is dat in één oogopslag de geschiedenis van klinisch relevante variatie zichtbaar is. Daarmee is meteen duidelijk welke verschijnselen aandacht vragen en of problemen een periodiek

FIGUUR 1 Beloop van verschillende dimensies van psychotische stoornissen in de tijd bij 4 patiënten: a: afname van klachten; b: vermindering gevolgd door recidief na 2 jaar; c: geleidelijke lichte afname symptomen; d: nauwelijks verbetering over de tijd



dan wel een persistent karakter hebben. Bovendien kan men zich een beeld vormen hoe de verschillende dimensies van psychiatrische stoornissen dynamisch (Kendler e.a. 2010) met elkaar interacteren: affectieve disfunctie kan bijvoorbeeld leiden tot verergering van de psychose (van Rossum e.a. 2011), hallucinaties kunnen leiden tot secundaire waanvorming (Smeets e.a. 2010), en negatieve symptomen kunnen leiden tot positieve symptomen (Dominguez e.a. 2010).

De aard, intensiteit en duur van de therapeutische interventie verschillen per belooppatroon. Overigens hebben we geen betrouwbare voorspelers van het beloop op basis van de begintoestand.

Binnen de stadia kunnen we prognostische factoren aanwijzen die een indicatie vormen voor bepaalde specifieke interventies. Een dergelijke profilering zou bijvoorbeeld kunnen worden gerealiseerd aan de hand van factoren zoals school- en werkprestaties, cannabisgebruik, leeftijd van ontstaan, geslacht, cognitie of geneigdheid tot het aangaan van behandeling.

CONCLUSIE

Twee belangrijke doelen van classificatie en diagnostiek in de geneeskunde omvatten de indicatiestelling voor de meest passende behandeling en het voorspellen van het beloop van de ziekte (Beekman e.a. 2012). Bij complexe ziekten is het stadium van ontwikkeling van de ziekte waarschijnlijk in hoge mate bepalend voor de prognose en voor het antwoord op de vraag welke behandeling effectief kan zijn.

Een indeling in stadia van psychotische aandoeningen biedt mogelijkheden voor gedifferentieerde behandelprotocollen en doet recht aan het dynamische karakter van de ontogenese van alle psychiatrische stoornissen (Kendler e.a. 2010). Een eenvoudig systeem zoals voorgesteld door McGorry lijkt vooralsnog bruikbaar in onderzoek en klinische praktijk. Wij pleiten voor een verdere verfijning: een grafiek waarin de geschiedenis van klinisch relevante variatie in een oogopslag zichtbaar is.

Toekomstig onderzoek dient de relatie tussen biologische ontregelingen in interactie met omgevingsinvloeden verder bloot te leggen. Betere kennis van etiologie en pathofysiologie zal de ordening van psychiatrische stoornissen veranderen. De relevantie van de zoektocht naar voorstadia van aandoeningen is enerzijds om de gemeenschappelijke pathofysiologische wortels te onderkennen en anderzijds om de mechanismen van differentiele ontwikkeling op te helderen. Verder is onderzoek nodig naar additionele kenmerken die voorspelling van het beloop verbeteren en naar interventies per stadium en profiel die een ontwikkeling in ongunstige richting tegengaan.

Het is minder verstandig om voorstadia nu al op te nemen in de DSM-5, aangezien voorstadia van aandoeningen onvoldoende specifiek zijn en aangezien het vaststellen van een hoog-risicoclassificatie potentieel schadelijke neveneffecten heeft.

NOOT

¹ Namens de onderzoeksgroep van 'Genetic Risk en Outcome of Psychosis' (GROUP)

LITERATUUR

- Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, e.a. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J of Psychiatry* 2011; 168: 800-5.
- Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, e.a. Long-Chain (omega)-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 146-54.
- Beekman ATF, van Os J, van Marle HJC, van Harten PN. Stagering en profilering van psychiatrische stoornissen *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 915-20.
- Cougnard A, Marcelis M, Myin-Germeys I, de Graaf R, Vollebergh W, Krabbendam L, e.a. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychol Med* 2007; 37: 513-27.
- Craig TK, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, e.a. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004 6; 329: 1067.

- Dominguez MD, Wichers M, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull* 2011; 37: 84-93.
- Dominguez MD, Saka MC, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1075-82.
- Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen HU, Werbeloff N, Weiser M, e.a. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* 2012; 1-15.
- Kendler KS, Zachar P, Craver C. What kinds of things are psychiatric disorders? *Psychol Med* 2010; 1-8.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 975-83.
- McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 859-60.
- McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 486-97.
- Os J van, Linscott R, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009; 39: 179-95.
- Os J van, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635-45.
- Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 947-57.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1785-804.
- Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen TØ, e.a. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005; 331: 602.
- Raballo A, Laroí F. Clinical staging: a new scenario for the treatment of psychosis. *Lancet* 2009; 374: 365-7.
- Rietdijk J, Dragt S, Klaassen R, Ising H, Nieman D, Wunderink L, e.a. A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an at risk mental state for psychosis: the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials* 2010; 11: 30.
- Rossum I van, Dominguez MD, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Affective dysregulation and reality distortion: a 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophr Bull* 2011; 37: 561-71.
- Smeets F, Lataster T, Dominguez MD, Hommes J, Lieb R, Wittchen HU, e.a. Evidence that onset of psychosis in the population reflects early hallucinatory experiences that through environmental risks and affective dysregulation become complicated by delusions. *Schizophr Bull* 2012; 38: 531-42.
- Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Becker H, de Haan L, Dingemans PM, e.a. Disability in people clinically at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 278-84.
- Werbeloff N, Drukker M, Dohrenwend BP, Levav I, Yoffe R, van Os J, e.a. Self-reported attenuated psychotic symptoms as forerunners of severe mental disorders later in life. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 10.
- Wigman JT, van Winkel R, Raaijmakers QA, Ormel J, Verhulst FC, Reijneveld SA, e.a. Evidence for a persistent, environment-dependent and deteriorating subtype of subclinical psychotic experiences: a 6-year longitudinal general population study. *Psychol Med* 2011; 41: 2317-29.

AUTEURS

LIEUWE DE HAAN, hoogleraar Psychotische Stoornissen, afd. Psychiatrie, zorglijn Vroege Psychose, AMC, Amsterdam.

RIANNE KLAASSEN, kinder- en jeugdpsychiater, Rivierduinen, Leiden.

NICO VAN BEVEREN, psychiater en opleider Delta Psychiatrisch Centrum, Erasmus MC, Rotterdam.

LEX WUNDERINK, A-opleider psychiatrie en hoofd afd. Wetenschappelijk Onderzoek en Opleidingen, GGZ Friesland, Leeuwarden.

BART P.F. RUTTEN, Department of Psychiatry and Neuropsychology - School of Mental Health and Neuroscience, Maastricht UMC.

JIM VAN OS, afd. Psychiatrie en Neuropsychologie, EURON, Universiteit Maastricht.

Correspondentieadres: prof. dr. Lieuwe de Haan, afd. Psychiatrie, Vroege Psychose, AMC, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam.

E-mail: l.dehaan@amc.uva.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-5-2012.

SUMMARY

Psychotic disorders: the need for staging – L. de Haan, R. Klaassen, N. van Beveren, L. Wunderink, B.P.F. Rutten, J. van Os –

BACKGROUND In psychotic disorders it is the stage of development of the disease which mainly determines the prognosis and the effectiveness of treatment.

AIM To describe and to refine the current staging and profiling of psychotic disorders and to propose a way in which to describe the course of dimensions of psychoses.

METHOD We searched the literature for articles relating to the staging of psychotic disorders.

RESULTS McGorry *e.a.* developed a simple classification into stages which is currently applicable to research and clinical practice. We propose a further refinement in the form of a graph from which one can see in a glance the history of clinically relevant variation.

CONCLUSION Research into the prodromal stages of diseases is needed in order to elucidate the pathophysiological mechanisms that the stages have in common and to reveal the pathways of differential development.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 927-933]

KEY WORDS early detection, profiling, psychotic disorders, staging