

Psychose: vroegdetectie, prognose en interventie

‘Tijdig diagnosticeren is een van de relevantste kwesties van de moderne klinische psychiatrie’, betogen de Italiaanse psychiaters Bellino en Rocca in een redactioneel in *Frontiers of Psychiatry*. Gezien het vaak ernstige leed als een psychose eenmaal optreedt, zou het mooi zijn er zo tijdig mogelijk bij te zijn zodat ongunstige gezondheidsuitkomsten potentieel voorkomen kunnen worden. Wat hebben recente wetenschappelijke publicaties opgeleverd aan inzichten rondom vroegdetectie van mensen met een (ultra)hoog risico op psychose, de prognose en preventieve interventies?

LITERATUUR

- Bellino S, Rocca P. Editorial: Psychosis and personality disorders: do we need early diagnosis for successful treatment? *Front Psychiatry* 2020; 11: 584.

Ingrijpen bij verhoogd risico: zoeken naar de juiste formule

Er is gaandeweg veel kennis vergaard over factoren die van invloed zijn op het risico om een psychose te krijgen, en mede aan de hand daarvan is ook de prognose steeds beter in te schatten. Maar er is nog niet voldoende bewijs om ook geïndividualiseerde effectieve interventies aan te bevelen voor mensen met een *clinical high risk*-status. Dat concludeerden Fusar-Poli en collega's eerder dit jaar in *JAMA Psychiatry*.

De onderzoekers zagen reden voor een zogeheten *umbrella*-review om in kaart te brengen wat de huidige stand van wetenschap is voor detectie, prognose en interventie van mensen met klinisch een hoog risico op psychose (*clinical high risk*-status). Eerder schreef dezelfde auteursgroep zo'n overzicht in 2013. In de huidige review includeerden de onderzoekers 42 nieuwe meta-analyses, gepubliceerd tussen 1 januari 2013 en 30 juni 2019, met in totaal 81 uitkomstmaten.

BETERE DETECTIE VAN RISICOGROEPEN

Hoewel het om een heterogene groep gaat, wordt volgens de auteurs wel steeds duidelijker wat bepaalde typerende karakteristieken zijn van personen met hoog risico.

Vaak gaat het om mannen (58%), jong (20,6 jaar; SD: 3,2) die voor een variatie aan problemen (verminderd algemeen en sociaal functioneren, verminderde kwaliteit van leven, zelfbeschadiging, suïcidale gedachten/pogingen) in beeld komen. De auteurs stellen echter dat het vaak langer dan een jaar duurt voordat de problemen herkend worden en dat ze daardoor te lang onbehandeld blijven.

Vergeleken met mensen uit controlegroepen hadden deelnemers die voldeden aan de hoogrisicocriteria vaker olfactorische disfunctie (Cohens d: 0,71) en een voorgeschiedenis van een gecompliceerde geboorte (Cohens d: 0,62) en waren ze vaker fysiek inactief (Cohens d: 0,7), werkeloos (Cohens d: 0,57) en laagopgeleid (Cohens d: 0,21). Ook waren ze in de kindertijd vaker emotioneel verwaarloosd (Cohens d: 0,98) en gepest (Cohens d: 0,61). Vaker ook dan bij de controlegroep was er sprake van tabaks- en cannabisgebruik.

Bij laboratoriumonderzoek waren er in het bloed vaker lagere interleukine 1 β -niveaus (Cohens d: 0,66), verhoogde interleukine 633-niveaus (Cohens d: 0,31) en verhoogde cortisolniveaus in speeksel (Cohens d: 0,59). Op het gebied van beeldvorming zijn er aanwijzingen voor kleinere hippocampusvolumes, meer uitgesproken rechts.

PROGNOSE

De auteurs wijzen erop dat semigestructureerde interviews om het risico op psychose te voorspellen over het algemeen behoorlijk accuraat zijn (*area under the curve* (AUC): 0,9), maar een hoge sensitiviteit (96%) en een lage specificiteit (47%) hebben.

Transitie van klinisch hoog risico naar psychose was onder meer geassocieerd met de ernst van negatieve symptomen (Cohens d: 0,32), verwardheid en andere cognitieve symptomen (Cohens d: 0,32), alleen wonen (Cohens d: 0,16) en levensloopstress of trauma (Cohens d: 0,08).

De auteurs spreken de hoop uit dat prognostische accuraatheid op den duur geoptimaliseerd zal worden, als de toegevoegde waarde van beeldvorming, eeg en (bloed)biomarkers duidelijker uitgekristalliseerd is.

INTERVENTIE

Hoewel uit eerdere meta-analyses naar voren kwam dat cognitieve gedragstherapie als preventieve interventie een positief effect heeft op verschillende gezondheidsuitkomsten, concluderen Fusar-Poli en collega's nu dat er geen duidelijke voordelen van deze interventie naar voren komen wat betreft ziektegerelateerde uitkomsten, zoals positieve en negatieve symptomen. Dit na inclusie van een aantal recentere studies in meta-analyses en een in 2019 verschenen cochrane review.

Auteurs adviseren om als primaire preventie *needs-based interventions* aan te bieden, of een vorm van psychotherapie, afhankelijk van het subtype hoog risico. Daarnaast dient men comorbiditeit te behandelen volgens de geldende richtlijnen.

De auteurs zijn van mening dat voor toekomstig onderzoek naar interventies het ook de moeite waard is om te zoeken naar interventies die weliswaar ziekte-expressie niet voorkómen, maar toch effectief zijn omdat ze bijvoorbeeld een positief effect hebben op het algemeen functioneren.

LITERATUUR

- Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, e.a. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 755-65.

Het raadsel van het hippocampusvolume

Een kleiner hippocampusvolume is mogelijk een indicatie voor klinische verslechtering bij mensen met een beginnende psychotische stoornis. Dat suggereren McHugo en collega's op basis van een 2 jaar durend longitudinaal onderzoek met 63 patiënten met een vroege psychose en een controlegroep van 63 personen, waarover zij publiceren in *Translational Psychiatry*.

Dat er veranderingen in de hippocampus lijken op te treden, met name een kleiner volume, in het beginstadium van een psychose is al in verscheidene publicaties beschreven, maar over het hoe en waarom bestaat nog veel onduidelijkheid.

McHugo en collega's wilden specifiek kijken naar veranderingen per gebied in de hippocampus, waarbij zij ook het tijdsverloop in acht namen. Gedurende twee jaar verzamelden de onderzoekers op vier momenten MRI-gegevens van alle deelnemers, waarbij het volume van de hippocampus per gebied werd bepaald.

De onderzoekers zagen bij aanvang dat het hippocampusvolume, en dan met name het voorste deel, gemiddeld kleiner was dan het volume bij de controlegroep, en dat dit gedurende twee jaar niet veranderde. De waarden die na twee jaar gezien werden, waren echter niet zo laag als eerder gevonden bij chronische schizofrenie. Dit impliceert volgens de auteurs dat er hier nog een kans ligt om te verkennen hoe toenemende veranderingen in hersenstructuren, naarmate de tijd voortschrijdt, te voorkomen zijn.

Belangrijk ook noemen ze hun bevinding dat het volume van de ammonshoorn kleiner was bij diegenen bij wie de vroege psychose uitmondde in een schizofreniediagnose, terwijl het bij een schizofreniforme stoornis binnen de normaalwaarden bleef. De auteurs concluderen dan ook dat kennis over veranderingen in het hippocampusvolume, in dit tijdsvenster, eerder van prognostische dan van diagnostische waarde is.

Volgens McHugo en collega's zijn, om de betekenis van hippocampusvolume en ziekteprogressie verder in te kleuren, langdurige longitudinale studies nodig waarin men gegevens over veranderingen in hersenstructuren combineert met meer klinische en cognitieve gegevens.

LITERATUUR

- McHugo M, Armstrong K, Roeske MJ, Woodward ND, Blackford JU, Heckers S. Hippocampal volume in early psychosis: a 2-year longitudinal study. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 306.

Vroege adolescentie nog risicovoller dan gedacht

Het ervaren van ernstige directe dreiging, vijandigheid en geweld tijdens de jeugd, vormt een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van een psychotische stoornis op latere leeftijd. En het risico kan groter zijn wanneer de narigheid zich voordoet tijdens de adolescentie. Dat schrijven Morgan en collega's in *The British Journal of Psychiatry*.

Ze voerden een patiënt-controleonderzoek uit onder 374 patiënten met een eerste psychose (gemiddelde leeftijd 35 jaar; SD: 12 jaar) en een controlegroep van 301 personen (gemiddelde leeftijd 29 jaar, SD 9 jaar). Middels vragenlijsten en diepte-interviews gingen ze na in hoeverre er sprake was geweest van ingrijpende jeugdervaringen op de leeftijd van 0-17 jaar, zoals lichamelijke mishandeling, geestelijke mishandeling, seksueel misbruik, onenigheid thuis en pesten. Al deze ingrijpende ervaringen bleken vaker te zijn voorgekomen bij patiënten dan bij controlepersonen en waren significant geassocieerd met een hoger risico op psychose, ook als gecorrigeerd werd voor een familiegeschiedenis met psychose. Er was een dosis-response-effect: hoe meer vormen van tegenspoed, des te groter het risico, met een risicostijging van 50% per bijkomende tegenslag. Ook de ernst van de ervaringen, bijvoorbeeld bijkomend geweld bij onenigheid binnen het huishouden, verhoogde het risico.

Het moment waarop de nare ervaring voor het eerst plaatsvond, werd gedichotomiseerd tot 0-11 jaar (kindertijd) of 12-16 jaar (adolescentie). In tegenstelling tot wat de onderzoekers verwacht hadden, kwam vooral adolescentie als kwetsbare periode naar voren. Zo was de oddsratio 6,4 wanneer seksueel misbruik voor het eerst voorkwam tijdens de adolescentie, versus 2,4 wanneer dat tijdens de vroege kindertijd was. Voor pesten was het 1,8 versus 1,2 en voor lichamelijke mishandeling 3,6 versus 2,1.

Volgens de auteurs wordt de kwetsbaarheid tijdens adolescentie mogelijk verklaard doordat overtuigingen over het zelf en de wereld met name in deze fase vorm krijgen. Ingrijpende jeugdervaringen in juist die periode dragen mogelijk bij aan het ontstaan van verstoorde cognities en affectieve processen die gekoppeld zijn aan psychotische ervaringen, in het bijzonder paranoïde wanen.

Dat extreme en ernstige jeugdervaringen belangrijke risicofactoren lijken te zijn voor het doormaken van een psychose op latere leeftijd, betekent volgens Morgan en collega's dat de ggz zorgtrajecten moet afstemmen op die kennis, onder meer door ruim aandacht te hebben voor iemands levensloop, ingrijpende ervaringen en sociale omstandigheden, in relatie tot het mogelijk ontstaan van psychotische stoornissen. De resultaten suggereren ook dat primaire en secundaire preventieve strategieën gericht op het voorkomen van ernstige jeugdervaringen, vooral tijdens de adolescentie, mogelijk de psychotische schade op latere leeftijd beperken.

LITERATUUR

- Morgan C, Gayer-Anderson C, Beards S, Hubbard K, Mondelli V, Di Forti M, e.a. Threat, hostility and violence in childhood and later psychotic disorder: population-based case-control study. *Br J Psychiatry* 2020; doi:10.1192/bjp.2020.133.

Psychotische ervaringen voorspellen op basis van eiwitprofielen?

Zijn gegevens over eiwitexpressie zo te kanaliseren en te interpreteren dat ze bruikbaar zijn bij het voorspellen van psychotische ervaringen of stoornissen? Morgan en collega's denken van wel; zij kwamen op basis van twee verschillende onderzoekspopulaties tot twee voorspellende modellen. Hun bevindingen publiceren zij in *JAMA Psychiatry*.

Ten eerste keken de onderzoekers in hoeverre proteomische data – van tien eiwitten, gecombineerd met klinische gegevens – kunnen bijdragen aan het voorspellen van de kans dat iemand met een klinisch verhoogd risico daadwerkelijk een psychose krijgt.

Zij includeerden 133 personen met een klinisch verhoogd risico, met een gemiddelde leeftijd van 23 jaar. Van deze groep kreeg ongeveer een derde gaandeweg een psychose, twee derde niet. Het model waarin klinische en proteomische gegevens gecombineerd werden, voorspelde behoorlijk accuraat of er al dan niet transitie optrad (gebied onder de curve: 0,95, positief voorspellende waarde: 75,0% en negatief voorspellende waarde: 98,6%).

Vervolgens ontwikkelden ze een model om het ontstaan van psychotische verschijnselen op 18-jarige leeftijd te voorspellen, gebaseerd op proteomische gegevens verzameld op 12-jarige leeftijd. De onderzoekers keken naar gegevens van 121 personen afkomstig uit een grote prospectieve cohortstudie waarbij psychotische ervaringen zowel op 12- als op 18-jarige leeftijd werden uitgevraagd. Van de 4060 mensen bij wie op beide leeftijden werd beoordeeld of er geen, mogelijk of duidelijk sprake was van psychotische ervaringen, was dat bij 190 (4,7%) mogelijk of duidelijk het geval op 18-jarige, maar niet op 12-jarige leeftijd.

De gegevens van 55 personen met psychotische ervaringen op 18-jarige leeftijd van wie ook eiwitgegevens op 12-jarige leeftijd voorhanden waren, werden vergeleken met die van 61 18-jarigen zonder psychotische ervaringen. Het model voorspelde hier, in deze meer algemene populatie, met minder nauwkeurigheid (gebied onder de curve: 0,74) of op 18-jarige leeftijd psychotische ervaringen waarschijnlijk zouden zijn (positief voorspellende waarde: 67,8% en negatief voorspellende waarde: 75,8%).

Volgens de auteurs impliceren de bevindingen, wanneer we kijken naar het type betrokken eiwitten, dat er bij de ontwikkeling van psychoseverschijnselen vroege ontregeling van de complement- en coagulatiecascade optreedt. Ze hopen dat de bevindingen, na uitgebreidere validatie, bijdragen aan het ontwikkelen van op maat gemaakte prognoses, en daarop aangepaste strategieën.

LITERATUUR

- Mongan D, Föcking M, Healy C, Raj Susai S, Heurich M, Wynne K, e.a. Development of proteomic prediction models for transition to psychotic disorder in the clinical high-risk state and psychotic experiences in adolescence. *JAMA Psychiatry* 2020; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2459.

Heeft u suggesties?

Bent u bijvoorbeeld zelf een artikel tegengekomen dat u graag onder de aandacht van uw collega-psychiaters zou willen brengen? Dan nodigen we u van harte uit het ons te laten weten via info@tijdschriftvoorpsychiatrie.nl.