

De diagnostische heterogeniteit in perspectief

E. Van Assche, R. van Winkel

- Achtergrond** Psychiatrische ziektebeelden staan bekend om hun heterogeniteit. Bij twee personen kan bijvoorbeeld depressie gediagnosticeerd worden, hoewel er vrijwel geen overlap bestaat in de symptomen.
- Doel** Bespreken van de rol van heterogeniteit en etiologische stratificatie bij psychiatrische diagnostiek, en van de voornaamste factoren die transdiagnostisch en diagnosespecifiek een rol spelen.
- Methode** In een narratieve review gaan we in op de meest bediscussieerde aspecten die tot heterogeniteit bijdragen.
- Resultaten** Bepaalde omgevingsfactoren, waaronder stress en trauma in de kindertijd, spelen een rol in het ontstaan van psychiatrische aandoeningen en dragen bij tot de geobserveerde heterogeniteit. Verder vertonen psychiatrische stoornissen een complex-genetisch risicoprofiel, wat betekent dat het risico op een stoornis vaak voortkomt uit de interactie tussen genetische belasting en omgevingsfactoren waaraan het individu blootgesteld werd. We beschrijven ook heterogeniteit binnen de levensloop en gaan daarbij in op prodromen en chroniciteit.
- Conclusie** Heterogeniteit weerspiegelt diversiteit in de etiologie en biedt van daaruit mogelijkheden voor etiologische stratificatie, fijnere diagnostiek en effectievere behandelopties.

Psychiatrische diagnostische categorieën zijn regelmatig voer voor discussie.¹ Niet zelden gaat het dan over heterogeniteit, wat typisch is voor psychiatrische ziektebeelden.¹ Enerzijds kan een depressie bij twee verschillende personen er fenomenologisch erg verschillend uitzien. Anderzijds zijn er ook symptomen, zoals insomnie, die tot meerdere ziektebeelden kunnen behoren en bijgevolg als geïsoleerd symptoom in de diagnostiek weinig richtinggevend zijn. Het transdiagnostische perspectief is een eerste aspect; dit beschrijft Marcelis in een ander artikel in dit nummer. Heterogeniteit – of hoe een aandoening zich op verschillende manieren kan presenteren – is als de keerzijde van de medaille. Heterogeniteit op zich is een generisch begrip en kan verwijzen naar verschillende domeinen, zoals behandelrespons, functioneringsniveau of het ziekteverloop.

In dit artikel beperken we ons tot heterogeniteit in de symptoompresentatie, en dus de relevantie voor diagnostiek. De klinische presentatie kan ook binnen een diagnose gedurende het leven veranderen en tot heterogeniteit bijdragen, met relevantie voor diagnostiek. Heterogeniteit is een uitdaging voor onderzoek, omdat er steeds de vraag gesteld wordt of het gerechtvaardigd is alle mensen met een depressie in één categorie onder te brengen.¹ Tegelijkertijd leidt heterogeniteit ook tot klinische verwarring omdat in principe twee professio-

nals tot andere diagnoses kunnen komen voor dezelfde patiënt op hetzelfde moment.

Heterogeniteit in psychiatrische diagnoses: 'Lost in translation'

Het beschrijven van patiënten en hun ziektebeelden blijft erg belangrijk binnen ons vakgebied. Hierbij kunnen we terugblikken op een lange traditie en eigenen we ons een specifiek vocabulaire toe.² We blijven een bijzonder talige discipline waarbij diagnostisch relevante informatie snel verloren kan gaan, omdat de patiënt zich niet goed kan uitdrukken, omdat de onderzoeker de patiënt anders begrepen heeft of omdat de onderzoeker in de *status mentalis* zijn of haar bevindingen met een andere bewoording noteert als de volgende collega. Critici van de DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) van de American Psychiatric Association en het ICD-classificatiesysteem (*International Classification of Diseases*) van de Wereldgezondheidsorganisatie argumenteren vaak ook vanuit deze hoek: zij stellen dat de diagnostische categorieën te breed beschrijvend zijn en daardoor als onvoldoende specifiek worden waargenomen.³ Mathematisch is het mogelijk dat twee individuen met depressie, volgens de DSM-criteria, geen enkel symptoom gemeenschappelijk hebben, als de ene insomnie heeft en de andere hypersomnie.

Er bestaat al langer een wens naar eenduidige, zichtbare en meetbare parameters, zoals veranderingen in het bloed of bij beeldvorming waaraan we de diagnose zonder discussie – of met meer zekerheid – kunnen vastmaken.⁴ De hoop bestaat dat deze zogenaamde ‘biomarkers’ een mogelijk antwoord bieden op de geobserveerde heterogeniteit en de diagnostische uitdagingen die daarmee gepaard gaan.⁴ De ideale biomarker is een kenmerkende verandering die in het bestcasescenario specifiek en sensitief is en de betrouwbaarheid van diagnoses en succes van de behandeling kan vergroten.⁴ Deze zoektocht is tot op heden in de psychiatrie grotendeels vruchteloos gebleken. De zoektocht naar biomarkers weerspiegelt vooral een behoefte aan fijnere classificatie in meer homogene subgroepen van patiënten.⁴ Er is echter de belangrijke vaststelling dat zelfs bij stoornissen die in belangrijke mate het gevolg zijn van een goed beschreven genetische copynumbervariant (CNV), zoals het 22q11-syndroom, geldt dat de klinische presentatie bijzonder heterogeen kan zijn.⁵

De ‘immunometabole depressie’ is een (eerste) voorbeeld van een fijnere diagnostische categorie als mogelijk subtype van depressie. Dit subtype wordt gekenmerkt door een energiedeficit dat tot uiting komt in hypersomnie, vermoeidheid en toegenomen eetlust, subklinische inflammatie en metabole veranderingen.⁶ Er zijn bovendien aanwijzingen dat voor dit type depressie een anti-inflammatoire behandeling als augmentatie een meerwaarde zou kunnen hebben.⁶ Het streven naar dit soort subtypes met een biologische basis is een poging om de heterogeniteit te beperken.⁴ De veronderstelling is dat het onderscheiden van fijnere diagnostische categorieën, minder heterogeniteit, het mogelijk zou maken behandelingen beter op het individu af te stemmen. Dat zou de effectiviteit kunnen vergroten en de bijwerkingen beperken. Een veelbelovende stap richting gepersonaliseerde psychiatrie.

Ook bij onderzoek gaat men meestal uit van bestaande diagnostische categorieën om de biologie te begrijpen. Om diagnostische heterogeniteit te begrijpen, is dus een paradigmaverschuiving nodig waarbij we vanuit etiologische processen biologische veranderingen kunnen begrijpen en, als gevolg, hun impact op de klinische presentatie. Dit wordt ook wel ‘etiologische stratificatie’ genoemd.

Welke rol spelen transdiagnostische en diagnosespecifieke risicofactoren in heterogeniteit?

Psychiatrische aandoeningen zijn in de regel multifactorieel. Dat betekent dat het ziektebeeld tot stand komt uit de combinatie – en interactie – van een genetische kwetsbaarheid en stressoren van allerlei aard uit de omgeving, waaronder ook blootstelling aan acute en chronische stress of trauma. Zowel voor de omgeving als de genetica geldt dat er risicofactoren zijn die typisch zijn voor de diagnose, alsook risicofactoren die transdiagnostisch zijn en zo tot heterogeniteit bijdragen. Psychiatrische stoornissen hebben een complex-genetische basis. Dit betekent dat meerdere genetische vari-

anten tezamen tot het ziekterisico bijdragen. Mensen kunnen een grote genetische lading hebben, dat maakt hen meer kwetsbaar, in het bijzonder als ze bijkomend aan stress of trauma blootgesteld zijn. Ze kunnen ook in verhouding minder risicovarianten dragen, dat maakt hen typisch minder kwetsbaar voor het ontstaan van een psychiatrische aandoening, stress of trauma.⁷ Een dergelijk model wordt intussen als uitgangspunt aangenomen voor alle majeure psychiatrische aandoeningen, waaronder schizofrenie, depressie en bipolaire stoornis. Enerzijds bestaat er een grote genetische overlap tussen de verschillende psychiatrische stoornissen, anderzijds zijn er intussen ook aanwijzingen dat genetische profielen ook diagnosespecifiek kunnen zijn. Bij ‘etiologische stratificatie’ gaat men ervan uit dat risicofactoren, waaronder ook genetische, via verschillende biologische en andere processen gedurende iemands individuele levensloop uiteindelijk potentieel tot een brede waaier aan psychiatrische stoornissen kunnen bijdragen.⁸ Voor schizofrenie neemt men aan dat de genetische kwetsbaarheid in verhouding een grotere rol speelt, voor depressie is het omgekeerd en schrijft men in verhouding een grotere rol aan de omgeving toe.⁷

Met polygene risicoscores (PRS) kan de genetische lading voor een aandoening in beeld gebracht worden en vergeleken.⁷ Zo kon worden aangetoond dat mensen die uiteindelijk een diagnose schizoaffectieve stoornis kregen, zich ook genetisch tussen schizofrenie en bipolaire stoornis bevinden. Mensen die op basis van klinische therapieresistentie clozapine kregen, bleken ook een grotere lading op de schizofreniescore te hebben,⁹ en mensen met een depressieve stoornis en hogere lading op de schizofreniescore vertoonden een verminderde respons op de antidepressieve therapie.¹⁰ Omgekeerd kon worden aangetoond dat individuen met een bipolaire stoornis die een hogere schizofreniescore hebben een slechtere respons op lithium vertonen dan patiënten die een duidelijk lagere schizofreniescore hebben; dit was niet het geval voor de lading op de depressie of bipolaire score.¹¹

Zij het nog beperkt, toch kan ook genetica, vanuit de moleculaire basis, bijdragen tot de grote puzzel van klinische heterogeniteit en het inzicht in mogelijke klinisch relevante subtypes binnen diagnostische categorieën. Ook risicofactoren uit de omgeving en persoonlijke voorgeschiedenis dragen tot heterogeniteit bij. Analooq aan de genoemde CNV's geldt ook voor risicofactoren in de omgeving dat dezelfde, goed gedefinieerde risicofactor tot veel verschillende symptoomprofielen kan leiden. Wat dat betreft is omgeving niet zo veel anders dan genetica. Enerzijds dragen acute en chronische stress, net als traumatische ervaringen in de kindertijd, bij tot het risico op een majeure psychiatrische aandoeningen zoals depressie, psychotische stoornissen en schizofrenie, bipolaire stoornis, maar ook andere psychiatrische stoornissen. Anderzijds kunnen er echter ook protectieve factoren uit de omgeving voortkomen. Ook hierin ligt heterogeniteit verstopt.

Voor acute en chronische stress geldt dat de 'dosis' en de impact van de blootstelling relevant zijn voor het risico en presentatie van psychiatrische stoornissen.¹² Ook is het zowel voor depressie als voor schizofrenie relevant op welke leeftijd de blootstelling plaatsvond.¹² De subjectieve beleving speelt hierbij een erg belangrijke rol. Hoe iets waargenomen wordt, is dan ook weer sterk individueel bepaald, onder andere door voorgaande ervaringen.¹³ Het geheel speelt een belangrijke rol in het risico op psychiatrische stoornissen of de mogelijkheden voor het individu om met veerkracht te reageren.¹³ Uit de combinatie van risico- en protectieve factoren, bij uitbreiding het geheel aan omgevingsfactoren of het 'exposome', ontstaat een individueel profiel. Dit profiel beïnvloedt en draagt bij tot de klinische heterogeniteit.¹³ Verschillende subtypes van acute of chronische stress of trauma dragen op andere wijze bij aan psychiatrische stoornissen – en dus ook aan heterogeniteit.¹⁴ Het onderzoek van Alkema e.a. toonde dat misbruik vooral bij schizofrenie het risico vergrootte (oddsratio: 3,51), waarbij verwaarlozing eerder met bipolaire stoornis geassocieerd was (oddsratio: 2,69).¹⁴ Verwaarlozing en emotioneel misbruik lijken dan weer eerder met een depressieve stoornis in verband gebracht te worden.¹⁵ Blootstelling aan de omgeving gaat natuurlijk ook verder dan stress alleen. Zo werd ook reeds aangetoond dat wonen in een omgeving met meer grote bomen, vooral voor mensen met een lagere socio-economische status, ertoe leidde dat in verhouding minder antidepressiva werden voorgeschreven.¹⁶

Toxische blootstelling, zoals aan drugs en alcohol, behoort ook tot omgevingsfactoren die een diagnose-specifiek risico representeren – en tot heterogeniteit kunnen bijdragen. Als meest typische voorbeeld wordt vaak de combinatie cannabisgebruik en psychose genoemd. Een eerste psychotische episode in de context van cannabisgebruik zal vaak als cannabisgeïnduceerde psychose gediagnosticeerd worden en nog niet als schizofrenie. Toch wordt het conversierisico, dat jaren na een cannabisgeïnduceerde psychose een diagnose van schizofrenie volgt, op ongeveer 30% geschat.¹⁷

Om ook in de interpretatie van risicofactoren het beschrijvende niveau van heterogeniteit te kunnen overstijgen is een beter begrip nodig van de interacties tussen omgevingsfactoren en het individu. Het verkrijgen van inzicht in hoe de genetische kwetsbaarheid, maar ook de HPA-as (hypothalamus-hypofyse-bijnier) en het immuunsysteem interageren met blootstelling uit de omgeving zijn stappen in de juiste richting om de heterogeniteit op symptoomniveau beter te begrijpen. Hierbij gaat het ook om de relatie tussen psychologische thema's, zoals de rol van identiteitsontwikkeling bij depressie en schizofrenie, en biologische correlaten zoals traumaspecifieke activatie van de hippocampus en de amygdala.¹⁸ Er blijven nog veel vraagtekens als het erom gaat hoe de omgeving – op welke wijze dan ook – het lichaam anders, of net niet anders, beïnvloedt en zo bijdraagt tot heterogeniteit in het psychiatrische beeld.¹⁸

Heterogeniteit bij 1 persoon

De meeste ernstige psychiatrische aandoeningen beginnen in de adolescentie of jongvolwassenheid. Bij kwetsbare adolescenten komen initieel typisch meerdere symptoomdomeinen voor die op dat moment nog moeilijk te duiden zijn, zoals depressieve en angstsymptomen, gecombineerd met negatief affect en eenzaamheid. Pas later wordt duidelijk in welke richting het ziektebeeld zich ontwikkelt, zoals een psychotische stoornis. Onder meer omdat prodromen per definitie met veel diagnostische onzekerheid gepaard gaan, wordt intussen toenemend gepleit voor een dimensioneel model met focus op een subklinische, transdiagnostische syndroomstructuur in de adolescentie en jongvolwassenheid. Adolescenten en jongvolwassenen bewegen zich hierbij langs twee assen: ernst en complexiteit.¹⁹ Zo kan men het stellen van een formele diagnose uitstellen tot er meer diagnostische duidelijkheid is over het symptoomverloop.

Binnen een ziektebeeld blijft fenotypische heterogeniteit ook na de adolescentie een uitdaging. Therapie-resistentie en chroniciteit gaan typisch gepaard met een andere klinische presentatie: meer uitgesproken cognitieve problemen, problemen met emotieregulatie en het executief functioneren.²⁰ Schizofrenie is hier het meest typische voorbeeld, maar vergelijkbare beperkingen in het dagelijks functioneren kunnen ook optreden in de context van een chronische depressieve stoornis en andere psychiatrische ziektebeelden na een langdurig ziekteverloop.²¹ Afhankelijk van het ziektebeeld en de onderzochte populatie wordt geschat dat therapieresistentie bij 30% van de patiënten voorkomt, zowel voor schizofrenie als voor depressie.²¹

In deze fase van het ziekteverloop worden vaak ook andere ondersteunende maatregelen gevraagd dan in andere fasen van het ziekteproces of bij mensen die op een eerder tijdstip van het ziekteverloop remissie konden bereiken.²¹ Ook hier zijn er aanwijzingen dat het nuttig kan zijn heterogeniteit serieus te nemen en op stratificatie en fijnere diagnostiek in te zetten. Onder andere bij het Europese PsychSTRATA-project wil men mensen met een hoger risico op een zwaar ziekteverloop en chroniciteit vroegtijdig kunnen identificeren in de hoop hen sneller en vooral intensiever te kunnen behandelen.

Ook wanneer een diagnose gesteld werd, kan deze veranderen in de loop van het leven. Een Zweedse nationale cohortstudie toonde aan dat 12% van de mensen met een schizotypische-persoonlijkheidsstoornis na een tijd een diagnose van schizofrenie kregen.²² De auteurs van een andere Zweedse nationale cohortstudie argumenteren dat bij ongeveer 6% van de mensen met een depressie 13 jaar later bipolaire stoornis gediagnosticeerd werd.²³ Een grotere genetische lading voor bipolaire stoornis en een psychotische depressie in de eigen psychiatrische voorgeschiedenis behoorden tot de sterkste voorspellende factoren om jaren na een eerste depressie een diagnose van bipolaire stoornis te krij-

gen.²³ Een post-partumpsychose is een indicator voor de kwetsbaarheid voor, en soms ook een voorbode van, een diagnose van een bipolaire stoornis; ook genetisch zijn deze stoornissen verwant.²⁴ Tegelijkertijd zijn depressie en gedragsveranderingen bekende prodromen van neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer, *Lewy-body*dementie of de ziekte van Parkinson.²⁵

Conclusie

Heterogeniteit blijft een uitdaging binnen de psychiatrie. Gebaseerd op epidemiologisch, moleculair en ander onderzoek krijgen we toenemend zicht op factoren die hiertoe bijdragen. Deze factoren vergroten het inzicht in de etiologische processen en in wat er nodig is om diagnostische heterogeniteit te vertalen naar homogenere subgroepen van patiënten. In de diversiteit van klinische presentaties, of de heterogeniteit, zit veel informatie verborgen die we kunnen inzetten voor de geïndividualiseerde diagnostiek en patiëntenzorg. Het voorbeeld van de immunometabole depressie toont hoe fijnere categorieën op basis van een specifiek symptoomprofiel, gekoppeld aan een onderliggend inflammatoir etiologisch proces, kunnen leiden tot een reductie van de heterogeniteit. Hiermee bieden ze ook mogelijkheden voor een passender behandeling.

LITERATUUR

- Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV, e.a. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. *World Psychiatry*. 2022; 21: 393-414.
- Engel IM. The mental status examination in psychiatry: Origin, use, and content. *Acad Psychiatry* 1979; 3: 99-108.
- Newson JJ, Pastukh V, Thiagarajan TC. Poor separation of clinical symptom profiles by DSM-5 disorder criteria. *Front Psychiatry* 2021; 12.
- Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F, e.a. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry* 2023; 22: 236-62.
- Sebat J, Levy DL, McCarthy SE. Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. *Trends Genet* 2009; 25: 528-35.
- Penninx BWJH, Lamers F, Jansen R, e.a. Immuno-metabolic depression: from concept to implementation. *Lancet Reg Health Eur* 2025; 48: 101166.
- Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O, e.a. New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: discoveries, challenges and clinical implications. *World Psychiatry* 2023; 22: 4-24.
- van Winkel R. Aetiological stratification as a conceptual framework for gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015; 24: 6-11.
- Lin BD, Pinzón-Espinosa J, Blouvard E, e.a. associations between polygenic risk score loading, psychosis liability, and clozapine use among individuals with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2023; 80: 181-5.
- Serretti A, Baune BT. Transdiagnostic effects of schizophrenia polygenic scores on treatment outcomes in major psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2025; 21: 547-62.
- Schubert KO, Thalamuthu A, Amare AT, e.a. Combining schizophrenia and depression polygenic risk scores improves the genetic prediction of lithium response in bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 606.
- Croft J, Heron J, Teufel C, e.a. Association of trauma type, age of exposure, and frequency in childhood and adolescence with psychotic experiences in early adulthood. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 79-86.
- Gee DG. Early adversity and development: Parsing heterogeneity and identifying pathways of risk and resilience. *AJP* 2021; 178: 998-1013.
- Alkema A, Marchi M, van der Zaag JAJ, e.a. Childhood abuse v. neglect and risk for major psychiatric disorders. *Psychol Med* 2024; 54: 1598-609.
- Betz LT, Rosen M, Salokangas RKR, e.a. Disentangling the impact of childhood abuse and neglect on depressive affect in adulthood: A machine learning approach in a general population sample. *J Affect Disord* 2022; 315: 17-26.
- Marselle MR, Bowler DE, Watzema J, e.a. Urban street tree biodiversity and antidepressant prescriptions. *Sci Rep* 2020; 10: 22445.
- Myran DT, Harrison LD, Pugliese M, e.a. Transition to schizophrenia spectrum disorder following emergency department visits due to substance use with and without psychosis. *JAMA Psychiatry* 2023; 80: 1169-74.
- Lecei A, van Winkel R. Hippocampal pattern separation of emotional information determining risk or resilience in individuals exposed to childhood trauma: Linking exposure to neurodevelopmental alterations and threat anticipation. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 108: 160-70.
- Scott J, Iorfino F, Capon W, e.a. Staging 2.0: refining transdiagnostic clinical staging frameworks to enhance reliability and utility for youth mental health. *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 461-71.
- Servaas MN, Schoevers RA, Bringmann LF, e.a. Trapped: rigidity in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 1022-4.
- Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022; 27: 58-72.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Evelien Van Assche, psychiater en onderzoeker, Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster.

Ruud van Winkel, hoogleraar Psychiatrie, Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven, Leuven.

Correspondentie

Dr. Evelien Van Assche (evelien.vanassche@uni-muenster.de).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-7-2025.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2025;67(8):460-463