

## Stagering: een ontwikkelingspuzzel

R.J. VAN DER GAAG, P.J.M. VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, W.G. STAAL

**ACHTERGROND** Op grond van de huidige kennis kunnen ontwikkelingsstoornissen gestageerd worden in 4 stadia: stadium 0: normale variantie; stadium 1: enkelvoudige stoornis van matig ernst; stadium 2: complicerende comorbiditeit en/of belastende omgevingsfactoren; stadium 3: ernstige vorm met comorbiditeit en belastende omgevingsfactoren.

**DOEL** Beschrijven van de huidige stand van zaken wat betreft prognostische aspecten van stagiëring vanuit ontwikkelingsperspectief.

**METHODE** Kritische bespreking van relevante literatuur.

**RESULTATEN** De huidige indeling heeft nog onvoldoende prognostische betekenis, mede omdat ontwikkeling een flexibel proces is met risico's, kansen en herkansingen. Alle psychiatrische aandoeningen zijn in essentie ontwikkelingsstoornissen, die ontstaan in de loop van de ontwikkeling door een wisselwerking tussen aanleg en omgevingsfactoren. De erfelijke aanleg is vanaf de eerste meiose onderhevig aan invloeden binnen de baarmoederomgeving. De vorming van netwerken in het brein, de verdeling van neurotransmitters en het neuropsychologische profiel worden beïnvloed door het genetische potentiaal aan kansen en risico's en door de interactionele ervaringen. Dit roept vragen op over de specificiteit van de huidige klinische syndromen.

**CONCLUSIE** Een accurater stageringssysteem is op den duur mogelijk als door analyse van grote gepoolde gegevensbestanden een betere inschatting gemaakt kan worden van de relatieve risico's van genconfiguraties, breinconnectiviteit, stressregulatie in de hersenen, neuropsychologische profielen en gedragsmatige en emotionele uitingsvormen in wisselwerking met omschreven omgevingsfactoren.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 965-972]

**TREFWOORDEN** ADHD, autisme, ontwikkelingsstoornissen, stagiëring

De patiënt en de clinicus willen een stellige diagnose, een effectieve behandeling of zo mogelijk passende hulpmiddelen. Daarnaast is het begrijpelijk dat zij ook een duidelijke prognose wensen. De oncologie heeft hierin baanbrekend werk verricht door het introduceren van een stageringsprincipe (National Comprehensive Cancer Network: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)). Door het indelen van de aard van de ziekte en indicatoren voor ernst, in verschillende stadia, krijgen patiënt en clinicus inzicht in mogelijke behandelingen en in de prog-

nose. Patiënten met psychiatrische stoornissen, hun omgeving en clinici koesteren soortgelijke wensen voor diagnose, behandeling en prognose. Is dat uitvoerbaar?

In dit artikel stellen wij deze vraag bij ontwikkelingsstoornissen zoals autisme, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), maar ook angststoornissen, obsessieve-compulsieve stoornissen (OCS), verslaving en schizofrenie. Welke aanknopingspunten bieden onze huidige inzichten en kennis? Wat betekenen de nieuwste ontwikkelingen waarbij de validiteit van

de huidige klinische syndromen ter discussie komt te staan? Hoe kunnen wij deze ontwikkelingen verwerken? In dit artikel verkennen wij dit vraagstuk. De antwoorden zijn als ontwikkeling zelf: een mengeling en wisselwerking van kansen en risico's.

## ONWIKKELINGSSTOORNISSEN

Mensen laten gedurende hun hele leven ontwikkeling zien op psychosociaal vlak die hand in hand gaat met hun neurobiologische ontwikkeling (Giedd e.a. 1999; Meyersburg 1979). Alle psychiatrische stoornissen zijn daarom in wezen te beschouwen als ontwikkelingsstoornissen. Verstoringen van emoties, gedachten en gedrag kunnen dan ook op verschillende niveaus onderzocht worden: op genetisch en cellulair niveau, op het niveau van neuronale netwerken, op neurocognitief niveau, op symptoomniveau, op sociaal en op maatschappelijk niveau.

Het is belangrijk dat men zich realiseert dat deze niveaus interactie aangaan en niet als losse entiteiten beschouwd moeten worden. Een kwetsbaarheid op genetisch niveau kan in wisselwerking met risicovolle omgevingsfactoren leiden tot een verstoring van regulatiesystemen en tot subklinische kwetsbaarheid en bij anderen tot een floride ziektebeeld (Karg e.a. 2011).

Waarom de ene stoornis zich al op heel jonge leeftijd manifesteert (autisme, ADHD en OCS) en andere (stemmingsstoornissen, verslaving en schizofrenie) pas vanaf het 20ste tot het 40ste levensjaar is vooralsnog onbekend. Verder is het onbekend waarom een bepaalde genetische aanleg zich zo divers kan manifesteren. Kleine genetische afwijkingen kunnen een breed palet aan psychiatrische klachten geven; sterker nog, het palet kan variëren van normale ontwikkeling tot ernstige stoornissen zoals autisme, epilepsie en schizofrenie (Poot e.a. 2011).

Psychiatrische ontwikkelingsstoornissen zijn dus complex en variabel over de levensloop. De diverse beschrijvingen van psychiatrische ziekten zijn daardoor wellicht moeilijk te koppelen aan

enerzijds onderliggende onderscheiden biologische factoren en anderzijds specifieke omgevingsfactoren. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het al dan niet diagnosticeren van een ontwikkelingsstoornis en het doen van individuele uitspraken over het beloop van ziekte.

## AUTISME

Een voorbeeld van dit dilemma vinden wij in de wijze waarop aanvankelijk naar autisme werd gekeken. In een tijd waar voor autisme een ontstaansleeftijd van onder de 30 maanden strikt gehanteerd werd, bleek de concordantie voor autisme bij eenige tweelingen rond de 30% te liggen (Folstein & Rutter 1977). Toen deze tweelingenparen op 18-jarige leeftijd opnieuw onderzocht werden, was de concordantie tot rond de 90% gestegen (Bailey e.a. 1995). Afhankelijk van intelligentie, taalontwikkeling, reactiviteit en andere beschermende factoren kan de stoornis zich blijkbaar bij de een beduidend eerder klinisch manifesteren dan bij de ander.

Tegenwoordig zien we dat autismespectrumstoornissen regelmatig pas in de volwassenheid gediagnosticeerd worden, kennelijk als de beschermende of maskerende factoren weggevalen zijn (Kan e.a. 2008). Omgekeerd is het onhoudbaar om te stellen dat stemmingsstoornissen of schizofrenie zonder voorafgaande signalen zich pas in de jongvolwassenheid manifesteren (Matheson e.a. 2012).

Het is inmiddels duidelijk dat de genoemde klinische syndromen op neurobiologisch en/of neurocognitief niveau moeilijk te onderscheiden zijn (van Os 2009; van Os & Kapur 2009; van Os e.a. 2009); er is een grote mate van overlap. Ook kunnen deze neurobiologische en/of neurocognitieve 'endofenotypes' aanwezig zijn bij naaste familieleden van de patiënt zonder dat zij psychiatrische symptomen vertonen (zie bijv. bij schizofrenie Staal e.a. 2000). Onze klinische en wetenschappelijke benadering van (ontwikkelings)psychopathologie staat dan ook op een fascinerend kruispunt van wegen (Sullivan e.a. 2012; Weissman e.a. 2011).

## ONTBREKEN VAN ERNSTMAAT

De verwarring rond overlap van stoornissen, comorbiditeit en de koppeling aan neurobiologische processen is ten dele de resultante van een belangrijke ontwikkeling die ingezet is met DSM-III (1980) begin jaren tachtig van de vorige eeuw. Daarin werd het de focus van uiteenlopende causale theorieën verlegd naar het atheoretisch categoriseren van waarneembare complexen van symptomen. Lastig is daarbij dat de ernstmaat verloren is gegaan. Als we deze situatie zouden vertalen naar de somatiek, zou dit betekenen dat in wezen alle vormen van diabetes in één categorie terecht komen. Zo ook iedere vorm van leukemie. Dit is buitengewoon lastig, want bij het stellen van een accurate, op behandeling gerichte diagnose hoopt men de juiste aanknopingspunten te hebben voor een zinvolle behandeling. Daarnaast verwachten patiënt en zijn of haar omgeving ook een uitspraak over de prognose. Bovendien zijn verzekeraar en (lokale) overheid benieuwd naar de zorgzwaarte zodat een inschatting gemaakt kan worden van de ziektelasten die verwacht kunnen worden.

Om dit soort vragen te kunnen beantwoorden schiet een categoriserende benadering op basis van een beschrijving van klinische syndromen tekort.

## HUIDIGE ZORGERICHTE STAGERING AUTISME

Een voorbeeld ter illustratie: binnen de categorie autismespectrumstoornissen wordt in de DSM-IV nog onderscheid gemaakt tussen verschillende subcategorieën op grond van het aantal positief te scoren symptomen: boven een totaal van 6 spreekt men van een autistische stoornis (AS), bij 3-5 van een pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anders omschreven (PDD-NOS). Maar is AS ernstiger dan PDD-NOS? Nee, dat kan men niet zomaar zeggen. Iemand met AS kan geholpen door een goede intelligentie en ondersteund door een overzichtelijke, structurerende en stimulerende

omgeving redelijk tot goed functioneren. Terwijl iemand met een ‘flinterdunne’ PDD-NOS-classificatie ernstig kan lijden onder zijn ‘anders’-zijn. Hij kan ernstige gedragsmatige en emotionele ontregelingen vertonen en dientengevolge een hoge mate van zorg behoeven.

Dit wordt dus niet gereflecteerd in de hoofdcategorie, maar zou men af kunnen lezen aan de andere assen van het classificatiesysteem. Op as 1 kan men kijken naar comorbiditeit. As 2 geeft informatie over het niveau en vooral het profiel van de intelligentie en eventuele persoonlijkheidskenmerken. As 3 geeft informatie over eventuele bijkomende somatische belasting en as 4 over de impact van omgevingsstress. Idealiter zou dit alles zich op as 5 kunnen vertalen in een ernstmaat, de ‘Global Assessment of Functioning’, een schaalindeling van disfunctioneren.

Deze classificatorische inventarisatie zou op haar beurt kunnen leiden tot een staging voor ontwikkelingsstoornissen met 4 stadia, waarin wij mensen met kenmerken van een ontwikkelingsstoornis kunnen indelen. Op basis van de huidige kennis zou dit stageringsmodel er als volgt uit komen te zien:

- Stadium 0: in dit stadium kunnen we mensen indelen met lichte kenmerken, zoals mensen met hoge intelligentie en ADHD-kenmerken, wetenschappers met ASS-trekken of individuen met een kwetsbaar endofenotype zonder klinische kenmerken zoals *autistic condition* (Roelfsema e.a. 2012). De kenmerken van een psychiatrische stoornis hebben bij deze mensen geen impact op hun huidige functioneren (vaak integendeel), maar vormen meer een kwetsbaarheid. Zij zijn wellicht minder bestand tegen hogere stressniveaus. Deze kunnen ontstaan als zij naast hun terrein van technische expertise, verantwoordelijkheid krijgen in managementtaken. Hun relatief gebrek aan sociaal inzicht en empathie kan hun dan parten spelen. Hierdoor gaan zij disfunctioneren en vallen mogelijk uit.

- Stadium 1 zou kunnen refereren aan een enkelvoudige stoornis met een matige vorm van disfunctioneren.

- Stadium 2 zou ernstiger disfunctioneren betreffen in samenhang met comorbiditeit of belastende omgevingsfactoren.
- Stadium 3 zou verwijzen naar een ernstig disfunctioneren met comorbiditeit en belastende omgevingsfactoren.

In wezen is dit de huidige stagering die gehanteerd wordt bij ontwikkelingsstoornissen in zorgprogramma's en zorgpaden. Maar deze indeling biedt geen aanknopingspunten voor interventie of voor prognose.

Bovendien houden de huidige classificatiesystemen geen rekening met de nieuwere inzichten in de onderliggende dynamiek bij het ontstaan van ontwikkelingsstoornissen. Wanneer deze wel in beschouwing genomen zou worden, ontstaat een heel ander, veelbelovend stageringssysteem. Welke zijn deze nieuwere zienswijzen?

#### NIEUWE VISIE OP ONTWIKKELING

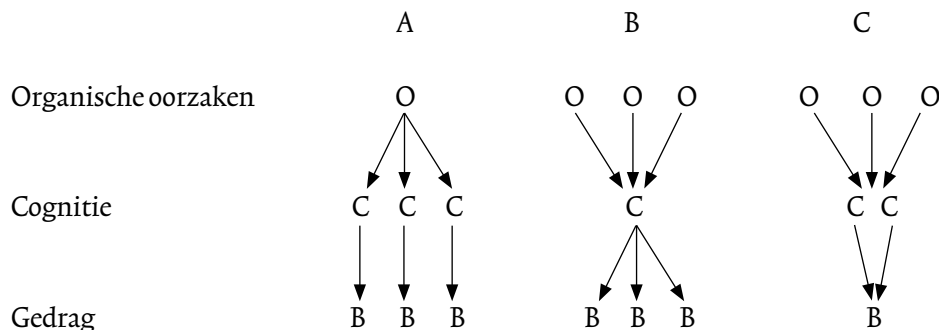
Ontwikkeling is een transactioneel proces. Sinds de invoering van de DSM-III heeft het onderzoek naar psychiatrische stoornissen zich toegespitst op feitelijk waarneembaar gedrag. De categorieën die in DSM-III, DSM-III-R en DSM-IV gebruikt worden, hebben *face validity*, dat wil zeggen dat het categorieën betreft die op betrouw-

bare wijze door klinici herkend worden. Deze benadering heeft een grote hoeveelheid empirisch onderzoek genereerd. Dit onderzoek heeft inzicht opgeleverd in de ontwikkelingsdynamiek op onderliggende niveaus (genetisch - functionele breinontwikkeling/connectiviteit - neurocognitief), dat de categorale benadering sterk relativeert.

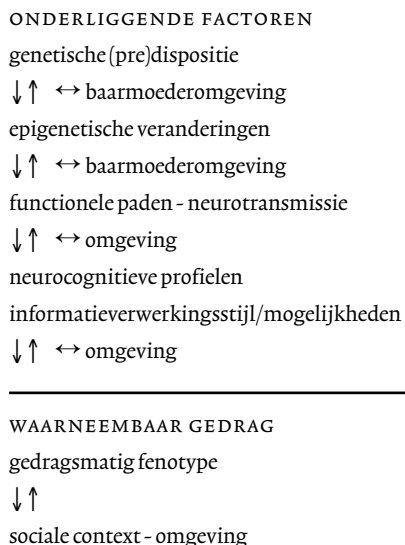
De gedragsmatige fenotypen ontstaan in wisselwerking. In 1995 openden Morton en Frith de weg naar gelaagd denken in de (ontwikkelings) psychopathologie (Cicchetti & Cohen 1994). Daarbij onderscheiden zij drie opties: één 'organische oorzaak' kan tot verschillende cognitieve verstoringen leiden, die zich in verschillende gedragingen manifesteren. In een tweede model heeft één cognitieve verstoring meerdere organische oorzaken en gedragsmatige uitingen. In het laatste model heeft een klinisch syndroom bij verschillende individuen uiteenlopende cognitieve oorzaken en uiteenlopende organische oorzaken (figuur 1).

In dit schema lag de veronderstelde causaliteit in één richting: het organische substraat zou de cognitieve disbalans veroorzaken, die op zijn beurt verantwoordelijk zou zijn voor het gedragsmatige fenotype. In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat een dergelijke éénrichtings-oorzakelijkheid onhoudbaar is. Ontwikkeling is

FIGUUR 1 Drie modellen voor de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen: (A) één 'organische oorzaak' kan tot verschillende cognitieve verstoringen leiden, die zich in verschillende gedragingen manifesteren; (B) één cognitieve verstoring heeft meerdere organische oorzaken en gedragsmatige uitingen; (C) een klinisch syndroom heeft bij verschillende individuen verschillende cognitieve en organische oorzaken (naar Morton & Frith 1995)



FIGUUR 2 Schema voor complexiteit van de dynamische beïnvloeding van ontwikkelingsprocessen (naar Van Wijngaarden-Cremers & Van der Gaag 2010)



een voortdurende wisselwerking tussen het individu en zijn omgeving, vanaf de embryonale fase.

Wij pasten het schema van Morton en Frith daarom aan om de complexiteit van de dynamische beïnvloeding van ontwikkelingsprocessen beter tot uitdrukking te brengen (van Wijngaarden-Cremers & van der Gaag 2010; figuur 2).

Zowel in het model van Morton en Frith als in ons aangepaste schema komt de validiteit van de huidige syndromale categorisering op basis van gedragskenmerken en emotionele kenmerken onder druk te staan. Wat betekent dit in termen van kwetsbaarheid en veerkracht van het individu en wat voor gevolgen heeft dit voor de stagering van psychiatrische ontwikkelingsstoornissen?

#### NIEUWE INZICHTEN IN VEERKRACHT EN KWETSBAARHEID

Er is onmiskenbaar sprake van genetische veerkracht, maar ook van risico's. Sommige risico's liggen al erfelijk vast, andere ontstaan in de talloze overschrijvingen van erfelijk materiaal, waarbij altijd transcriptiefouten optreden (Poot e.a. 2011).

De meeste zijn onschuldig en dragen bij tot de individualiteit, eigen-aardigheid en charme van het individu (Weizzman e.a. 2012). Onderzoek onder eenige tweelingen biedt fraaie illustraties van deze fenomenen, waardoor de concordantie voor ziektes en ontwikkelingstegenlagen eigenlijk altijd verrassend laag is bij individuen die per definitie hetzelfde erfelijke materiaal hebben bij de start. Maar ook hier al speelt de omgeving een essentiële rol: immers, in de baarmoeder zal de voeding door de implantatie en kwaliteit van de placenta sterk uiteenlopen.

Virale infecties kunnen de een sterker treffen dan de ander (Short e.a. 2010). Over stress en de invloed ervan op de embryonale ontwikkeling is veel bekend (Huizink e.a. 2004), maar ook daardoor kan de een veel meer getroffen worden dan de ander. Deze wisselwerkingen hebben een sterke invloed op het zich ontwikkelende brein (Vuillermot e.a. 2012).

Recente ontdekkingen rondom spiegeldneuronen (Rizzolatti & Fabbri-Destro 2008) en de ontwikkeling van breinconnectiviteit (Esbisch e.a. 2011) tonen eveneens aan hoezeer potentieel zich pas ontplooit in een adequate interactie met omgevingsfactoren die ervaring induceren. Zo lijkt er bij autismespectrumstoornissen al kort na de geboorte sprake te zijn van een mindere gerichtheid, minder sociale betrokkenheid, mindere neiging tot gedeelde aandacht en achterblijven van de (non-)verbale taalontwikkeling (Brisson e.a. 2011). Maar ook daarin scheppen de data verwarring. Bij de een leidt een bepaalde genetische configuratie tot een psychiatrische stoornis, terwijl een broertje of zusje ('brus') met dezelfde onderliggende kwetsbaarheid zich 'normaal' ontwikkelt. Welke zijn dan de protectieve factoren die het gunstige beloop faciliteren? (Brisson & Adrien 2011; Klin e.a. 2010). Ook bij neurocognitieve endofenotypes wordt dezelfde tweedeling gezien. Bij gelijk gestoorde executieve functies (Rommelse e.a. 2008a; b; Slaats-Willemse e.a. 2007) ontwikkelt het ene individu een stoornis (autisme, ADHD, schizofrenie of depressie), terwijl deze verstoorte configuratie ook bij niet-aangedane brussen voorkomt.

Gebrekkige sociale interacties staan kennisvergaring en ervaring in de weg. 'Elk kind maakt zich zijn eigen vader en moeder' stelde Boer (1997). Hiermee gaf hij aan hoezeer de rol van het kind bepalend is voor de wijze waarop de omgeving op hem reageert en zich tot hem verhoudt. De wijze waarop in die wisselwerking kind en opvoeders om weten te gaan met machteloosheid, is van sterke invloed op de vorm van bijkomende emotionele en gedragsmatige comorbiditeit.

#### BESLUIT: VOORUITBLIK

Bij de beoordeling van klinische syndromen zal bij het beschikbaar komen van meer specifieke gegevens op elk niveau het in de toekomst mogelijk worden om andere verbanden te leggen. Deze zullen verheldering geven over de relatieve risico's en beschermende factoren met oog op de prognose van de ontwikkelingsuitkomst. Voor het begrijpen van het onderlinge belang in de bepaling van de ernstgraad van stoornissen is datapooling bij grote populaties nodig, waarbij ook gegevens van bloedverwanten betrokken worden.

Dit type onderzoek zal op verschillende niveaus biomarkers opleveren, zowel categoriaal (bijv. over genetische configuratie en farmacogentypering) als dimensioneel (bijv. over de mate van verstoring in de signaal-ruisverwerking bij verstoorde connectiviteit en over executieve functie en centrale coherentieafwijkingen in relatie tot het intelligentieprofiel). Hoe deze te relateren aan klinische beelden, inschatting van behandelgevoeligheid en uitkomsten op langere termijn vormt een uitdaging (Perlis 2011).

Tegelijk zullen deze gegevens een unieke bron vormen voor het stageren van psychiatrische ontwikkelingsstoornissen. Het zal immers mogelijk worden om factoren in de cascade van ontwikkelingsinteracties tussen gen en omgeving op hun waarde te schatten wat betreft protectieve dan wel pathogene invloed. De algebraïsche som van deze factoren zal dan leiden tot een empirisch gefundeerde stagering van ontwikkelingsstoornissen

met informatie over de behandelingsgevoeligheid en de prognose op langere termijn.

Een essentiële voorwaarde om tot een dergelijk veelbelovend resultaat te komen is dat clinici en wetenschappers de handen ineenslaan. Door systematisch data te verzamelen en uitkomstmetingen te delen (zoals in de oncologie) zullen we op korte termijn al resultaten kunnen boeken. Een geweldige uitdaging en een lonkend perspectief.

#### LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (3de druk). Washington: American Psychiatric Association; 1981.
- American Psychiatric Association. Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (4de druk, herz. editie). Washington: American Psychiatric Association; 2001.
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-77.
- Boer F. Elk kind maakt zich zijn eigen vader en moeder (oratie). Rijksuniversiteit Leiden; 1997.
- Ebisch SJ, Gallese V, Willems RM, Mantini D, Groen WB, Romani GL, e.a. Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 1013-28.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, e.a. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2: 861-3.
- Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977; 18: 297-321.
- Huizink AC, Mulder EJ, Buitelaar JK. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull* 2004; 130: 115-42.
- Kan CC, Buitelaar JK, van der Gaag RJ. Autism spectrumstoornissen bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 1365-9.
- Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 444-54.
- Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM, Laurens KR, Carr VJ. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med* 2012; 30: 1-13.

- Morton J, Frith U. Causal modelling: a structural approach to developmental psychopathology. In: Cicchetti D, Cohen DJ, red. Developmental psychopathology. I. Theory and methods. New York: Wiley; 1995. pp. 357-90.
- Os J van. 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 363-72.
- Os J van, Kapur S. Schizophrenia; *Lancet* 2009; 374: 635-45.
- 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.
- Perlis RH. Translating biomarkers to clinical practice. *Mol Psychiatry* 2011; 11: 1076-87.
- Poot M, van der Smagt JJ, Brilstra EH, Bourgeron T. Disentangling the myriad genomics of complex disorders, specifically focusing on autism, epilepsy, and schizophrenia. *Cytogenet Genome Res* 2011; 135: 228-40.
- Rizzolatti G, Fabbri-Destro M. The mirror system and its role in social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 179-84.
- Roelfsema MT, Hoekstra RA, Allison C, Wheelwright S, Brayne C, Matthews FE, e.a. Are autism spectrum conditions more prevalent in an information-technology region? A school-based study of three regions in the Netherlands. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 734-9.
- Rommelse NN, Altink ME, Martin NC, Buschgens CJ, Faraone SV, Buitelaar JK, e.a. Relationship between endophenotype and phenotype in ADHD. *Behav Brain Funct* 2008a; 4: 4.
- Rommelse NN, Altink ME, Oosterlaan J, Buschgens CJ, Buitelaar J, Sergeant JA. Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychol Med* 2008b; 38: 1595-606.
- Short SJ, Lubach GR, Karasin AI, Olsen CW, Styner M, Knickmeyer RC, e.a. Maternal influenza infection during pregnancy impacts postnatal brain development in the rhesus monkey. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 965-73.
- Slaats-Willems DI, Swaab-Barneveld HJ, de Sonneville LM, Buitelaar JK. Family-genetic study of executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence for an endophenotype? *Neuropsychology* 2007; 21: 751-60.
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K, Kahn RS. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 416-21.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 537-51.
- Vuillermot S, Joodmardi E, Perlmann T, Ögren SO, Feldon J, Meyer U. Prenatal immune activation interacts with genetic Nurrl deficiency in the development of attentional impairments. *J Neurosci* 2012; 32: 436-51.
- Weissman MM, Brown AS, Talati A. Translational epidemiology in psychiatry: linking population to clinical and basic sciences. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 600-8.
- Wijngaarden-Cremers PJM van, van der Gaag RJ. Verslaving als ontwikkelingsstoornis. Een andere kijk op neurobiologie en comorbiditeit. *Kind & Adolescent* 2010; 31: ....

## AUTEURS

RUTGER JAN VAN DER GAAG, hoogleraar Klinische Kinderen Jeugdpsychiatrie, afd. Psychiatrie, UMCN St. Radboud en Karakter Universitair Centrum Kinder- & Jeugdpsychiatrie, Nijmegen.

PATRICIA J.M. VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, psychiater, Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen, Dimence GGz Overijssel, afd. Psychiatrie, UMCN St. Radboud en Karakter Universitair Centrum Kinder- & Jeugdpsychiatrie, Nijmegen.

WOUTER G. STAAL, kinder- en jeugdpsychiater, Karakter Universitair Centrum Kinder- & Jeugdpsychiatrie en Donders Institute for Brain Cognition and Behavior, Nijmegen.

Correspondentieadres: prof. dr. Rutger Jan van der Gaag, Karakter, Academisch Centrum Kinder- & Jeugdpsychiatrie, UMCN St. Radboud, Reinier Postlaan 12, 6525 GC Nijmegen.

E-mail: R.vanderGaag@psy.umcn.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-8-2012.

## SUMMARY

The challenge of staging developmental disorders – R.J. van der Gaag, P.J.M. van Wijngaarden-Cremers, W.G. Staal –

**BACKGROUND** On the basis of our current knowledge, developmental disorders can be divided into the following stages: stage 0: normal variation, stage 1: simple disorder of moderate severity, stage 2: complicating co-morbidity and/or harmful background circumstances, and stage 3: serious disorder with harmful background circumstances.

**AIM** To describe the current views on prognostic aspects of staging from a developmental perspective.

**METHOD** The study is based on a critical review of the relevant literature.

**RESULTS** The current division into stages is still insufficiently predictive, partly because development is a flexible process with risks, chances and second chances. All psychiatric disorders are in essence developmental disorders that arise in the course of development as a result of the interaction between predisposition and background circumstances. As from the very first meiosis the hereditary predisposition is subject to influences in the womb environment. The forming of networks in the brain, the distribution of neurotransmitters and the neurological profile are influenced by the genetic potential for chances and risks and are all a result of interactions. This complicated developmental history raises questions about the specificity of current clinical syndromes.

**CONCLUSION** In time there is likely to be a much more accurate staging system. This will come about if, as a result of the analysis of large pooled databases, it becomes possible to make a better assessment of the relative risks of genetic configurations, brain connections, stress regulation in the brain, neuropsychological profiles and behavioural and emotional forms of expression in the light of the interactions that occur with the aforementioned background circumstances.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 965-972]

**KEY WORDS** ADHD, autism, developmental psychopathology, staging