

## Wanneer heeft detectie van hoogrisicofactoren voor een eerste psychose zin?

M.C. KLAASSEN, D.H. NIEMAN, H.E. BECKER, D.H. LINSZEN

**ACHTERGROND** Vroege herkenning en behandeling van schizofrenie en verwante psychiatrische stoornissen leidt tot minder ernstige symptomen en een verbeterde prognose. Vanwege de lage incidentie van schizofrenie is screening in de algemene bevolking niet zinvol. De vraag rijst of het screenen van genetisch belaste individuen (hoogrisicogroep) en selecte groepen individuen in de tweede lijn (ultrahoogrisicogroep) wel zinvol is.

**DOEL** Een overzicht geven van de hoog- en ultrahoogrisicofactoren voor een eerste psychose en het bespreken van de zin van screening van genetisch kwetsbare mensen.

**METHODE** Literatuuronderzoek betreffende de periode van 1995 tot juni 2004 met als zoekwoorden 'prodrome', 'high risk' en 'ultra high risk', in combinatie met 'psychosis' en 'schizophrenia'.

**RESULTATEN** Risicofactoren bij de genetisch kwetsbare groep blijken: voorbijgaande psychotische klachten als kind, schizotypie, angst, gedragsproblemen in de adolescentie, instabiele omgevingsfactoren en afwijkende neurocognitieve testprofielen. In de tweede lijn is het mogelijk een selecte groep patiënten te identificeren met een ultrahoogrisicoprofiel. Van de personen die lichte psychotische klachten of kortdurende psychotische symptomen hebben of die behoren tot de groep genetisch kwetsbare jongeren met een achteruitgang van functioneren, blijkt binnen 1 jaar 40% psychotisch te worden.

**CONCLUSIE** Screening van alle genetisch kwetsbare mensen heeft geen behandelconsequenties. Vroege herkenning in de tweede lijn is wel veelbelovend. Grotere groepen en een langere onderzoeksduur zijn aangewezen om de preventiewerking van interventies vóór de eerste psychose aan te tonen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)6, 467-476]

**TREFWOORDEN** psychose, risicofactoren, vroege diagnose

Schizofrenie en verwante psychotische stoornissen hebben de sterke neiging ernstig te zijn, ontstaan doorgaans in de adolescentie of op jongvolwassen leeftijd en zijn meestal levenslang. Zijn vroege herkenning en interventie bij elke ziekte van belang, bij schizofrenie wordt dit belang nog benadrukt door de lange ziekteduur, de aanzienlijke belasting en hoge kosten en het bestaan van een prodromale fase. Dit heeft geleid tot het ont-

wikkelen van onderzoeksprogramma's om schizofrenie in een zo'n vroeg mogelijk stadium te herkennen.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de factoren die gepaard gaan met een hoog of ultrahoog risico op een eerste psychose en van de zin van screening van genetisch kwetsbare mensen. Buiten beschouwing blijven de genetische risicofactoren in de vorm van recent gevonden kandi-

daat-genen (Harrison & Owen 2003), die in interactie met omgevingsfactoren het risico op schizofrenie vergroten.

Omgevingsfactoren die risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van schizofrenie zijn ook uit epidemiologisch onderzoek naar voren gekomen. De bekendste zijn zwangerschaps- en geboortecomplicaties (Cannon e.a. 2002), het later bereiken van mijlpalen in de ontwikkeling (Poulton e.a. 2000), een lager IQ (David e.a. 1998), cannabisgebruik (Arseneault e.a. 2004; Linszen e.a. 1994) en urbanisatie (Van Os e.a. 2003). Ook zelfgerapporteerde psychotische symptomen op kinderleeftijd blijken een risicofactor voor psychose op latere leeftijd (Poulton e.a. 2000).

Vanwege de lage incidentie van schizofrenie in de algemene bevolking blijken deze risicofactoren in het algemeen te weinig voorspellende waarde te hebben om klinisch relevante risicofactoren voor vroege herkenning op te leveren. In dit artikel richten wij ons derhalve op risicofactoren bij patiënten uit hoog- en ultrahoogrisicogroepen.

In dit artikel zal gebruikgemaakt worden van internationaal gebruikelijke afkortingen: HR (high risk) – HR-kinderen zijn kinderen met een genetische belasting die een hoger risico lopen op een psychose later; UHR (ultra high risk) – hier gaat het om patiënten in de tweede lijn die een sterk verhoogd risico hebben om binnen één jaar een psychose te krijgen.

*Onderzoek in populaties met een verhoogd risico: HR-onderzoeken* Prospectief onderzoek naar hoogrisicofactoren bij schizofrenie richt zich op kinderen van wie één of beide ouders schizofrenie hebben. Dit komt voort uit de erfelijkheidsgegevens van schizofrenie. Kinderen van 1 ouder met schizofrenie hebben 12,8% kans schizofrenie te ontwikkelen; bij 2 ouders met schizofrenie loopt dit risico op tot 46,3% (Cardno e.a. 1999). Bij dizygote tweelingen en broertjes en zusjes van patiënten is de kans op schizofrenie 15%, bij monozygote tweelingen meer dan 50% (Cannon e.a. 1998). Uit de Maudsley Twin Study blijkt de genetische bijdrage 80% te zijn, en die van omgevings-

factoren 20% (Farmer e.a. 1987).

In diverse onderzoeken zijn deze HR-kinderen gevolgd in hun ontwikkeling, waarbij gekeken is naar eventuele subtiele afwijking(en) in de pre-morbide fase. Door de uitkomsten van deze kinderen te vergelijken met die van kinderen van niet-aangedane ouders (controlegroep) is meer bekend geworden over de genetische invloed. Ook de bijdrage van omgevingsfactoren wordt verduidelijkt door de HR-kinderen die uiteindelijk psychotisch worden te vergelijken met hen die dat niet worden.

*Onderzoek in populaties met een sterk verhoogd risico: UHR-onderzoeken* Met het verschijnen van de baanbrekende Northwick Park Study (Johnstone e.a. 1986) kwam meer aandacht voor de duur van een onbehandelde psychose. Uit een later onderzoek bleek een lange dergelijke duur zowel een voorspeller van vertraagd herstel als van een slechtere uitkomst van schizofrenie (Loebel e.a. 1992). Deze resultaten hebben geleid tot een intensieve speurtocht naar personen met een onbehandelde psychose. Hierdoor kwam niet alleen een groep jongeren in beeld met een zeer recent ontstane psychose, maar ook een groep jongeren met symptomen waaruit bleek dat ze in een overgangsfase naar een psychose verkeerden. Deze overgangsfase, onderwerp van veel retrospectief onderzoek, wordt de prodromale fase genoemd. De prodromale fase, voorafgaand aan een eerste psychose, varieert in duur; bij de meeste patiënten duurt deze meer dan een jaar (Loebel 1992).

Door deze bevinding van het belang van een zo kort mogelijke duur van de onbehandelde psychose voor het beloop van de psychose, en de ver-grote kennis over de prodromale fase is een nieuwe groep mensen in beeld gebracht. Deze groep bestaat uit hulpzoekende jongeren met symptomen of duidelijk verminderd functioneren bij wie het de vraag is of er sprake is van een zich ontwikkelende psychose. Deze jongeren bevinden zich in de zogenaamde sterk verhoogde risicofase, de 'ultra high risk fase' (McGlashan 1996; McGlashan & Jo-

hannessen 1996; Yung e.a. 1996).

In de Early Prevention of Psychosis Clinic (EPPIC) in Melbourne is door de psychiaters Yung en McGorry hiervoor een aparte onderzoeksafdeling opgezet: PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation). Zij hebben de volgende criteria ontwikkeld op basis waarvan deze UHR-jongeren onderscheiden kunnen worden: (1) geringe positieve symptomen ('attenuated positive symptoms'). Het verschil met 'gewone' psychotische symptomen is de intensiteit waarmee ze voorkomen. Hiertoe behoren: ongewone gedachte-inhoud, lichte achterdocht, grootheidsideeën, perceptuele veranderingen, desorganisatie van praten; (2) kortdurende en beperkte tussentijds optredende psychotische symptomen (BLIPS, brief limited intermittent psychotic symptoms). Dit zijn psychotische symptomen die korter dan een week duren en spontaan herstellen, of symptomen met psychotische intensiteit die heel weinig frequent voorkomen; (3) familiale belasting (eerstegraads familielid met psychose of schizotypische trekken) gecombineerd met een daling van de score van de *Global Assessment of Functioning* (GAF) met 30%.

De twee eerste criteria kenmerken zich door de aanwezigheid van symptomatologie: state-risicofactoren, het laatste criterium kenmerkt zich door een combinatie van state- en trait-kenmerken.

Op dit moment lopen er naast PACE diverse onderzoeksprojecten die gebruikmaken van grofweg dezelfde indeling. Deze projecten en de tot nu toe verkregen resultaten worden in 'Resultaten' verder besproken.

## METHODE

Relevante publicaties uit de periode 1995 tot juni 2004 werden gezocht met behulp van PubMed met combinaties van de volgende trefwoorden: 'prodrome', 'high risk' en 'ultra high risk', elk gecombineerd met 'psychosis' en 'schizophrenia'.

Hieruit resulteerden 345 artikelen waarvan 71 overzichtsartikelen. Vervolgens zijn alleen artikelen met als onderwerp 'een (sterk) verhoogd ri-

sico op een eerste psychose' meegenomen. Uit de overgebleven artikelen zijn de onderzoeken gebruikt die minimaal 29 patiënten, een controlegroep en een follow-up op volwassen leeftijd hadden. Hierop is 1 uitzondering gemaakt, voor de New York HR Infant Study (Fish 1987), een voorloperonderzoek met een sterke onderzoeksopzet, dat echter slechts 12 patiënten beschrijft.

Uit de UHR-onderzoeken zijn de resultaten weergegeven van onderzoekscentra die gebruikmaken van de best gevalideerde vragenlijsten (*Structured Interview for Prodromal Syndromes/Scale of Prodromal Symptoms*, *Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*, *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*).

Tevens werd gebruikgemaakt van sleutelpublicaties van vóór 1995 (Fish e.a. 1992; Johnstone e.a. 1986; Loebel e.a. 1992) en van een boek van Yung e.a. (2004).

## RESULTATEN

**HR-onderzoeken** In tabel 1 worden de belangrijkste onderzoeken uit deze groep en hun resultaten weergegeven. HR-kinderen blijken op alle leeftijden meer ontwikkelingsproblemen te vertonen dan kinderen in controlegroepen.

De New York Infant Study was het eerste onderzoek (start 1952) met een longitudinale follow-up opzet (Fish e.a. 1992). Er werd uitgegaan van de 'pandysmaturatiehypothese': datgene wat overgeerfd wordt van ouder(s) met schizofrenie op kinderen is een neuro-integratief defect. Hiermee wordt een voorbijgaande motorische achterstand in ontwikkeling bedoeld en een abnormaal profiel van functioneren. Pandysmaturatie zou de ontwikkeling van schizofrenie op een later tijdstip voorspellen. Van de 12 kinderen met een moeder met schizofrenie bleken er 7 te voldoen aan pandysmaturatie tegenover 1 uit de controlegroep ( $n = 12$ ). Alle 7 patiënten uit de HR-groep ontwikkelden later schizofrenie of een cluster-A-persoonlijkheidsstoornis. De sterke onderzoeksopzet maakte dat er in later onderzoeken op kon worden voortgeborduurd.

TABEL 1 Onderzoeken naar hoogrisicofactoren voor schizofrenie bij kinderen met een hoog risico door genetische belasting, met een follow-up in de volwassenheid					
Onderzoek	Beginjaar en plaats	Inclusiecriteria	Aantal patiënten	Meetmoment/follow-up (leeftijd)	Afwijkingen bij HR-kinderen die later schizofrenie ontwikkelden
New York Infant Study (Fish e.a. 1992)	New York 1952	moeder DSM-I-diagnose schizofrenie	HR = 12 C = 12	0, 9-10, 15-16, 18-19, 20-21, 27-34 jaar	7 HR-kinderen werden later gediagnosticeerd met schizofrenie of cluster-A-persoonlijkheidsstoornissen Allen hadden voorheen pandysmatuuratie
Copenhagen HR Study (Cannon 1994; Carter e.a. 1999; Mednick e.a. 1981; Parnas 1982)	Denemarken 1962	moeder schizofrenie	HR = 207 C = 104	10-20, 15-25, 20-30, 28-38, 34-48 jaar	17 patiënten ontwikkelden schizofrenie Vaker instabiliteit verzorger in vroege jaren, bv. door een opname 0-2 jaar: meer passiviteit 8-12 jaar: meer gedragsproblemen 13-19 jaar: lager IQ, minder aangepast, jongens meer gedragsproblemen, eenzaam op school, formele denkstoornissen, hogere score op MMPI-psychoticisme
Israeli HR Study (Marcus e.a. 1987; Mirsky e.a. 1995)	Israël 1964	ouder DSM-III-R-diagnose schizofrenie	HR = 50 C = 50	8-15, 14-21, 23-30, 31-40 jaar	8-12 jr: slechte concentratie, lager IQ, sociale isolatie, problemen met leeftijdsgenoten, neiging tot anhedonie, depressie, euforie, agressie en minder zelfverzekerd 13-19 jaar: meer gedragsafwijkingen (angstig, agressief), slechtere relatie met leeftijdsgenoten
Jerusalem Infant Development Study (Marcus e.a. 1981, 1993)	Israël 1973	ouder DSM-III-diagnose schizofrenie	HR = 29 C = 27	0, 3, 14 dagen 4, 8, 12 maanden 7-14, 14-21 jaar	Eerste jaren afwijkende psychomotorische ontwikkeling, op alle leeftijden meer gedragsproblemen
New York HR Study (Erlenmeyer-Kimling e.a. 2000, 1997; Cornblatt, 1987, 1992).	New York 1977	ouder schizofrenie of schizoaffectieve stoornis	HRsch = 46 HRaff = 39 C = 65	6 onderzoeken in de eerste 9 jaar, laatste assessment 30 jaar	Problemen met aandacht vasthouden, slechter verbaal geheugen, afwijkende grove motoriek, gedragsproblemen, afwijkende CPT-uitslag op 12de jaar, hogere score op MMPI-psychoticisme
Edinburgh HR Study (Hodges e.a. 1999; Johnstone e.a. 2000, 2005; Lawrie e.a. 1999)	Schotland 1994	Minimaal 2 eerste- of tweedegraads familieleden met DSM-III-diagnose schizofrenie	HR = 163 C = 36	16-25 jaar, follow-up bij 18 maanden, elke 5 jaar	20 patiënten ontwikkelden schizofrenie, van hen hadden 11 psychotische ervaringen gehad, 50% van de patiënten met een hoge schizotypiescore ontwikkelden schizofrenie

Deze tabel is totstandgekomen met behulp van gegevens uit Niemi e.a. 2003 en Johnstone e.a. 2005  
C = controlegroep; CPT = Continuous Performance Test; HR= high risk; sch = schizofrenie; aff = schizoaffectieve stoornis; MMPI = Minnesota Multiphasic Personality Inventory

In de *Copenhagen HR Study* (Carter e.a. 1999) deden 207 HR-kinderen mee en was er een lange follow-up. Uit dit onderzoek blijkt, net als uit het Israëlische HR-onderzoek (Mirsky e.a. 1995), dat instabiliteit in de vroege omgeving van het kind (slechte relatie met ouders, opname, opgroeien in kibboets) vaker leidt tot schizofrenie in vergelijking met kinderen die opgroeien in een gunstiger opvoedingsklimaat. Eveneens uit deze beide onderzoeken komen de volgende emotionele problemen op kinderleeftijd naar voren als voorspellende factoren voor schizofrenie: onaangepast gedrag, hoog angstniveau op leeftijd van 16 jaar.

Zowel de *Copenhagen HR Study* als de *New York Infant Study* vinden hogere scores op de *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* voor psychoticisme voorspellend voor schizofrenie (Carter e.a. 1999).

Kortgeleden werden de resultaten van de *Edinburgh High Risk Study* gepubliceerd, waarbij bij 20 van de 163 HR-jongeren tussen de 16 en 24 jaar schizofrenie ontwikkelden in de 2,5 jaar na het eerste assessment. Een hoge score op de schizotypieschalen SIS (*Structured Interview for Schizotypy*) en RISC (*Rust Inventory of Schizotypical Cognitions*) verhoogde de kans op schizofrenie van 10 (genetisch risico) naar 50% (Johnstone e.a. 2005).

Het *New York High Risk Project* (NYHRP) (1971) heeft zich van meet af aan geconcentreerd op neurocognitieve en premorbide kenmerken van een naderende psychose. Men gaat hierbij uit van de hypothese dat een psychose ontstaat op een voedingsbodemp van biologische fouten in de vroege ontwikkeling waarbij mogelijk ook een genetische component aanwezig is. In de prodromale periode zou de kwetsbaarheid blijken uit neurocognitieve afwijkingen. Aandachts- en kortetermijngeheugenproblemen blijken belangrijk in het onderscheid tussen het wel of niet ontwikkelen van een psychose. Tekorten in de aandachtsfunctie blijken ook verbonden te zijn met tekorten in de ontwikkeling van sociale vaardigheden in de adolescentie (Cornblatt & Obuchowski 1999). Aandachtsstoornissen, in het bijzonder van volgehouden aandacht, zijn de meest constante afwijkende neurocognitieve maat bij HR-kinderen. (Cornblatt &

Obuchowski 1999; Erlenmeyer-Kimling e.a. 2000).

Cohortonderzoeken tonen een verband tussen een laag IQ en een verhoogd risico op schizofrenie (David e.a. 1998). Bij HR-onderzoeken zijn de uitkomsten niet eenduidig. Uit de resultaten van het *Philadelphia National Collaborative Perinatal Project* bleek dat HR-kinderen evenals hun broers en zussen op een leeftijd van 4 en 7 jaar lager scoorden dan de controlegroep. Cannon e.a. (2000) hebben naar aanleiding daarvan opgemerkt dat een lager gemiddeld IQ gekoppeld zou kunnen zijn aan de genetische variant van schizofrenie.

Uit de *New York Infant Study* en de *New York HR studies* bleek dat neurologische disfunctie op kinderleeftijd gepaard ging met latere ontwikkeling van schizofreniespectrumstoornissen. Net als wat betreft IQ blijkt dit zowel voor HR-kinderen die wel schizofrenie ontwikkelen als voor hun broers en zussen die geen schizofrenie ontwikkelen het geval te zijn. Ook hiervoor lijkt dat op basis van deze gegevens een afwijkende motorische ontwikkeling, evenals een lager IQ, geassocieerd is met een genetisch risico op schizofrenie in plaats van dat het een risicofactor is.

**UHR-onderzoeken** Tabel 2 geeft een overzicht van huidige projecten en resultaten betreffende UHR-onderzoeken.

In het project *Personal Assessment and Crisis Evaluation* (PACE) ontwikkelde 41% van de geïncludeerde patiënten (N = 49) binnen 1 jaar een psychose (Yung e.a. 2003). Dit gebeurde ondanks begeleiding met een steunend karakter, casemanagement en zo nodig een antidepressivum. Significante voorspellers voor het optreden van een psychose bleken: een lange duur van de prodromale fase, een lage GAF-score bij intake, 'afgevlakte positieve symptomen' en desorganisatie. PACE maakt voor het onderzoeken van deze patiënten gebruik van de CAARMS (*Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*), een door Yung (Yung e.a. 2004) ontwikkelde vragenlijst die systematisch symptomen en ervaringen uitvraagt, op grond waarvan patiënten ingedeeld kunnen worden in wel of geen verhoogd risico op het ontwik-

TABEL 2 Onderzoeken bij jongeren met een ultrahoog risico voor schizofrenie (patiënten in de tweede lijn met een sterk verhoogd risico op een psychose binnen één jaar)

UHR- centrum	Intakecriteria	Aantal patiënten	Aantal (%) psychotisch binnen 12 maanden
PACE (Australië) (Yung & McGorry 1996)	PACE	104	36 (34,6)
PRIME (vs) (McGlashan & Miller 2004)	PRIME	14	7 (50)
RAP (vs) (Cornblatt e.a. 2002)	CHR+	34	9 (26,5)
TOPP (Noorwegen) (Larsen 2002)	PRIME	14	6 (43)
EDIE (Manchester) (Morrison e.a. 2002)	PACE	23	5 (22)
PAS (Newcastle, Australië) (Carr e.a. 2000)	PACE	74	37 (50)
PIER (vs) (McFarlane e.a. 2002)	PRIME of BLIPS	47	11 (23,4) : BLIPS
FETZ (CER) (Duitsland) (Klosterkötter e.a. 2001)	BSABS	51	5 (9,8)*
CARE (vs, San Diego) (Cadenhead e.a.)	PRIME	25	4 (16)
EPOS (Duitsland, Engeland, Finland, Nederland)	PRIME en BSABS	250	loopt

Deze tabel is mede totstandgekomen met behulp van gegevens uit Yung e.a. 2004 en Cornblatt e.a. 2003

\* binnen 15 maanden

UHR = ultra high risk; PACE = Personal Assessment and Crisis Evaluation; PRIME = Prevention through Risk Identification, Management and Education; RAP = Recognition en Prevention Program; TOPP = early detection of pre psychose programma; EDIE = Early Identification and Intervention Evaluation; PAS = Psychological Assistance Service; PIER = Portland Identification and Early Referral; BLIPS = Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms; FETZ = FrühErkennungs- und Therapie Zentrum für Psychischen Krisen; CER = Cologne Early Recognition; CARE = Cognitive Assessment and Risk Evaluation; EPOS = European Prediction Of Psychosis Study; BSABS = Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms

kelen van een psychose. Ook patiënten met een al aanwezig psychose kunnen zo worden onderscheiden.

Op grond van de Australische resultaten zijn andere onderzoeksprojecten gestart. Zo startte in Amerika het PRIME-project (Prevention through Risk Identification, Management and Education) van McGlashan en Miller. Zij ontwikkelden (McGlashan, Miller, e.a. 2003) een eigen vragenlijst: het Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) en de bijbehorende Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). Dit interview en de bijbehorende schaal maken generous gebruik van de PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; Kay e.a. 1987) en van de CAARMS. Bij een groep van 14 UHR-patiënten bleek de kans op transitie naar een psychose 50% binnen 1 jaar (Miller, Zipursky e.a. 2003).

Binnen het project CER (Cologne Early Recognition) is ook een eigen vragenlijst ontwikkeld: de Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS). De BSABS bestaat uit een semi-gestructureerd interview. Zelf waargenomen veranderingen, ooit en in de laatste maanden, in perceptie of in cognitie, worden uitgevraagd en beoordeeld. Met de BSABS bleek de aanwezigheid van prodromale symptomen (bij 110 van de in totaal 160 geselecteerde patiënten) bij 70% een zich binnen 10 jaar ontwikkelende psychose te voorspellen. (Klosterkötter e.a. 2001). Vijftig van de 160 patiënten bleken geen prodromale symptomen te hebben. Slechts 4% uit deze groep ontwikkelde een psychose.

Het RAP (Recognition and Prevention Program) is een uitbreiding op het New York HR project. Cornblatt & Obuchowski (1999) kwamen naar aanlei-

ding van de resultaten van dit hoog-risico-onderzoek tot de volgende hypothese: aandachtstekorten, meestal in combinatie met negatieve symptomen, gaan vooraf aan de gedragsafwijkingen die horen bij een veel later optredende psychose. In plaats van zich alleen of voornamelijk te richten op het ontstaan van positieve symptomen, richtten zij zich ook op specifieke en negatieve symptomen. Het assessment van cognitieve functies, schoolvorderingen en deficiënties in sociaal functioneren en desorganisatie en/of vreemd gedrag is hun uitgangspunt (Cornblatt e.a. 2003). Bij een groep van 62 patiënten vonden zij de volgende resultaten. Van de groep patiënten ( $n = 20$ ) met alleen negatieve symptomen werd niemand binnen 1 jaar psychotisch. In de groep patiënten met lichte positieve symptomen ( $n = 19$ ) ontwikkelde 11% binnen 1 jaar een psychose, een percentage dat steeg naar 47% bij de groep ( $n = 15$ ) met ernstiger positieve symptomen. Van de patiënten met lichte of ernstiger positieve symptomen werd 26% binnen 1 jaar psychotisch.

Met deze keuze onderscheidt het New Yorkse RAP zich, net als het Keulse CER, van ander ultra-hoog-risico-onderzoek. RAP en CER meten de vroegere voorlopers van een zich ontwikkelende psychose. Zij hebben dan ook andere inclusiecriteria dan de PACE- en PRIME-onderzoeksgroepen.

Deze hoge transitiekansen binnen een jaar staan in contrast met bijvoorbeeld de resultaten van de twee Amerikaanse onderzoeken PIER (Portland Identification and Early Referral) en CARE (Cognitive Assessment and Risk Evaluation) (tabel 2), waarbij een transitiepercentage gevonden werd van respectievelijk 23,4 ( $N=47$ ) en 16 ( $N=25$ ). Bij het PIER-onderzoek moet bovendien nog opgemerkt worden dat ook transitie is meegenomen naar een psychotische episode korter dan een week, de zogenaamde BLIPS.

De Dutch Prediction Study of Psychosis (DUPS), die gestart is in 2002, maakt voor inclusie gebruik van zowel de vroege criteria voor risico (BSABS-criteria) als de latere (SIPS/SOPS). Daarnaast worden tegelijkertijd assessments uitgevoerd, na inclusie en op verschillende domeinen, zoals biologische (mid-

dels SMRI (structural MRI) en elektrofysiologie), cognities, sociaal functioneren, persoonlijkheid.

Het DUPS-project is gekoppeld aan de European Prediction Of Psychosis Study (EPOS) (Klosterkötter e.a. 2005). Vanuit 6 eerstepsychoseprogramma's uit Engeland, Duitsland, Finland en Nederland worden gegevens verzameld van jongeren met een sterk verhoogd risicoprofiel. Het EPOS-onderzoek is naturalistisch van aard: de behandeling wordt niet overgenomen, patiënten worden gedurende 1,5 jaar een aantal malen getest en gezien, en verder wordt contact met de behandelaar onderhouden en worden de gegeven therapieën, zowel psychotherapeutisch als medicamenteus vastgelegd. Zo wordt zo nauwkeurig mogelijk gekeken wie een transitie doormaakt, en op groepsniveau met welke parameters dat te maken kan hebben. EPOS streeft naar 250 geïncludeerde patiënten.

## CONCLUSIE

Zowel de HR-onderzoeken als UHR-onderzoeken leiden tot interessante bevindingen over de ontwikkeling van een psychose, zowel in de premorbide fase als in de prodromale fase. Een belangrijke vraag is of het zin heeft om te screenen op de gevonden risicofactoren om personen met een verhoogd risico op te sporen.

Screening in de algehele populatie heeft geen zin (Van Os 1998). Een incidentie van schizofrenie van 0,025% betekent voor Nederland ongeveer 4000 eerste psychosen per jaar. De lage incidentie van schizofrenie, evenals de lage specificiteit van de voorspellende factoren en daarmee samenhangend de hoge kans op fout-positieven (Bell 1992), brengt met zich mee dat het zinloos is om op populatieniveau te screenen.

Screenen in een deelpopulatie, bijvoorbeeld in de HR-populatie, heeft ook geen zin. Bij screenen van 15% van de algehele populatie (bijvoorbeeld diegenen met een eerstegraads familiaal met schizofrenie), worden er op zijn best 50% positief bevonden. Dit betekent dan dat de screening 300 patiënten identificeert. Op het niveau van de

gescreende groep is dat een goed resultaat, maar op populatieniveau is dat minder dan 8% van alle eerste psychosen.

Uit HR-onderzoek blijkt dat veel kinderen en jongeren in hun ontwikkeling op diverse terreinen afwijkingen vertonen. Echter, er zijn veel meer jongeren die afwijkingen vertonen dan jongeren die uiteindelijk psychotisch worden: de specificiteit van deze afwijkingen is zeer laag. Bij mensen met een eerstegraads familielid met een psychose is het risico op een psychose weliswaar met een factor 10 toegenomen, maar doordat schizofrenie een multifactorieel ziektebeeld is, betekent dat nog altijd dat 90% van deze groep mensen nooit een psychose ontwikkelt. Ethisch gezien lijkt het dan niet te verantwoorden om te screenen.

In de tweede lijn is de psychose-incidentie toegenomen doordat twee belangrijke filters (de huisarts en de ggz) gepasseerd zijn (Van Os 1998). Ethische vraagstukken rond stigmatisering staan hier in een ander licht omdat het om patiënten gaat met klachten en een hulpvraag in de tweede lijn. De resultaten van PACE (Yung e.a. 2003) – 40% kans op een psychose binnen 1 jaar – zijn van dien aard dat er ook daadwerkelijk sprake is van een groep met een ultrahoog risico. Deze cijfers zijn een argument vóór screening, zeker als dat gebeurt in de vorm van onderzoek.

Van belang hierbij is dat deze resultaten herhaald gevonden worden. Tot nu toe lopen de percentages uiteen van 4 tot 50% (tabel 2). Een van de geopperde verklaringen voor het feit dat PACE tot hogere percentages komt dan sommige andere projecten is dat een gedeelte van de patiënten bij inclusie mogelijk toch al psychotisch zou zijn geweest. Deze verklaring komt voort uit de gegevens dat 70% van de geïncludeerde patiënten al zeer snel, binnen 4,5 maanden na inclusie, psychotisch werd.

Echter, niet alleen PACE, ook PRIME komt tot een hoog percentage transitie naar een psychose. De uitdaging is te komen tot nog betere criteria, of door de bestaande criteria verder aan te scherpen, of door uitbreiding met een biologische

marker om de UHR-groep beter in kaart te brengen.

Een andere belangrijke vraag is of er een behandeling is voor de patiënten met een UHR-profiel. Hierbij geldt dat zowel het voorkómen als het vertragen van, en het verminderen van de ernst en de gevolgen van een psychose alle drie gunstige uitkomstmaten zouden zijn. Op dit moment worden de effecten van cognitieve gedragstherapie, een lage dosering antipsychoticum en psychoeducatie (bv. over drugsgebruik) onderzocht (Miller e.a. 2003; Yung e.a. 2004). De resultaten hiervan zijn hoopgevend, maar nog niet zodanig dat er een definitief behandelvoorstel uit naar voren komt.

✍ Met dank aan R. Laport voor het tussentijds doorlezen en commentariëren van dit manuscript.

#### LITERATUUR

- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., e.a. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 110-117.
- Bell, R.Q. (1992). Multiple-risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry*, 55, 370-381.
- Cannon, M., Jones, P.B., & Murray, R.M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1080-1092.
- Cannon, T.D., Bearden, C.E., Hollister, J.M., e.a. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 379-393.
- Cannon, T.D., Kaprio, J., Lonnqvist J., e.a. (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 67-74.
- Cardno A.G., Marshall E.J., Coid B., e.a. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry*, 56, 162-168.
- Carter, J.W., Parnas, J., Cannon, T.D., e.a. (1999). MMPI variables predictive of schizophrenia in the Copenhagen High-Risk Project: a 25-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 432-440.
- Cornblatt, B.A., Lencz, T., Smith, C.W., e.a. (2003). The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 633-651.



- Cornblatt, B.A., Obuchowski, M., Roberts, S., e.a. (1999). Cognitive and behavioural precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, 11, 487-508.
- David, A.S., Malmberg, A., Brandt, L., e.a. (1998). IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychological Medicine*, 27, 1311-1323.
- Done, D.J., Crow, T.J., Johnstone, E.C., e.a. (1994). Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ*, 309, 699-703.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S.A., e.a. (2000). Attention, memory and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychosis: the New York High-Risk Project. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1416-1422.
- Farmer, A.E., McGuffin, P., & Gottesman I.I. (1987). Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. *Archives of General Psychiatry*, 44, 634-641.
- Fish, B. (1987). Infant predictors of the longitudinal course of schizophrenia development. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 395-409.
- Fish, B., Marcus, J., Hans, S.L., e.a. (1992). Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Archives of General Psychiatry*, 49, 221-235.
- Harrison, P.J., & Owen, M.J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *The Lancet*, 361, 417-419.
- Johnstone, E.C., Crow, T.J., Johnson, A.L., e.a. (1986). The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *The British Journal of Psychiatry*, 148, 115-120.
- Johnstone, E.C., Ebmeier, K.P., Miller, P., e.a. (2005). Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *The British Journal of Psychiatry*, 186, 18-25.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer E.M., e.a. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, 58, 158-164.
- Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., e.a. (2005). The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry*, 4, 161-167.
- Linszen, D.H., Dingemans, P.M., & Lenior, M.E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 273-279.
- Loebel, A.D., Lieberman, J.A., Alvir, J.M., e.a. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 149, 1183-1188.
- McGlashan, T.H. (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: research. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 327-345.
- McGlashan, T.H. & Johannessen J.O. (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 201-222.
- Miller, T.J., McGlashan, T.H., Rosen, J.L., e.a. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 703-715.
- Miller, T.J., Zipursky, R.B., Perkins, D., e.a. (2003). The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. II. Baseline characteristics of the 'prodromal sample'. *Schizophrenia Research*, 61, 19-30.
- Mirsky, A.F., Kugelmass, S., Ingraham, L.J., e.a. (1995). Overview and summary: twenty-five-year followup of high-risk children. *Schizophrenia Bulletin*, 21, 227-239.
- Niemi, L.T., Suvisaari, J.M., Tuulio-Henriksson, A., e.a. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60, 239-258.
- Os, J. van. (1998). Zin en onzin van detectie van pre-schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 570-576.
- Os, J. van, Hanssen, M., Bak, M., e.a. (2003). Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *The American Journal of Psychiatry*, 160, 477-482.
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., e.a. (2000). Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1053-1058.
- Yung, A.R., & McGorry, P.D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 353-370.
- Yung, A., Phillips L., & McGorry, P.D. (2004). *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase* (pp. 87-92). London/New York: Taylor & Francis.
- Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., e.a. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophrenia Research*, 60, 21-32.

AUTEURS

M.C. KLAASSEN is kinder- en jeugdpsychiater en werkzaam bij De Rivierduinen te Leiden.

D.H. NIEMAN is gz-psycholoog en werkzaam bij het Vroege Onderkenning van Risico Symptomen project (VORS-project) bij AMC/De Meren te Amsterdam.

H.E. BECKER is psychiater en werkzaam bij het Vroege Onderkenning van Risico Symptomen project (VORS-project) bij AMC/De Meren te Amsterdam.

D.H. LINSZEN is psychiater en werkzaam bij het Vroege Onderkenning van Risico Symptomen project (VORS-project) bij AMC/De Meren te Amsterdam.

Correspondentieadres: r.klaassen@ggzkinderenenjeugd.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-2-2006.

SUMMARY

Is there any point in detecting high risk factors prior to a first psychosis? – M.C.Klaassen, D.H. Nieman, H.E. Becker, D.H.Linszen –

**BACKGROUND** If schizophrenia and related disorders are diagnosed and treated early, symptoms will be less severe and the prognosis will be more favourable. There is little point in screening for schizophrenia in the general population because the illness has such a low incidence. However, we do need to find out whether it is meaningful to screen genetically impaired individuals (high risk group) and specific groups of psychiatric patients (ultra high risk group).

**AIM** To survey the research into the (high and ultra high) risk factors for developing a first psychosis and to find out whether it makes good sense to screen certain groups of persons.

**METHOD** We conducted extensive desk-research and a wide-ranging search of the literature from 1990 to 2004. The key words we used in our search were 'prodrome', 'high risk', 'ultra high risk', in conjunction with 'psychosis' and 'schizophrenia'.

**RESULTS** In the genetically impaired group risk factors for developing schizophrenia seem to be transient psychiatric problems in childhood, schizotypal traits, anxiety, behavioural problems in adolescence, being brought up in an unstable environment and producing deviant results in neurocognitive tests. Among the patients referred to a psychiatrist it is possible to identify a special group of patients with an ultra high risk of developing a psychosis. Within a year 40% of patients who had mild or short-term psychotic symptoms or who were genetically impaired adolescents with decreased functioning had developed a psychosis.

**CONCLUSION** Screening all genetically vulnerable persons in the general population has no consequences for treatment. Early diagnosis by psychiatrists is certainly advisable. However, larger groups and longer studies are needed in order to demonstrate conclusively the preventive effect of interventions prior to a first psychosis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)6, 467-476]

**KEY WORDS** early diagnosis, psychotic disorder, risk factors