

## Terug naar af?

Een klinische blik op validiteitsonderzoek van schizoaffectieve psychosen

door C.J. Slooff

### Samenvatting

Het grensgebied tussen affectieve stoornissen en schizofrenieën is altijd al slecht gedefinieerd geweest. De onderzoeksbevindingen betreffende één categorie schizoaffectieve psychosen zijn tegenstrijdig op genetisch, biochemisch, neurofysiologisch, psychodynamisch, descriptief gebied alsmede op dat van beloop, afloop en effecten van behandeling. Ook op elk gebied afzonderlijk zijn de bevindingen geenszins eensluidend als gevolg van uiteenlopende diagnostische criteria en methodologische tekortkomingen. Aan de hand van een zestal hypothesen wordt de nosologische status van schizoaffectieve psychosen getoetst met behulp van literatuuronderzoek.

De belangrijkste conclusies zijn dat het om een zeer heterogene groep stoornissen gaat; voornamelijk affectieve schizomanieën zijn op basis van familieonderzoek en beloop en behandeling gerelateerd aan affectieve bipolaire stoornissen. Voor een verdere subtypering is verder klinisch onderzoek nodig in relatie tot de familieanamnese en psychosociale factoren, hetgeen bij schizodepressies kan leiden tot de classificatie van de aanwezigheid van meer dan één stoornis. Vervolgens worden beloop en afloop, alsmede de reactie op psychofarmacologische behandelingen, kritisch gezien als validiteitscriteria en wordt de noodzaak benadrukt te controleren voor de aanwezigheid van psychotische symptomen in familie, descriptief, beloop en behandelingsonderzoek.

### Inleiding

De laatste jaren is de classificatorische term schizoaffectieve psychose opnieuw in zwang geraakt. Het gaat dan om psychosen die acuut ontstaan, al dan niet na belastende gebeurtenissen, bij patiënten die permorbide sociaal goed functioneerden en familieleden hebben met een stemmingsstoornis. Het psychotisch beeld is bont en gekenmerkt door het optreden van zowel schizofrene als affectieve (psychotische) symptomen; opgewondenheid en verbijstering wisselen af met angst en depressieve verschijnselen. Karakteristiek wordt het snel wisselend beeld genoemd. De psychose duurt kort en het herstel is tot de premorbide toestand, maar recidieven komen nogal eens voor. Het is niet duidelijk of deze psychose geïdentificeerd moet worden als een

schizofrenie of als een stemmingsstoornis. De laatste tijd neigt men meer naar een indeling bij de stemmingsstoornis, maar feitelijk is de nosologische status onzeker. In dit overzicht zal ik proberen duidelijk te maken waarom. Mijns inziens gaat het om een zeer heterogene groep psychosen. De schizomanieën zijn, zoals ze in de literatuur beschreven worden, voornamelijk stemmingsstoornissen en een kleiner aantal betreft schizofrenieën met exaltatie. De schizodepressies zijn waarschijnlijk (chronisch verlopende) schizofrenieën. Verder is er mogelijk een relatief klein aantal (echte) schizoaffectieve psychosen, en reactieve of psychogene psychosen. Geen van de huidige classificatiesystemen, zoals DSM-III en ICD-9 biedt de clinicus enig houvast en naar het zich laat aanzien DSM-III-R en ICD-10 in wording ook niet.

### Kort historisch overzicht

Door Nederlandse psychiaters is over historische ontwikkelingen van de classificatie van de functionele psychosen vanaf de 19e eeuw uitgebreider geschreven (Van den Bosch 1982; Van Dijk 1963; Kuilman 1971; Slooff 1984 en Van Tilburg 1970). Kraepelin introduceerde in 1896 het concept van de nosologische eenheid voor psychiatrische stoornissen. Later verwierp hij dit weer. Zijn belangrijkste bijdrage aan de hedendaagse classificatie was het onderscheid van de manisch-depressieve psychosen van de *dementia praecox*. Het ging hier om twee elkaar uitsluitende categorieën ziekten, vooral gedefinieerd naar hun verschillend beloop en in mindere mate naar hun verschillende verschijningsvorm. Hij beschreef ook paranoïde toestanden en reacties, waarbij het ziektemodel zijns inziens minder goed toepasbaar leek vanwege de psychogene etiologie en ziektewinst. Dit laatste werd ook door E. Bleuler, Jaspers en Kurt Schneider erkend, maar in feite breidde E. Bleuler het concept van de *dementia praecox*, van nu af aan de schizofrenieën genoemd, ook uit over enkele persoonlijkheidsstoornissen. Volgens hem was het ziektebeloop van de schizofrenieën weliswaar uiteenlopend, maar ongunstiger dan dat van de stemmingsstoornissen en volledig herstel was niet mogelijk. De etiologie lag in de constitutie. Kenmerkend waren de 4 A's (autisme, associatiezwakte, ambivalentie en affectieve vervlakking) en, in overeenstemming met Kraepelin, het verlies van eenheid in het denken, voelen, willen en handelen. Schneider beschreef de zogenaamde symptomen van de eerste rang en achtte deze pathognomonisch voor de schizofrenieën indien organische oorzaken voor een psychose waren uitgesloten. Affectieve symptomen en zelfs syndromen komen in het beloop van schizofrenieën veelvuldig voor en sluiten de diagnose geenszins uit; in tegendeel, E. Bleuler bracht een duidelijke hiërarchie aan in de diagnostiek. De diagnose manisch-depressieve stoornis (bipolaire en unipolaire depressies) mocht pas gesteld worden indien een schizofrenie was uitgesloten. Zo werden door hem onder meer veel paranoïde toe-

standen en hysterische psychosen tot de schizofrenieën gerekend. De inhoud van wanen en hallucinaties waren zijns inziens van zeer beperkte differentiaal diagnostische betekenis. In het grensgebied tussen de schizofrenieën en de manisch-depressieve psychosen werden echter telkens 'nieuwe' psychosen ontdekt die leken op het in de inleiding beschreven beeld met veelal een psychogene etiologie, een acuut ontstaan en volledig herstel bij patiënten met familieleden met een affectieve stoornis. In de loop der tijd duiken de volgende termen op: motiliteitspsychosen, amentieële beelden, hysterische psychosen, syndroom van Ganser, degeneratiepsychosen, psychogene psychosen, benigne stupor, de schizofreniforme psychose, reactieve psychose, periodieke katatonie, Emotionspsychose, cycloïde psychose, Bell's mania, bouffée delirante, Haftpsychose, Urstein's psychose, Schicksalpsychose en schizoaffectieve psychose. De vraag blijft of het met Procci (1976) gaat om: 'All roses by another name'?

Heden ten dage, waarschijnlijk mede als een gevolg van het enthousiasme waarmee de DSM-III is ontvangen, wordt vooral de verzamelnaam schizoaffectieve psychose gebruikt om de differentiaal diagnostische problemen aan te duiden en nu vrijwel geheel ontbloomt van etiologische overwegingen. Men verwijst naar Kraepelin alsof deze slechts twee endogene Formenkreisen kende. Een blik op de inhoudsopgave van de leerboeken van onze voorgangers is voldoende om te stellen dat dit een simplificatie van hun uitgangspunten is.

In de dagelijkse praktijk staan we voor keuzen, bij voorbeeld die van een profylactische behandeling of bij erfelijkheidsvoorlichting. Hiervoor hebben we inzicht nodig in de nosologische status van de zogenaamde schizoaffectieve psychosen.

### De zes hypothesen

Voor de classificatie van schizoaffectieve psychosen besprak Perris (1974) een viertal hypothesen. In 1984 voegde ik er een vijfde aan toe en tijdens discussies nadien Giel en Brockington een zesde.

1. Schizoaffectieve psychosen zijn gunstig verlopende schizofrenieën.
2. Schizoaffectieve psychosen zijn atypische affectieve stoornissen.
3. Schizoaffectieve psychosen vormen de 'derde' psychose, te onderscheiden van de schizofrenieën en de affectieve psychosen.
4. Schizoaffectieve psychosen zijn hybridische vormen van schizofrene en affectieve psychosen.
5. Het gaat bij schizoaffectieve psychosen om een heterogeen samengestelde populatie van patiënten met affectieve psychosen, van patiënten met een schizofrenie en van enkele patiënten met atypische psychosen, zoals psychogene psychosen, de hybridische vormen.
6. Bij schizoaffectieve psychosen is er sprake van het optreden van

twee verschillende ziekten tegelijkertijd of op elkaar volgend. Vanzelfsprekend gaat het bij al deze hypothesen om de classificatie van niet-organisch veroorzaakte psychosen.

De vierde hypothese betreffende de hybridische vorm kan nu reeds worden verworpen omdat de incidentie van schizoaffectieve stoornissen volgens vrijwel alle onderzoekers veel hoger is dan verwacht kan worden op grond van de incidenties van affectieve psychosen en de schizofrenieën (Brockington en Leff 1979). De zesde hypothese is voor de medicus practicus een uitdaging, of beter misschien wel een vloek. Zijn we immers niet geneigd alle pathologische verschijnselen onder één noemer te brengen? Wie zich verdiept in het huidige erfelijkheids-onderzoek en de resultaten van het beloopsonderzoek van chronisch verlopende affectieve psychosen zal zich blijven afvragen of het – niet vaker dan in hypothese vier gepostuleerd wordt – voorkomt dat de ene ziekte de andere uitlokt. In de interne geneeskunde zijn daar voorbeelden van, zoals diabetes mellitus en hypertensie. In de beschouwing komen we hierop terug. Vooralsnog gaan we ervan uit dat het bij de schizoaffectieve psychosen gaat om één ziekte en we beschouwen alle in het historisch overzicht genoemde varianten als synoniem.

### **De validiteit van diagnostische categorieën**

Omdat psychiatrische stoornissen veel gelijkenissen hebben met lichamelijke ziekten zijn de bekende classificatiesystemen gebaseerd op het ziektemodel. In feite betekent dit dat uitsluitend ziekten worden geclassificeerd. Ziekten worden opgevat als theorieën die op hun beurt worden getest op bruikbaarheid. De bruikbaarheid van een diagnostische categorie wordt uitgedrukt in validiteit. Het proces van validering moet het bewijs leveren van de onderlinge samenhang van de karakteristieke kenmerken (syndromale homogeniteit), de etiologische factoren, het ziektebeloop en -afloop van de behandeling. In de literatuur worden diverse validiteitsmetingen beschreven die als volgt kunnen worden samengevat.

Ten eerste de descriptieve validiteitsmeting. Deze schetst het onderzoek naar de mate van homogeniteit van de categorie en de mogelijkheid deze te onderscheiden van andere categorieën. Ten tweede de zogenaamde 'construct'validiteit. Hier gaat het om de bewijsvoering, geleverd door objectief vast te stellen maten, waarmee de ziekte gepaard gaat, bij voorbeeld biochemische, neurofysiologische en neuro-radiologische parameters. Deze maten behoeven niet per se van etiologische betekenis te zijn, maar kunnen ook correlaten zijn. Ook de studies naar het familiair voorkomen, het onderzoek naar belastende levensgebeurtenissen en premorbide persoonlijkheidskenmerken kunnen bij dit soort validiteitsonderzoek genoemd worden. Tenslotte is er het predictief validiteitsonderzoek dat gericht is op de relatie tussen de ziektekenmerken en het verdere beloop, de afloop en de reactie op mogelijk specifieke behandelingen.

Na een bespreking van enig betrouwbaarheidsonderzoek van schizo-affectieve psychosen zullen we de concepten van validiteitsmetingen gebruiken om te bezien welke van de overgebleven hypothesen de meest waarschijnlijke is.

### **Betrouwbaarheidsaspecten**

Voordat validiteitsmetingen enige zin hebben dient de betrouwbaarheid, waarmee schizo-affectieve psychosen worden gediagnostiseerd, aanvaardbaar te zijn. Over de betrouwbaarheid waarmee schizo-affectieve psychosen vastgesteld worden, zijn verbazend weinig cijfers bekend. In ons eigen onderzoek (Slooff 1984) konden ze redelijk onderscheiden worden van schizofrene psychosen, maar in strikte zin was er geen sprake van een betrouwbaarheidsonderzoek. De overeenkomst tussen de diagnose gesteld op twee opeenvolgende tijdstippen tijdens een beloopsonderzoek geeft ook een indruk over betrouwbaarheid. Uit Scandinavisch beloopsonderzoek (zie Slooff 1984) wordt duidelijk dat in meer dan de helft van de gevallen met een oorspronkelijke diagnose schizo-affectieve psychose deze diagnose in de loop van het onderzoek gewijzigd wordt in een schizofrenie en slechts in een klein aantal gevallen in een affectieve psychose. In Brockingtons studie naar schizomanieën (1980a) werd de diagnose in tweederde van de gevallen in de loop van het onderzoek veranderd in een bipolaire stoornis en in zijn studie naar schizodepressies (1980b) in 40% van de gevallen in schizofrenie en in 30% in een affectieve psychose. In ons eigen onderzoek werd de diagnose schizo-affectieve psychose in de loop van 3 jaar in 30% veranderd in schizofrenie en in één geval (2%) in een bipolaire stoornis. Alle bovengenoemde diagnosewijzigingen vonden achteraf plaats op grond van het beloop.

Voorts onderzochten Brockington en Leff (1979) de overeenstemming tussen acht verschillende definities van schizo-affectieve psychosen, waaronder die van Kendell, Kasanin, Stephens, Croughan, RDC en Catego. De overeenstemming was laag (K.27) als gevolg van de aanzienlijke verschillen tussen de operationele criteria van de omschrijvingen. Overigens was het wel mogelijk met elk van de afzonderlijke operationele definities een redelijk betrouwbaarheidsniveau te bereiken tussen beoordelaars op een tijdstip (Spitzer 1978).

Kortom, er vigeren uiteenlopende ideeën over de definiërende karakteristieken van een schizo-affectieve psychose en de betekenis van elke definitie is beperkt gezien het grote aantal diagnosewijzigingen. Deze gegevens, bij lange na niet volledig hier gerefereerd, invalideren één concept van de schizo-affectieve psychose.

### **Descriptieve validiteit**

We zullen hier drie controversen aan de orde stellen, namelijk de spe-

cificiteit van de symptomen van de eerste rang volgens Kurt Schneider voor schizofrene psychosen, het voorkomen van volledige remissies bij schizofrenieën en de specificiteit van de zogenaamde negatieve symptomen, ook wel het 'poverty syndrome' (Wing 1978), het niet-psychotisch defect of persoonlijkheidsverandering na een functionele psychose genoemd (Slooff 1984).

Pope en Lipinski (1978) zowel als Procci (1976) signaleerden in de literatuur een achttiental studies van patiënten die gediagnostiseerd waren als manisch-depressief en die in 20-50% van de gevallen tijdens de indexepisode ook betrekkingswanen, paranoïde wanen of symptomen van de eerste rang hadden. Wanneer we de geciteerde studies nauwkeuriger bekijken gaat het steeds om vier studies waarin ongeveer 25% van de patiënten (voornamelijk schizomanieën) symptomen van de eerste rang hebben. Betrekkingswanen, paranoïde wanen en hallucinaties komen bij affectieve psychosen veelvuldig voor en dat is niets nieuws. In de IPSS (WHO 1973) bleken symptomen van de eerste rang uit de gevalsbeschrijvingen onderhevig te zijn aan een vals positieve waardering (Wing en Nixon 1975). Mijn belangrijkste bezwaar tegen de voorstanders van indeling van schizoaffectieve psychosen bij de affectieve stoornissen is dat zij meer twijfelen aan de specificiteit van deze symptomen voor de diagnose schizofrenie dan aan de validiteit van hun onderzoeksinstrumenten. Hun controlegroepen betroffen ook uitsluitend affectieve stoornissen en dus geen schizofrenieën. In ons eigen onderzoek leken schizoaffectieve psychosen veel op schizofrenieën met betrekking tot de symptomatologie, overeenkomstig de bevindingen van Croughan (1974), Cutting (1978), Gift e.a. (1980), Welner e.a. (1977). In het algemeen is men het er tegenwoordig over eens dat schizofrene psychosen volledig kunnen herstellen en episodisch kunnen verlopen. De langdurige follow-up-studies van M. Bleuler (1972), Ciompi en Müller (1976) en Huber e.a. (1979), de IPSS (WHO 1973, 1979) en onze eigen studies (Wiersma e.a. 1983, De Jong 1984; Slooff 1984) leverden dit bewijs afdoende. Een volledig herstel na een of meer episoden sluit dus de diagnose schizofrenie geenszins uit en behelst geen pleidooi dat het wellicht een (schizo)affectieve psychose betreft. Het feit dat E. Bleuler en Kraepelin vrijwel geen volledige remissies constateerden wordt toegeschreven aan selectie.

Defectueuze niet-psychotische toestandsbeelden zijn vooral beschreven in het beloop van de schizofrenieën, terwijl affectieve psychosen genezen tot het premorbide niveau. De laatste jaren is steeds duidelijker geworden dat ook bij affectieve psychosen het zogenaamde defectsyndroom voorkomt. Het gaat hierbij om armoede aan inhoud van taal, concentratiestoornissen, traagheid, initiatief- en interesseverlies zonder dat er sprake is van een depressie (Harrow e.a. 1977, 1983, 1984; Grossman 1986). Dat betekent dat een niet-psychotisch residu de diagnose affectieve stoornis niet uitsluit.

De huidige classificatiesystemen bieden de clinicus weinig hou-

vast. Volgens DSM-III (R) wordt de gebruiker verzocht zich nauwkeurig op de hoogte te stellen van het precieze verloop van affectieve, affectief psychotische en schizofrene symptomatologie in hun onderlinge relatie in de tijd. Dit terwijl de onderzoeksinstrumenten waarop het classificatiesysteem berust, aan dit vereiste niet eens voldoen, maar uitsluitend de aanwezigheid van een symptoom vastleggen tijdens een ziekte-episode of zoals met de PSE gedurende slechts een maand van de episode. Zelfs met de RDC (SADS, Spitzer e.a. 1978) werden tot nu toe hoogstens tentatieve conclusies bereikt.

Er blijken voornamelijk methodologische problemen waaronder die van betrouwbaarheid en selectie; een keuze uit de hypothesen is voornamelijk onmogelijk, omdat schizoaffectieve psychosen symptomatologisch zowel op affectieve als op schizofrene aandoeningen lijken. Ten slotte merken we op dat andere differentiaal diagnostische criteria, zoals vermeld in het kort historisch overzicht, in onbruik zijn geraakt en dat we ons heden ten dage bij de classificatie voornamelijk verlaten op de inhoud van de psychotische symptomen.

### **Predictieve validiteit**

*Beloop en afloop.* Behalve de symptomatologie is een specifiek beloop een belangrijk validiteitscriterium van een diagnostische categorie. Pas sinds een jaar of tien zijn er gestandaardiseerde instrumenten beschikbaar zoals de SADS en de PSE en worden aan de strenge methodologische eisen van een beloopstudie voldaan. Tot de laatste rekenen we onder meer het niet weten van de oorspronkelijke diagnose door de onderzoeker op een later tijdstip. Ook moeten we beseffen dat het al of niet opgenomen zijn, het sociaal dysfunctioneren en de ernst van psychiatrische symptomen niet zonder meer intercorreleren, zoals aangetoond werd door Strauss en Carpenter (1974) en in Nederland werd bevestigd door De Jong (1984). Voorts realiseert men zich bij de beoordeling van de overigens schaarse vergelijkende beloopstudies van schizofrene, schizoaffectieve en affectieve psychosen dat er voor de groep schizofrenieën veelal duurcriteria van de psychose werden gehanteerd, terwijl dit voor de twee overige categorieën niet het geval was. Dit kan sowieso een bias geweest zijn tot de selectie van schizofrenieën, waarvan het beloop al chronisch was. Ten slotte schieten de meeste studies tekort in het vermelden van het aantal ziekte-episoden, de duur ervan en van de remissiekenmerken, loopt de duur van het belooponderzoek voor patiënten binnen een categorie en tussen categorieën vaak uiteen en worden uiteenlopende diagnostische criteria gebruikt.

Het retrospectieve belooponderzoek is met name onderhevig aan deze methodische valkuilen. De resultaten van het IOWA 500 cohort (Tsuang e.a. 1976, 1979), de twee studies van Welner e.a. (1974, 1977), die van Morrison e.a. (1973) en Pope e.a. (1980) laten dit zien. De bevin-

dingen zijn tegenstrijdig voor de criteria van de afloop. In een studie is de afloop van schizoaffectieve psychosen min of meer hetzelfde als die van de schizofrenieën, in twee als die van affectieve stoornissen en in drie er tussen in. Er is een suggestie dat schizomanieën een gunstiger beloop kennen dan schizodepressies.

De prospectieve beloopstudies van Strauss en Carpenter (1978), Brockington en Kendell (1980a + b), Post (1971) en Angst (1980) bevestigen dat de prognose van schizoaffectieve psychosen tussen die van de affectieve en schizofrene aandoeningen in ligt. Verder dat ten minste 20% van de affectieve stoornissen en ongeveer 50% van de schizoaffectieve stoornissen na een of meer remissies chronisch verlopen. Beloop en afloop van schizodepressies lopen in Brockingtons studies zeer uiteen met een grote mate van overlapping met die van schizofrenieën, evenals met die van de depressieve stoornissen met stemmingsincongruente wanen in Coryells studie (1985). Schizomanieën hebben een beloop en afloop die overeenkomen met bipolaire stoornissen, behalve wanneer er hallucinaties, beïnvloedingswanen en symptomen van de eerste rang aanwezig waren. Het beloop is dan veel ongunstiger. Ook in ons eigen onderzoek bleek een belangrijke mate van overlapping in de beloopsvormen van zogenaamde reactieve psychosen en schizofrenieën uitgaande van de oorspronkelijke diagnose.

De conclusie van dit kort overzicht is dat adequate controle voor stemmings(in)congruente psychotische verschijnselen in toekomstig beloopsonderzoek geboden is. Schizoaffectieve psychosen vormen geen homogene categorie aandoeningen. Er zijn ten minste twee subtypen te onderscheiden. Instrumenten als de PSE, SADS, DIS, CIDI etc. leggen het beloop van de affectieve symptomen in relatie tot de diverse psychotische symptomen onvoldoende voor dit doel vast.

Als slot van deze paragraaf stel ik dat het ziektebeloop en de afloop gebrekkige validiteitscriteria zijn. Immers het onderzoek van Vaughn en Leff (1976, 1980), Falloon (1981) en Goldstein (1978) heeft bewezen dat er van een autonoom, natuurlijk, beloop geen sprake is. Factoren als de mate van 'expressed emotions', geuit door sleutelfiguren, de beschikbaarheid van privacy, de invloed van belastende levensgebeurtenissen en -omstandigheden, een juiste psychofarmacologische behandeling hebben een aanzienlijke invloed op de duur van ziekte-episoden en het beloop. Deze factoren spelen ongetwijfeld ook een belangrijke rol in de intramurale zorg. Andere belangrijke factoren zijn de kenmerken van nazorg en het sociale netwerk die de prognose van symptomatologie en sociaal functioneren verschillend kunnen beïnvloeden. Tot op heden weten we weinig van hoe deze factoren het beloop van de verschillende typen psychosen beïnvloeden. Wél weten we dat in de aanvang van de ziekte schizoaffectieve en schizofrene psychosen vaker recidiveren dan stemmingsstoornissen, met name op jongere leeftijd, met na elk recidief een verhoogde kans op onvolledig herstel. Alle functionele psychosen recidiveren in de loop van de ziekte steeds ge-



makkelijker, dat wil zeggen dat de betekenis van luxerende factoren voor het recidief afneemt (Braden 1984). Het controleren voor al deze factoren in validiteitsonderzoek lijkt mij praktisch gezien onmogelijk.

*Prognostische kenmerken voor het beloop.* Er is nogal wat onderzoek gedaan naar de kenmerken van de psychose en van de patiënten die van voorspellende waarde zijn voor het ziektebeloop en in hoeverre de gunstige karakteristieken samenhangen met de diagnose schizo affectieve psychose. Bekende factoren zijn de aanwezigheid van symptomen van de eerste rang, die van affectieve symptomen, het familiair voorkomen van een bipolaire stoornis, een goede premorbide sociale aanpassing, een acuut ontstaan, de duur van de psychose, en of deze vooraf wordt gegaan door precipiterende factoren. Elders (Robins en Guze 1970; Harrow e.a. 1986; Slooff 1984) is meer uitgebreid op dit onderwerp ingegaan.

Hier willen we slechts vermelden dat de relatie tussen al deze factoren en een bepaalde diagnose zwak bleek en waar deze samenhang sterk was niet door anderen gerepliceerd kon worden. Voorts dat aanwezigheid van symptomen van de eerste rang noch die van affectieve symptomen van beduidende prognostische betekenis zijn (Fenton e.a. 1981; Harrow e.a. 1984). Wel zijn er aanwijzingen dat de aanwezigheid van een affectief syndroom in afwezigheid van niet-affectieve psychotische symptomen tijdens een episode van niet-affectieve psychotische aard van gunstige predictieve waarde is (Kendler e.a. 1986). Wij vonden deze aanwijzing ook, maar meer publikaties in deze ontbreken. DSM-III-R zal dit echter voor de schizo affectieve psychosen als criterium hanteren. Verder zijn er (te) veel patiënten met kenmerken voor een ongunstige alswel een gunstige prognose (Jablensky 1981) en zijn factoren als die van een premorbide slechte aanpassing en de duur van de ziekte, welke trouwens van allerlei factoren afhangt, bij alle psychiatrische stoornissen van predictieve betekenis. Er zijn dus ook andere dan uitsluitend ziektekenmerken die bij aanvang van de psychose van voorspellende en misschien wel van doorslaggevende waarde zijn (Gittelman-Klein en Klein 1969; Strauss en Carpenter 1974). We laten het erbij te stellen dat het oorspronkelijke concept van de schizo affectieve psychosen (zie inleiding) mettertijd essentieel veranderd is.

Ten slotte willen we nog iets zeggen over een nog niet eerder genoemd probleem dat van nosologisch belang is. In beloopstudies van functionele psychosen wordt een cross-over-fenomeen gesignaleerd, dat wil zeggen dat affectieve psychosen en schizofrenieën opeenvolgend in het beloop respectievelijk onderscheiden schizofrene en affectieve ziekte-episoden kennen (Sheldrick e.a. 1977). Zowel vanuit een theoretisch, diagnostisch en therapeutisch gezichtspunt is dit belangwekkend. De huidige classificatiesystemen bieden echter geen oplossingen. In sommige onderzoeken worden juist deze beloopvormen

schizoaffectief genoemd en wordt Lithium profylaxe geïndiceerd geacht. Bij de bespreking van het onderzoek naar de erfelijkheid van de functionele psychosen, waar helaas juist deze categorie patiënten *classificatorisch nogal eens is samengevoegd met die welke tegelijkertijd een affectief en een niet-affectief psychotisch syndroom vertoonden*, komen we hierop terug.

*Effecten van psychofarmacologische behandeling.* Als volgend predictief validiteitscriterium onderzoeken we of er een specifieke psychofarmacologische behandeling bestaat voor schizoaffectieve psychosen, of dat erkende specifieke behandelingen van óf schizofrenieën óf affectieve psychosen ook bij schizoaffectieve psychosen effectief zijn. Verder, indien een gebruikelijke profylactische behandeling bij bijvoorbeeld affectieve stoornissen effectief is bij de preventie van schizoaffectieve stoornissen en niet bij de schizofrenieën, is dit een sterk argument voor een gemeenschappelijke etiologische factor in de eerste twee groepen stoornissen.

A. Effecten op korte termijn van farmaca bij schizomanieën. De studies die tot halverwege de jaren zeventig werden uitgevoerd, gaven aan dat neuroleptica de middelen van de eerste keuze waren bij de acute behandeling van schizofrenieën, manieën en schizomanieën. Lithium had enkele praktische nadelen, waaronder een langere latentietijd en veel schizofrenieën deterioreerden met deze behandeling (Delva en Letemendia 1982; Johnson 1980; Prien e.a. 1972; Goodnick en Meltzer 1984). Studies van recentere datum propageren het gebruik van Lithium bij de behandeling van schizomanieën (maar niet bij schizofrenieën), waarbij opvalt dat zowel affectieve als schizofrene symptomen in de loop der tijd afnemen, grosso modo de laatste langzamer. De noodzakelijke behandelduur is bij de schizomaneïen dan ook langer dan bij de manieën. Toevoeging van neuroleptica aan Lithium levert in dit vergelijkende onderzoek weinig winst op en neuroleptica bleken vrijwel even effectief als Lithium.

B. Effecten op korte termijn van antidepressiva bij schizodepressies, psychotische depressies en schizofrenieën. Men raadt het af schizofrene psychosen in de acute fase te behandelen met antidepressiva. Ook bij de behandeling van schizodepressies zijn antidepressiva van beperkte betekenis en verdienen neuroleptica de voorkeur (Brockington 1980b). ECT en antidepressiva zijn effectief bij de behandeling van psychotische depressies. Lithiumbehandeling is slechts incidenteel onderwerp van onderzoek geweest, alsmede de combinatie van antidepressiva met neuroleptica. Ten slotte hebben ook neuroleptica een antipsychotisch effect bij psychotische depressies en een anxiolytisch bij niet-psychotische.

C. Profylactische behandeling van schizoaffectieve stoornissen. Ook uit eigen onderzoek (Bouman e.a. 1985; Slooff e.a. 1985) konden we het preventieve effect van Lithium aantonen bij schizoaffectieve psychosen. Zoals in vrijwel alle andere studies ging het voornamelijk

om schizomanieën of schizofrenieën gevolgd door een meestal bipolaire stoornis (Delva en Letemendia 1982; Goodnick en Meltzer 1984). Vergelijkende studies van Lithium met neuroleptica zijn schaars en laten nog geen conclusies toe. Preventief vergelijkend onderzoek bij schizodepressies is mij onbekend.

Waar leidt ons dit alles toe? Huidige psychofarmacologische behandelresultaten zijn mijns inziens niet erg bruikbare validiteitscriteria: ten eerste omdat alle besproken farmaca en ECT zowel een antipsychotische als een stemmingsverbeterende eigenschap hebben; ten tweede omdat uit langdurig follow-up-onderzoek van neuroleptica en Lithium-gebruik (Fleiss, Prien, Dunner e.a. 1982; Curson, Barnes en Bamber 1985) blijkt dat een groot aantal patiënten (50%) op den duur terugvalt, hetgeen een diagnoseverificatie nadien onmogelijk maakt. Ook al is de therapietrouw hierbij veelal in het geding, dan is dit moeilijk te bewijzen. Tenslotte is het effect van farmaca zeer afhankelijk van omgevingsfactoren, zoals door Leff en Vaughn werd vastgesteld. Al met al zal de reactie op een van de bovengenoemde behandelingen de clinicus weinig steun geven bij zijn overwegingen met welk type functionele psychose hij of zij te maken heeft (ghad).

### **Construct-validiteit**

*Genetische factoren.* Het onderscheid tussen affectieve stoornissen en schizofrenieën op grond van symptomatologie en beloop wordt ondersteund door de bevindingen van het onderzoek naar het familiair voorkomen, het monozygote en dizygote tweelingen en (tweelingen) adoptieonderzoek. Deze resultaten vormen de basis voor een categoriaal classificatieprincipe. De vraag die hier gesteld wordt is of familieleden van een patiënt met een schizoaffectieve psychose meer risico lopen in de loop van hun leven een affectieve stoornis, een schizofrene of schizoaffectieve psychose door te maken. Alleen al op grond van incidentiecijfers valt het eerste te verwachten.

Opmerkelijk is dat in veel familieonderzoek bij patiënten met een schizoaffectieve psychose een overmaat aan affectieve stoornissen en een lager aantal schizofrenieën werd gevonden, terwijl dit bij de families van patiënten met een klassieke schizofrenie min of meer omgekeerd was. In de meeste van deze studies, die dateren van vóór 1970, ontbraken adequate controlegroepen en ze voldeden niet aan hedendaagse methodologische eisen zoals een voor de leeftijd gecorrigeerd ziekterisico en onbekendheid met de diagnose van de patiënt door de onderzoeker van de familieleden. Ook in de latere hieronder te bespreken onderzoeken werd veelal geen onderscheid gemaakt tussen schizomanieën en schizodepressies en tussen affectieve stoornissen met en zonder psychotische verschijnselen (Mendlewicz e.a. 1980; Abrams en Taylor 1980; Gershon e.a. 1982 en Tusang 1979, 1980).

Sommige studies wijzen uit dat het risico in de familie op een schi-

zofrenie bij een familielid met een schizoaffectieve psychose ongeveer gelijk is aan dat bij een familielid met een schizofrenie en andere dat de kans op het ontwikkelen van een affectieve stoornis veel groter is en vrijwel gelijk aan het risico dat normaliter gelopen wordt in families met een lid dat een affectieve stoornis heeft. Baron e.a. (1982) maakten een onderscheid tussen hoofdzakelijk schizofrene en hoofdzakelijk affectieve schizoaffectieve psychosen met behulp van het RDC-systeem en vonden zo steun voor deze tweedeling in hun studie naar het familiair voorkomen van schizofrenie, affectieve en schizoaffectieve stoornissen. Bij de unipolaire depressies werd echter geen onderscheid gemaakt tussen psychotische en niet-psychotische syndromen en slechts 70% van de familieleden werd geïnterviewd. Het vaker dan verwacht te zamen voorkomen van een schizoaffectieve stoornis en bipolaire stoornis in families deden zowel Gershon als Abrams en Taylor suggereren dat schizofrene symptomatologie wellicht een kwestie van ernst is en dat genetische factoren bij schizoaffectieve psychosen, met name bij de schizomanieën, de multifactoriële overlapping vertegenwoordigen, waarbij de erfelijke factoren die predisponeren tot het ontwikkelen van een affectieve stoornis prevaleren. Over schizodepressies laten de familieonderzoekers zich vrijwel niet uit. Wel is men er eensgezind over eens dat het huidige familieonderzoek geen aanleiding geeft om te spreken van een genetische entiteit schizoaffectieve psychose (Cohen e.a. 1972), ofschoon in Zürich door Angst (in Brockington 1983) werd gemeld dat in 14% van de onderzochte families met een functioneel psychotische probandus de schizoaffectieve psychose als enige variant voorkwam.

Deze bevindingen zadelen de clinicus op met een keuze. Is er wellicht sprake van een hiërarchie binnen onze diagnostische classificatie – tegen gesproken door het relatief lage morbiditeitsrisico voor affectieve stoornissen in families met een patiënt met een schizofrenie – of gaat het om twee categorieën met in genetisch opzicht twee min of meer onafhankelijke multifactoriële genotypen met enige overlapping? De bevindingen betreffende het schizofreniespectrum en het spectrum voor affectieve stoornissen staan dan ook nog voor verschillende drempelwaarden voor een fenotypische expressie. Al met al zal zelfs een nauwkeurige familieanamnese de clinicus vaak weinig houvast bieden omdat de zijns inziens noodzakelijke differentiaties in de diagnostiek bij deze onderzoeken ontbraken of per onderzoek verschilden en veelal adequate controlegroepen ontbraken. Zijn statusgegevens zijn trouwens ook ontoereikend.

*Biochemische studies.* Er zijn slechts een klein aantal studies in de literatuur beschikbaar waarin de drie groepen functionele psychosen werden onderzocht op hun biochemische correlaten, waaronder het noradrenaline gehalte en de liquor, MHPG in de urine, de dopamine stofwisselingsenzymactiviteiten, maten van dopaminerge en serotonerge activiteit, dexamethason non suppressie en vele andere. De

studies zijn samengevat door Meltzer e.a. (1984). In vrijwel geen van de studies werd een systematisch onderscheid gemaakt tussen affectieve stoornissen met en zonder psychotische verschijnselen en tussen schizomanieën en schizodepressies. Meltzer signaleert zowel argumenten voor een categorisering van de schizoaffectieve psychosen bij de affectieve stoornissen als bij de schizofrenieën. Veel onderzoek laat geen enkele conclusie toe en niet in de laatste plaats omdat 'normale' controlegroepen ontbreken.

*Neurofysiologisch onderzoek.* Het neurofysiologisch onderzoek kent dezelfde tekortkomingen als het biochemisch onderzoek. Gegevens van deze relatief nieuwe onderzoekstak beperken zich tot de herhaald vastgestelde verkorte REM-latentietijd in schizodepressies en in controlegroepen. Oogbewegingsstoornissen en 'Evoked potentials' in het EEG, maten die wellicht ook van differentiaal diagnostisch belang kunnen zijn, zijn nog te weinig systematisch onderzocht.

*Neuroradiologische bevindingen.* Ofschoon er heel wat CT-studies in de loop van de laatste tien jaar zijn uitgevoerd, en speciaal die waarbij van deze methode gebruik werd gemaakt in families (met name waarin tweelingen voorkwamen) licht kunnen werpen op de etiologische factoren, zijn er tot dusverre maar weinig vergelijkende studies die toegespitst zijn op de differentiaal diagnose. Er zijn aanwijzingen dat de ventrikelgrootte onder erfelijke controle staat en dat er een relatie is tussen ziekteverloop (negatieve symptomen, volledige remissies) en ventrikelgrootte bij schizofrenieën. Maar noch de groep rond Rieder (1982, 1983) noch die rond Meltzer (1984) konden aanwijzingen vinden voor een verschillende prevalentie van zijventrikelvergrotingen of andere morfologische veranderingen in de middenhersensstructuren of in frontale gebieden bij schizoaffectieve psychosen vergeleken met schizofrenieën affectieve psychosen. Natuurlijk is de ventrikelgrootte niet alleen afhankelijk van erfelijke factoren en zijn ook postnatale invloeden van belang zoals doorgemaakte ziekten en traumata, veroudering en behandelingskenmerken, de welke veel van de variantie in de opgegeven frequentie kunnen verklaren.

*Levensgebeurtenissen, belastende levensomstandigheden en pre-morbide persoonlijkheidskenmerken.* Ofschoon het voorkomen van een belastende levensgebeurtenis oorspronkelijk een criterium was voor de diagnose schizoaffectieve psychose, heeft men dit in de loop der tijd laten varen. Het lijkt er trouwens op dat we momenteel een tijdvak in de geschiedenis van de psychiatrie ingaan waarin aan psychosociale etiologische factoren minder aandacht wordt gegeven dan in het nabije verleden. Gelukkig wordt steeds meer aandacht gegeven aan het belang van deze factoren voor het verdere beloop van functionele psychosen. In zijn algemeenheid kan men stellen dat psychosociale factoren bij de etiologie van affectieve stoornissen meer in het oog springen dan bij de schizofrenieën. Toch is dit niet systematisch onderzocht.

Elders hebben we (Slooff 1984) gepoogd iets zinnigs te zeggen over de interactie van al deze factoren en het ontstaan van een niet affectieve functionele psychose. We moesten volstaan met de opmerking dat de meeste zogenaamde levensgebeurtenissen ons allemaal eens treffen. Zowel bij het precipiteren van affectieve als schizofrene psychosen spelen ze weliswaar een rol, die overigens ondergeschikt is aan die van belastende omstandigheden (Braden 1984) en die met de duur van de ziekte afneemt. Een goed vergelijkend overzicht ontbreekt. Zubin e.a. (1983) relateert voorts de bijdrage van de premorbide persoonlijkheidskenmerken door te stellen dat slechts 10% van de patiënten met een persoonlijkheidsstoornis ooit psychotisch wordt. In Cuttings' e.a. (1986) onderzoek wordt met behulp van een gestructureerd interview ook geen samenhang gevonden tussen de diagnose van één van de functionele psychosen en premorbide persoonlijkheidskenmerken. Al met al weinig tot geen aanknopingspunten voor een keuze uit een van de hypothesen.

### Beschouwing

Terugkijkend naar de hypothesen die we formuleerden aan het begin van dit literatuuronderzoek moeten we stellen dat hypothesen vijf en zes voor nader onderzoek overblijven. We memoreren hierbij de methodologische tekortkomingen van de meeste studies. De onderzoeksbevindingen betreffende één categorie schizoaffectieve psychose zijn tegenstrijdig op genetisch, biochemisch, neurofysiologisch, psychodynamisch, descriptief gebied, alsmede op dat van beloop en afloop en psychofarmacologisch behandelingsresultaat. Ook op elk gebied afzonderlijk zijn de bevindingen geenszins eensluidend, mede als gevolg van uiteenlopende diagnostische criteria. De validiteitsbegrippen, zoals we die poneerden en zoals ze gemeenlijk worden geoperationaliseerd, zijn aan kritiek onderhevig. Ziektebeloop en behandelings-effecten zijn mijns inziens weinig bruikbare validiteitscriteria vanwege allerlei interveniërende variabelen. De studies naar het familiair voorkomen wijzen in de richting van een zeer complexe polygenetische wijze van overerving met mogelijk enige overlapping tussen de genotypen voor affectieve en schizofrene psychosen en allerlei drempelwaarden voor een fenotypische expressie die per individu verschillen. De erfelijkheid is veel complexer dan we oorspronkelijk aannamen en het is dan misschien ook wel naïef ervan uit te gaan dat de ziekteverschijnselen, als representant van de genetische anomalie telkens hetzelfde moeten zijn, temeer daar de etiologie multicausaal en multiconditioneel is en per episode verschilt. Dit sluit het louter voorkomen van schizofrene, schizoaffectieve psychosen en affectieve stoornissen in families geenszins uit, in tegendeel, het verklaart ook het voorkomen van atypische mengbeelden en verschillende symptomatologie tijdens opeenvolgende episoden. Vervolgens is het niet uitge-

sloten dat de kwetsbaarheid om een affectieve of schizofrene psychose te ontwikkelen geen constante is gedurende het leven. De kans op een recidief stijgt immers met het aantal voorgaande episoden, waarvoor telkens minder stressoren nodig zijn. Men zou hieruit kunnen afleiden dat het (overwegend affectieve of schizofrene) genotype in latere ziekte-episoden meer tot uitdrukking komt dan in de eerste, die bij schizoaffectieve episoden nogal eens opvallend vroeg is tijdens de affectieve en cognitieve ontwikkelingsfasen naar de volwassenheid (Bouman e.a. 1985; Tsuang 1984; zie ook Sheldrick e.a. 1977 en voor een weerwoord Kendler en Tsuang 1982). Op grond van de familie-anamnese en de symptomatologie van de laatste episode kan dan toch een keuze voor een profylactische behandeling worden gemaakt. Het ziektebeloop op lange termijn, de diagnostiek van de premorbide persoonlijkheid blijven dus toch, naast de familiegeschiedenis, belangrijke validiteitscriteria. In dit verband verwijs ik ook naar het lezenswaardige artikel van Braden (1984) die speculeert over de pathogenese van schizofrene symptomatologie tijdens een affectieve episode in relatie tot biochemische veranderingen en genetische constitutie. Zijn review onderstreept de noodzaak te controleren op het voorkomen van psychotische symptomen bij affectieve stoornissen in familie, descriptief en beloopsonderzoek.

Uit onze literatuurstudie blijkt dat twee nieuwe namen aan de geschiedenis van de psychiatrische classificatie worden toegevoegd, namelijk de schizomanie en de schizodepressie. Voor het hanteren van deze categorieën bestaan voor de eerste meer argumenten dan voor de tweede. Hun onderlinge relatie blijft ons vooralsnog duister. Men mag er niet van uitgaan dat het in alle gevallen gaat om misclassificaties. Momenteel maakt men zich sterk de schizoaffectieve psychosen op grond van de symptomatologie en familiegeschiedenis onder te verdelen in een voornamelijk schizofreen en voornamelijk affectief type (Baron 1982). Misschien dat de clinicus zucht bij deze arbitraire onderverdeling, op grond van symptomen, hun relatieve ernst, duur en onderlinge samenhang. Voor de voortgang van fundamenteel onderzoek is het noodzakelijk. Tegelijkertijd is het zaak bij de psychiatrische diagnostiek van functionele psychosen het onderzoek van neuropsychologische functies te betrekken omdat cognitieve desintegratie een centrale stoornis van de schizofrenieën is. Bij de schizomanie en manie blijft de eenheid tussen denken, voelen, willen en handelen vaker behouden. Mogelijk is ook de symptomatologie zoals die heden ten dage gepostuleerd wordt, te weinig specifiek voor een bepaalde ziekte en achterliggende psychobiologische functiestoornis, maar vooralsnog hebben we niets beters. Over de schizodepressies zou ik het volgende willen zeggen: het is hoogst onwaarschijnlijk dat er van één ziekte sprake is. Ontegenzeggelijk zullen veel patiënten met een chronische schizofrenie depressieve symptomen melden. Voor een beter begrip is het Impairmentmodel van Wing (1978) bruikbaar. Hij maakt een on-

derscheid tussen de primaire, de ziekteverschijnselen, de reactie van de betrokkene (secundaire impairments) en die van de omstanders (tertiaire impairments) hierop en de premorbid impairments. Het is aan de clinicus om dit onderscheid te maken en dan lijkt het mij beter in gevallen van een secundaire impairment twee ziekten te classificeren en beide als zodanig te behandelen. Ten slotte wil ik nog naar voren brengen dat de psychiatrische diagnostiek nog in de kinderschoenen staat. Misschien dat we oplossingen afwachten van een ICD-10 of DSM III-R in voorbereiding. Wie de voorstellen gelezen heeft, weet dat ze gekenmerkt zijn door compromissen of subdivisies op basis van nog ongerepliceerd onderzoek. Ook enthousiaste onderzoekers doen er goed aan zich bewust te zijn van de heuristische waarde van classificatiesystemen en researchcriteria.

Met dank aan dr. F.A.M. Kortmann en mevrouw L.W. Nijenhuis.

### Literatuur

- Abrams, R., en M.A. Taylor (1980), Importance of schizophrenic symptoms in the diagnosis of mania. *Am. J. Psychiat.*, 138, 658-661.
- Angst, J. (1980), Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizo-affectiver Erkrankungen und Psychosen, Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 48, 3-30.
- Baron, M., R. Gruen, L. Asnis en J. Kane (1982), Schizo-affective illness, schizophrenia and affective disorders, morbidity risk and genetic transmission. *Acta Psychiat. Scand.*, 65, 253-262.
- Bleuler, M. (1972), *Die schizophrenen Geistesstörungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Bosch, R.J. v.d. (1982), *Attentional correlates of schizophrenia and related disorders*. Dissertatie, Swets & Zeitlinger, Amsterdam.
- Bouman, T.K., J. Niemansverdriet-van Kampen, C.J. Slooff en J. Ormel (1985), De effectiviteit van lithiumprofyaxe bij unipolaire en bipolaire depressies en schizo-affectieve stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 27, 612-625.
- Braden, W. (1984), Vulnerability and schizo-affective psychosis: a two factor model. *Schizophrenia Bull.*, 10, 71-85.
- Brockington, I.F., en J.P. Leff (1979b), Schizo-affective psychosis, definitions and incidence. *Psychol. Med.*, 9, 91-99.
- Brockington, I.F., S. Wainwright en R.E. Kendell (1980a), Manic patients with schizophrenic or paranoid symptoms. *Psychol. Med.*, 10, 73-83.
- Brockington, I.F., R.E. Kendell en S. Wainwright (1980b), Depressed patients with schizophrenic paranoid symptoms. *Psychol. Med.*, 10, 665-675.
- Brockington, I.F., en H.Y. Meltzer (1983), The nosology of schizo-affective psychosis. *Psychiatric Developments*, 4, 317-338.
- Ciampi, L., en C. Müller (1976), *Lebensweg und Alter der Schizophrenen: eine katamnestiche Langzeitstudie bis ins Senium*. Springer Verlag, Berlin.
- Cohen, S.M., M.S. Allen en W. Pollin (1972), Relationship of schizo-affective psychosis to manic depressive psychosis and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 26, 539-546.
- Coryell, W., en M.T. Tsuang (1985), Major depression with mood congruent or



- mood incongruent psychotic features, outcome after 40 years. *Am. J. Psychiatry*, 152, 479-481.
- Croughan, J.L., A. Welner en E. Robins (1974), The group of schizo-affective and related psychoses. II. Record studies. *Arch. Gen. Psychiat.*, 31, 632-636.
- Curson, D.A., T.R.E. Barnes, R.W. Bamber e.a. (1985), Long term depot maintenance of chronic schizophrenic outpatients: course of illness, stability of diagnosis and the role of a special maintenance clinic. *Brit. J. Psychiatry*, 146, 464-480.
- Cutting, J.C., A.W. Clare en A.H. Mann (1978), Cycloid psychosis: an investigation of the diagnosis concept. *Psychol. Med.*, 8, 637-648.
- Cutting, J., P.J. Cowen, A.H. Mann en R. Jenkins (1986), Personality and psychosis: use of the standardised assessment of personality. *Acta Psychiat. Scand.*, 73, 87-92.
- Delva, N.J., en F.J.J. Letemendia (1982), Lithiumtreatment in schizophrenia and schizo-affective disorders. *Brit. J. Psychiatry*, 141, 387-400.
- Dijk, W.K. van (1963), *Psychopathologische en klinische aspecten van de psychogene psychosen*. Dissertatie, Van Denderen, Groningen.
- Falloon, I.R.H., R.P. Libermann, F.J. Lillie en C.E. Vaughn (1981), Family therapy for relapsing schizophrenics and their families, a pilot study. *Family Process*, 20, 211-222.
- Fenton, W.S., L.R. Mosher en S.M. Matthews (1981), Diagnosis of schizophrenia: a critical review of current diagnostic systems. *Schizophrenia Bull.*, 7, 452-476.
- Fleiss, J.L., R.F. Prien, D.L. Dunner en R.R. Fieve (1978), Actuarial studies of the course of manic depressive illness. *Compr. Psychiatry*, 19, 335-362.
- Gershon, E.S., J. Hamovit, J.J. Guroff, E. Dibble e.a. (1982), A family study of schizo-affective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39, 1157-1167.
- Gift, E., J.S. Strauss, K.F. Kokes, D.W. Harden en B.A. Ritzler (1980), Schizophrenia, affect and outcome. *Am. J. Psychiat.*, 137, 580-585.
- Gittelman-Klein, R., en D. Klein (1969), Premorbid social adjustment and prognosis in schizophrenia. *J. Psychiat. Res.*, 7, 35-53.
- Goldstein, M.J., E.M. Rodnick, J.R. Evans e.a. (1978), Drug and family therapy in the aftercare treatment of acute schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 35, 1169-1177.
- Goodnick, P.J., en H.Y. Meltzer (1984), Treatment of schizo-affective disorders. *Schizophrenia Bull.*, 10, 30-45.
- Grossman, L.S., M. Harrow en J.R. Sands (1986), Features associated with thought disorders in manic patients at 2-4 year follow up. *Am. J. Psychiatry*, 143, 306-311.
- Harrow, W., en D. Quinlan (1977), Is disordered thinking unique to schizophrenia? *Arch. Gen. Psychiat.*, 34, 15-21.
- Harrow, W., M.L. Silverstein en J. Marengo (1983), Disordered thinking: does it identify nuclear schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 26, 34: 433-439.
- Harrow, M., en L.S. Grossman (1984), Outcome in schizo-affective disorders: a critical review and reevaluation of the literature. *Schizophrenia Bull.*, 10, 87-108.
- Huber, G., G. Gross en R. Schuttler (1979), *Schizophrenie: verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeitsuntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken*. Springer Verlag, Berlin.
- Jablensky, A. (1981), Symptoms, patterns of course and predictors in the func-

- tional psychoses: some nosological implications. In: S. Tognoni, C. Bellantuono en M. Lader (red.), *Epidemiological impact of psychotropic drugs*. Elsevier, Amsterdam.
- Johnson, F.N. (red.) (1980), *Handbook of lithium therapy*. MTP Press Ltd. Falcon house, Lancaster, England.
- Jong, A. de (1984), *Over psychiatrische invaliditeit*. Dissertatie, RU Groningen.
- Kendler, K.S., en M.T. Tsuang (1982), Identical twins concordant for the progression of affective illness to schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 141, 563-566.
- Kendler, K.S., A.M. Gruenberg en M.T. Tsuang (1986), A DSM-III family study of the non schizophrenic psychotic disorders. *Am. J. Psychiatry*, 143, 1098-1108.
- Kuilman, M. (1971), *Klinische en psychopathologische beschouwingen over de endogenie*. De tijdstroom, Lochem.
- Leff, J.P., en C. Vaughn (1980), The interaction of life events and relatives' expressed emotions in schizophrenia and depressive neurosis. *Brit. J. Psychiat.*, 136, 146-153.
- Meltzer, H.Y., R.C. Arota en J. Metz (1984), Biological studies of schizo-affective disorders. *Schizophrenia Bull.*, 10, 49-69.
- Mendlewicz, J., P. Linkowski en J. Willmotte (1980), Relationship between schizo-affective illness and affective disorders or schizophrenia. *J. Aff. Dis.*, 2, 289-302.
- Morrison, J., G. Winokur, R. Crowe en J. Clancy (1973), The IOWA 500: The first follow up. *Arch. Gen. Psychiat.*, 29, 678-682.
- Perris, C. (1974), A study of cycloid psychoses. *Acta Psychiat. Scand.*, suppl. 253.
- Pope, H.G., en J.F. Lipinski (1978), Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness. A reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research. *Arch. Gen. Psychiat.*, 35, 811-828.
- Pope, H.G., J.F. Lipinski, B.M. Cohen en D.T. Axelrod (1980), 'Schizo-affective disorder': an invalid diagnosis? A comparison of schizo-affective disorder, schizophrenia and affective disorder. *Am. J. Psychiat.*, 13, 921-927.
- Post, F. (1971), Schizo-affective symptomatology in later life. *Brit. J. Psychiatry*, 118, 437-445.
- Prien, R.F., E.M. Caffey en C.J. Klett (1972), A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of excited schizo-affectives. *Arch. Gen. Psychiatry*, 27, 182-189.
- Procci, W.R. (1976), Schizo-affective psychosis, fact or fiction? A survey of the literature. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1167-1178.
- Rieder, R.O., L.S. Mann, D.R. Weinberger, D.P. van Lamen en R.M. Post (1983), C.T. scans in patients with schizophrenic, schizo-affective and bipolar affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 40, 735-739.
- Robins, E., en S.B. Guze (1970), Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness; its application to schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 126, 983-987.
- Sheldrick, C., A. Jablensky, N. Sartorius en M. Shepherd (1977), Schizophrenia succeeded by affective illness: catamnestic study and statistical enquiry. *Psychol. Med.*, 7, 619-624.
- Slooff, C.J. (1984), *De klassifikatie en het beloop van schizofrene en reactieve psychosen*. Dissertatie, RU Groningen.
- Slooff, C.J., T.K. Bouman, J. Niemantsverdriet-van Kampen en J. Ormel (1985),

- Lithiumprofylaxe o.k., maar hoe lang? Een beloopstudie bij affectieve en schizo-affectieve stoornissen. *Ned. T. v. Geneeskunde*, 129, 1729-1733.
- Spitzer, R.L., J. Endicott en E. Robins (1978), Research diagnostic criteria. Rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry*, 35, 773-778.
- Strauss, J.S., en W.T. Carpenter (1974), Characteristic symptoms and outcome in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 30, 429-434.
- Tilburg, W. van (1970), 'Pink spot' en schizofrenie. Dissertatie, Van Soest, Amsterdam.
- Tsuang, M.T., en M. Dempsey (1979), Longterm outcome of major psychoses. II. schizo-affectieve psychoses. *Arch. Gen. Psychiat.*, 36, 1302-1305.
- Tsuang, M.T. (1979), 'Schizo-affective disorder': Dead or alive. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36, 633-635.
- Tsuang, M.T., en R. van der Mey (1980), *Genes and the mind, inheritance of mental illness*. Oxford University Press.
- Vaughn, C., en J.P. Leff (1976), The influence of family life and social factors on the course of psychiatric illness. *Brit. J. Psychiat.*, 129, 125-137.
- Welner, A., J.L. Croughan en E. Robins (1974), The group of schizo-affective and related psychoses. I. A persistent enigma. *Arch. Gen. Psychiatry*, 31, 628-631.
- Welner, A., J.L. Croughan, R. Fishman en E. Robins (1977), The group of schizo-affective and related psychoses, a follow up. *Compr. Psychiat.*, 18, 431-441.
- Wing, J.K., en J.M. Nixon (1975), Discriminating symptoms in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 853-859.
- Wing, J.K. (red.) (1978), *Schizophrenia. Towards a new synthesis*. Academic Press, Londen.
- Wiersma, D., R. Giel, A. de Jong en C.J. Slooff (1983), Chroniciteit bij functionele psychosen. *T. voor Psychiatrie*, 26, 402-419.
- World Health Organisation (1973), *The international pilot study of schizophrenia*. WHO, Genève.
- World Health Organisation (1979), *Schizophrenia, an international follow up study*. J. Wiley and sons ltd., Chichester.
- Zubin, J., J. Magaziner en R. Steinhauer (1983), The metamorphosis of schizophrenia: from chronicity to vulnerability. *Psychol. Med.*, 13, 551-571.

Schrijver is als psychiater verbonden aan het Psychiatrisch Centrum 'Licht en Kracht' te Assen.