

# Psychose: symptomen en stoornissen onderscheiden bij kinderen en adolescenten

J.A. VORSTMAN, E.J. BREETVELT, M.H. HILLEGERS, F.E. SCHEEPERS

- ACHTERGROND** Tijdens de normale ontwikkeling kunnen symptomen voorkomen die kenmerkend zijn voor een (verhoogd risico op een) psychotische stoornis. Het volgen van kinderen met een verhoogd risico op psychotische stoornissen kan inzichten genereren om een beter onderscheid te maken tussen voorbijgaande ontwikkelingsfenomenen en psychiatrische stoornissen.
- DOEL** De huidige kennis weergeven betreffende psychotische symptomen en stoornissen in de context van de ontwikkeling en bespreken van het belang van onderzoek in subpopulaties van kinderen met een verhoogd risico op het ontstaan van een psychotische stoornis.
- METHODE** Een epidemiologische en klinische beschrijving van psychose op de kinderleeftijd en een weergave van recent Nederlands en internationaal onderzoek bij kinderen met een verhoogd risico op psychose.
- RESULTATEN** Voorlopige resultaten laten zien dat deze kinderen niet enkel risico lopen op een psychotische stoornis, maar ook op een breed scala andere psychiatrische stoornissen. De grootte van het risico is afhankelijk van de aard van de betrokken risicofactoren.
- CONCLUSIE** Er is meer onderzoek nodig om de ontwikkeling van kinderen met een verhoogd risico op psychotische stoornissen te volgen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 928-932

**TREFWOORDEN** kinderen en jongeren, psychose, symptomen



In overeenstemming met eerdere uitgaves heeft ook de recentste editie van de DSM, de DSM-5, geen aparte classificatie voor psychotische stoornissen op de kinderleeftijd, waarmee impliciet voldoende continuïteit wordt verondersteld in de klinische presentatie van psychose bij volwassenen en kinderen. Echter, bij het beoordelen van psychotische symptomen op de kinderleeftijd is de context van ontwikkeling essentieel. In dit artikel gaan wij dieper in op de betekenis van psychotische symptomen bij kinderen en adolescenten afhankelijk van hun leeftijd, ontwikkelingsfase en risicoprofiel. Hierbij bespreken we de recente bevindingen van onderzoek in de verschillende risicopopulaties.

## Betekenis van psychotische symptomen

Vormen psychotische symptomen bij kinderen en jongeren een voorbijgaand ontwikkelingsfenomeen of wijzen ze op een zich ontwikkelende stoornis? Onderzoek laat zien dat psychotische kenmerken in de normale populatie voorkomen zonder dat er sprake is van een psychiatrische stoornis. In een Nederlands onderzoek werd gevonden dat het horen van stemmen voorkomt bij ongeveer 9% van de kinderen in de leeftijd van 7 of 8 jaar (Bartels-Velthuis e.a. 2010). Uit een recente meta-analyse kwam naar voren dat psychotische kenmerken zowel bij kinderen (leeftijd 9 tot 12 jaar) als bij adolescenten (13 tot 18 jaar) frequent voorkomen, met een mediane prevalentie van 7,5-17% (Kelleher e.a. 2012).

Hoewel vroeg aanwezige psychotische kenmerken bij een meerderheid van de kinderen vanzelf verdwijnen, markeren ze bij een deel van de kinderen een verhoogd risico op (latere) psychiatrische stoornissen.

Van de 7- en 8-jarige kinderen die stemmen rapporteren, zegt ongeveer 15% er last van te ondervinden (Bartels-Velthuis e.a. 2010). Na 5 jaar zijn bij de meerderheid van deze kinderen deze klachten verdwenen; bij 24% gaan ze echter niet vanzelf over (Bartels-Velthuis e.a. 2011). Het risico op een psychotische stoornis bij kinderen die op de leeftijd van 11 jaar stemmen horen, is 5 tot 16 keer verhoogd, afhankelijk van aantal en de ernst van de symptomen (Poulton e.a. 2000). Het belang ligt echter niet alleen in de mogelijke transitie naar een psychotische stoornis: uit verschillende studies wordt duidelijk dat de aanwezigheid van vroege subklinische psychotische symptomen geassocieerd is met een breed spectrum van psychiatrische stoornissen en verminderd cognitief en algemeen functioneren (de Leede-Smith & Barkus 2013; de Wit e.a. 2014). Met name het persisteren van subklinische psychotische symptomen over langere tijd lijkt het risico op psychiatrische stoornissen later in de ontwikkeling te verhogen (Downs e.a. 2013; Dominguez e.a. 2011; Wigman e.a. 2011).

### Psychotische stoornis op de kinderleeftijd

In een recent bevolkingsonderzoek in Denemarken was de prevalentie van psychotische symptomen bij kinderen in de leeftijd van 11-12 jaar ongeveer 11%. In deze subgroep was bij 1,7% sprake van een psychotische stoornis (Jepesen e.a. 2014). Berekend over de gehele steekproef van deze studie was de prevalentie van een psychotische stoornis ongeveer 1,8/1000. De diagnose schizofrenie op de kinderleeftijd is nog zeldzamer, met een geschatte prevalentie van 1/10.000 (Remschmidt & Theisen 2005). Deze wordt gedefinieerd door een aanvang van de psychotische stoornis voor het 13de levensjaar. Dit ziektebeeld heeft dezelfde diagnostische criteria als schizofrenie met als enige toevoeging dat in het perspectief van de ontwikkeling het B-criterium (achteruitgang in functioneren) ook vervuld wordt als het verwachte niveau van functioneren niet wordt bereikt. Gezien de zeldzaamheid en de ernst van de diagnose is in alle gevallen van een psychotische stoornis op kinderleeftijd verwijzing naar een tertiair specialistisch centrum aangewezen. Dit is ook nodig omdat, veelal in nauwe samenwerking met de kinderarts en kinderneuroloog, mogelijke somatische oorzaken, zoals auto-immuunstoornissen, moeten worden uitgesloten.

Psychotische symptomen op jonge leeftijd kunnen voorkomen binnen de normale ontwikkeling, maar ook in de context van andere psychiatrische stoornissen of gerelateerd aan spanning of gezinsproblemen. In de genoemde Deense populatiestudie werd gevonden dat bij ongeveer

### AUTEURS

**JACOB VORSTMAN**, kinder- en jeugdpsychiater, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht.

**ELEMI BREETVELT**, kinder- en jeugdpsychiater, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht.

**MANON HILLEGERS**, kinder- en jeugdpsychiater, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht.

**FLOOR SCHEEPERS**, kinder- en jeugdpsychiater, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht.

### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. J.A. Vorstman, afd. Psychiatrie, Hersencentrum, UMC Utrecht, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.

E-mail: J.A.S.Vorstman@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-6-2015.

een derde van de kinderen (11-12 jaar) met psychotische symptomen een niet-psychotische stoornis volgens de DSM-criteria gediagnosticeerd kon worden; bij ongeveer een kwart ging het om een angst- of stemmingsstoornis (inclusief obsessieve-compulsieve stoornis; OCS), bij 11% om een ontwikkelingsstoornis of gedragsstoornis (ADHD, autismespectrumstoornis (AS), oppositionele-opstandige stoornis (ODD) of een ticstoornis). Deze bevindingen ondersteunen nog eens dat psychotische symptomen op jonge leeftijd niet enkel beschouwd moeten worden als een mogelijke voorspeller van latere psychiatrische stoornissen, maar ook als een signaal van mogelijke actuele psychiatrische problematiek.

### Hoogrisicogroepen

Vooraf kinderen ouder dan 10 jaar met subklinische psychotische symptomen, maar ook kinderen die behoren tot een hoogrisicogroep op basis van familiale belasting of een genetische afwijking hebben een verhoogd risico op een psychotische ontwikkeling. Kinderen met een eerste-grads familielid met schizofrenie of een bipolaire stoornis hebben respectievelijk een tien keer (Gottesman & Shields 1967) en acht keer (Craddock & Sklar 2013) zo groot risico om deze ziektes zelf te krijgen. Met de ontwikkeling van genetische onderzoeksmethoden met hogere resolutie wordt in de afgelopen jaren een groeiende lijst met genetische afwijkingen gevonden, in het bijzonder *copy number variants* (CNV's), die bij de drager leiden tot een sterk verhoogd risico op schizofrenie. Deze betreffen o.a. del1q21.1, del3q29, del15q11.2, del17q12 en dup15q11-13, dup15q13.3, dup16p11.2 en dup16p13.1 (Rees e.a. 2014).

Deze CNV's zijn stuk voor stuk vrij zeldzaam, zodat ze gezamenlijk slechts een zeer klein deel van de kwetsbaarheid voor schizofrenie in de bevolking verklaren. Echter, op individueel niveau is hun impact relatief groot (Rees e.a. 2014).

### Wetenschappelijk onderzoek in hoogrisicogroepen

In de populatie is het a-priorisrisico op het ontstaan van schizofrenie ongeveer 1% en dat op een psychotische stoornis (inclusief schizofrenie) ongeveer 3% (van Os e.a. 2009). Deze relatief lage prevalentie bemoeilijkt het uitvoeren van prospectief longitudinaal onderzoek. Een focus op genoemde hoogrisicogroepen ligt daarom voor de hand.

Zo wordt in het UMCU Hersencentrum onderzoek verricht naar een groep kinderen met een eerstegraads familielid met een bipolaire stoornis of schizofrenie.

The Dutch Bipolar Offspring Study is een prospectieve studie die de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen bij 140 kinderen van een ouder met een bipolaire stoornis gedurende 12 jaar in kaart heeft gebracht. Op een gemiddelde leeftijd van 28 jaar heeft 72% ooit in het leven een as I-diagnose volgens DSM-IV, 54% een stemmingsstoornis en 13% een bipolaire stoornis (Mesman e.a. 2013).

Sinds 2012 is er een nieuw cohortonderzoek naar kinderen met een familiair hoog risico opgezet. In deze BRIDGE-studie (van Brain Imaging Development & Genetics) wordt de (brein)ontwikkeling van kinderen (8-18 jaar) van een ouder met schizofrenie of bipolaire stoornis vergeleken met die van kinderen zonder familiere belasting. Uit de eerste resultaten blijkt dat kinderen met een ouder met schizofrenie meer en ernstiger psychiatrische stoornissen laten zien en tevens vaker psychotische symptomen vertonen.

De Dutch Prediction of Psychosis Study uitgevoerd door het AMC Amsterdam en het UMC Utrecht volgde jongeren met een verhoogd risico op psychotische stoornis vanwege familiale belasting of de aanwezigheid van subklinische psychotische klachten. Na 2 jaar bleek bij ongeveer 16% sprake te zijn van een psychotische stoornis (Ziermans e.a. 2011). Een follow-upstudie 6 jaar na de eerste meting liet zien dat ernstigere subklinische psychotische symptomen en een lagere intelligentie bij de eerste meting voorspellend waren voor de ontwikkeling van een psychotische stoornis (Ziermans e.a. 2014).

Sinds enkele jaren loopt er onderzoek in het UMC Utrecht bij volwassenen en sinds kort ook bij kinderen die stemmen horen, met of zonder diagnose van een psychotische stoornis. Voorlopige resultaten laten zien dat na zorgvuldige diagnostiek ongeveer 19% van deze kinderen een aan autisme verwante stoornis had, 19% een angststoornis, 17% ADHD, 13% een stemmingsstoornis, 13% disfunctio-

nele persoonlijkheidskenmerken, 6% OCS en slechts 6% een echte psychose, dat wil zeggen: een gestoorde realiteits-toetsing. Sommige kinderen hadden meer dan 1 diagnose, waardoor het totale percentage hoger dan 100% uitkomt. Van de eerder genoemde specifieke genetische afwijkingen die gepaard gaan met een verhoogd risico op psychotische stoornissen is de bekendste de 22q11.2-deletie (22q11DS). Deze leidt bij ongeveer 25% van de dragers tot de ontwikkeling van schizofrenie of aanverwante psychotische stoornissen in de late adolescentie of vroege volwassenheid (Murphy e.a. 1999). Sinds 2000 bestaat er in het UMC Utrecht Hersencentrum in samenwerking met het Wilhelmina Kinderziekenhuis een multidisciplinair spreekuur voor kinderen en jongeren met deze genetische stoornis waarbij klinische zorg en wetenschappelijk onderzoek zoveel mogelijk geïntegreerd worden. Eén van de belangrijkste bevindingen is een vroege cognitieve achteruitgang in de groep jongeren met 22q11DS die een psychose krijgen. Deze regressie treft vooral het verbale IQ en is al meetbaar vanaf de leeftijd van 11 jaar, dus vele jaren voor de eerste manifestatie van psychotische klachten (gemiddeld rond het 18de jaar) (Vorstman e.a. 2015).

Om een normale hersenontwikkeling van kinderen te kunnen vergelijken met de hersenontwikkeling van kinderen bij wie later sprake is van psychiatrische stoornissen en in het bijzonder een psychotische stoornis is dit jaar een groot cohortonderzoek met kinderen van start gegaan in de regio Utrecht in samenwerking met de Universiteit van Utrecht. In dit cohort zullen wij de komende 10 jaar omgevingsfactoren in kaart brengen, genetische data verzamelen en (functioneel) hersenonderzoek doen, zoals MRI, EEG en (neuro)psychologisch onderzoek. Naast gezonde kinderen zonder psychiatrische stoornissen of risicofactoren daarvoor worden ook kinderen geworven met een verhoogd risico door bijvoorbeeld vroeggeboorte. Resultaten van dit onderzoek zullen mogelijk meer inzicht geven in specifieke afwijkende ontwikkeltrajecten bij kinderen die leiden tot psychiatrische stoornissen.

### Conclusie

Psychotische symptomen komen voor op de kinderleeftijd en kunnen een voorbijgaand ontwikkelingsfenomeen zijn dat geen behandeling behoeft. Zowel de ernst (intensiteit, frequentie en interferentie met functioneren) en het persisteren over langere tijd zijn signalen dat deze symptomen een voorloper kunnen zijn van een psychotische stoornis. Dit patroon is echter niet alleen voorspellend voor psychose; de groep van kinderen met persistentere psychotische klachten heeft een verhoogd risico op een breed scala aan (niet-psychotische) psychiatrische stoornissen. Behoudens kinderen met vroege (subklinische) psychotische klachten zijn er in de bevolking ook populaties die om

andere redenen een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van psychose en daardoor laagdrempelig begeleid dienen te worden door een kinderpsychiater (onder andere kinderen met een eerstegraads familielid met een bipolaire of psychotische stoornis en kinderen met specifieke genetische stoornissen). Een psychotische stoornis komt ook voor op de kinderleeftijd, zij het zeldzaam. In deze gevallen is verwijzing naar een tertiair kinderpsychiatrisch centrum aan te bevelen.

Het vroeg identificeren van kinderen en adolescenten met psychotische symptomen is de eerste stap in het proces van preventieve interventie. Vervolgens zijn leefstijladviezen, psycho-educatie en het versterken van een adequate

coping, naast het behandelen van de eerste lichte klachten, belangrijke effectieve middelen om de prognose van deze kwetsbare kinderen te verbeteren.

✍ Dr. Vorstman ontving grants van NARSAD, NIMH en Dynamics of Youth stimuleringsgelden voor onafhankelijk onderzoek. Dr. Hillegers ontving grants van NARSAD voor onafhankelijk onderzoek, en grants van Benecke, van Dynamics of Youth stimuleringsgelden, en persoonlijk honorarium als lid van de werkgroep Richtlijn Bipolaire stoornissen van de NVvP, tijdens het schrijven van dit artikel.

## LITERATUUR

- Bartels-Velthuis AA, Jenner JA, van de Willige G, van Os J, Wiersma D. Prevalence and correlates of auditory vocal hallucinations in middle childhood. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 41-6.
- Bartels-Velthuis AA, van de Willige G, Jenner JA, van Os J, Wiersma D. Course of auditory vocal hallucinations in childhood: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 296-302.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381: 1654-62.
- 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.
- Downs JM, Cullen AE, Barragan M, Laurens KR. Persisting psychotic-like experiences are associated with both externalising and internalising psychopathology in a longitudinal general population child cohort. *Schizophr Res* 2013; 144: 99-104.
- Gottesman, II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 58: 199-205.
- Jeppesen P, Clemmensen L, Munkholm A, e.a. Psychotic experiences co-occur with sleep problems, negative affect and mental disorders in preadolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2014.
- Kelleher I, Connor D, Clarke MC, Devlin N, Harley M, Cannon M. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med* 2012; 42: 1857-63.
- Leede-Smith S de, Barkus E. A comprehensive review of auditory verbal hallucinations: lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 367.
- Mesman E, Nolen WA, Reichart CG, Wals M, Hillegers MH. The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 542-9.
- Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 940-5.
- Os J van, Linscott RJ, 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.
- Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1053-8.
- Rees E, Walters JT, Georgieva L, e.a. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 108-14.
- Remschmidt H, Theisen FM. Schizophrenia and related disorders in children and adolescents. *J Neural Transm Suppl.* 2005; 69: 121-41.
- Vorstman JA, Breetvelt EJ, Duijff SN, e.a. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA* 2015.
- Wigman JT, van Winkel R, Raaijmakers QA, 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.
- de Wit S, Schothorst PF, Oranje B, Ziermans TB, Durston S, Kahn RS. Adolescents at ultra-high risk for psychosis: long-term outcome of individuals who recover from their at-risk state. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 865-73.
- Ziermans TB, Schothorst PF, Sprong M, van Engeland H. Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2011; 126: 58-64.
- Ziermans T, de Wit S, Schothorst P, e.a. Neurocognitive and clinical predictors of long-term outcome in adolescents at ultra-high risk for psychosis: a 6-year follow-up. *PLoS one* 2014; 9: e93994.

## SUMMARY

# Psychosis: recognising the symptoms and disorders in children and adolescents

J.A. VORSTMAN, E.J. BREETVELT, M.H. HILLEGERS, F.E. SCHEEPERS

- BACKGROUND** Psychotic symptoms can occur during normal development, but they can also indicate the presence of or an increased risk of a psychotic disorder. By studying children who are at risk of developing a psychotic disorder we can obtain information that will help to distinguish more accurately between developmental phenomena and psychopathology.
- AIM** To present the current state of our knowledge about the development of psychotic symptoms and psychotic disorders and to discuss the importance of continuing research into subpopulations of children who are at risk of developing a psychotic disorder.
- METHOD** We give an epidemiological and clinical description of psychosis in childhood and we report on recent Dutch and international studies about children with an increased risk of developing psychotic disorders.
- RESULTS** Results so far indicate that these children tend to have an increased risk of developing not only psychotic disorders but also a wide range of psychopathological conditions in later life. The degree of risk depends on the nature and number of risk factors involved.
- CONCLUSION** More research is needed to follow the development of children with an increased risk of psychotic disorders.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 928-932

**KEY WORDS** children and adolescents, psychotic disorder, symptoms