

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/138747>

Please be advised that this information was generated on 2020-11-30 and may be subject to change.

Een veranderende kijk op psychiatrische stoornissen

P.J.M. VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, P. VAN DEURZEN, I. OOSTERLING, W. GROEN, M. LANGEN, A.L. LAGRO-JANSSEN, R.J. VAN DER GAAG

- ACHTERGROND** De atheoretische benadering van psychiatrische stoornissen, geïntroduceerd door DSM-III, heeft een revolutie teweeggebracht. Deze heeft een grote stimulans gegeven aan wetenschappelijk onderzoek; vergemakkelijkt door de ontwikkeling van nieuwe technieken in de genetica, neuro-imaging en neuropsychologie. Echter, de wetenschappelijke bevindingen van de afgelopen twee decennia geven aanleiding de geldigheid van de klinische entiteiten, zoals in de DSM beschreven, in twijfel te trekken.
- DOEL** Het ontwikkelen van een nieuwe visie op ontwikkelingspaden van psychiatrische stoornissen, klinische diagnostiek en wetenschappelijke classificatie.
- METHODE** Weergeven van de stand van zaken wat betreft onderliggende endofenotypes op het niveau van epigenetica, hersenen, neurotransmitters en neuropsychologische bevindingen.
- RESULTATEN** Geno- en endofenotypes correleren niet één op één met de klinische beelden, zoals gedefinieerd in zelfs de recentste classificatie volgens DSM-5.
- CONCLUSIE** De DSM biedt uitgebreide mogelijkheden om psychiatrische stoornissen te classificeren middels een indeling op symptoomniveau. Toch blijken deze categorieën minder onderscheidend te zijn dan vermoed, daar onderzoek uitwijst dat er op het niveau van genen, epigenetische verschijnselen en endofenotypes veel overlap bestaat. Dit zou kunnen pleiten voor meer individuele diagnostiek, zowel in de klinische praktijk als voor wetenschappelijk onderzoek. Hierin zou meer aandacht kunnen zijn voor dimensies van emoties en gedrag, kwetsbaarheid en veerkracht. Een dergelijke benadering via genotypes, endofenotypes, epigenetica en de hersenfunctionaliteit zou kunnen bijdragen aan verheldering van de wisselwerking tussen deze niveaus ofwel de onderliggende mechanismen van psychiatrische stoornissen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)10, 670-679

TREFWOORDEN classificatie, genetica, neuro-imaging, neuropsychologie, ontwikkeling, psychiatrische stoornissen



ARTIKEL



De onlangs bijgewerkte uitgave van DSM (DSM-5; 2013) staat voor de actueelste *state-of-the-art* visie op classificatie van psychiatrische stoornissen. In deze langverwachte revisie zouden de recentste wetenschappelijke bevindingen op het gebied van neurobiologie en gedragsstudies verwerkt worden. De opstellers van de DSM-5 kiezen zowel voor een categorale als voor een dimensionele benadering. Met dimensionele maten kan de ernst van de psychiatrische stoornissen gemarkeerd worden. Dit biedt een accurate en

betrouwbare mogelijkheid om het functionele en sociale disfunctioneren in kaart te brengen.

De '*pre-emption rules*' uit eerdere uitgaven, die het onmogelijk maakten om twee vormen van psychiatrische stoornissen te scoren waarvan men veronderstelde dat ze elkaar uitsloten, zijn afgeschaft. Zodoende kan in de DSM-5 iedere denkbare 'comorbiditeit' genoteerd worden. Aan de ene kant heeft dit onmiskenbare voordelen voor zowel het klinische werk als voor wetenschappelijk onderzoek. Aan

de andere kant kleeft er ook een aantal nadelen aan het vasthouden aan een categorale indeling op basis van gedragskenmerken en het toestaan van een ongelimiteerd aantal comorbide classificaties bij een patiënt. Hierdoor dreigt de psychiatrische diagnostiek teruggebracht te worden tot een loutere opsomming van symptomen. Stoornissen worden gedefinieerd op grond van positieve criteria. Dat kan ten koste gaan van het diagnostische proces waarbij de diagnosticus tracht te doorgronden waarom deze bijzondere combinatie van symptomen zich bij deze patiënt onder deze omstandigheden voordoet. In dit artikel gaan wij na of de DSM-5 werkelijk een weerspiegeling vormt van onze actuele kennis over psychiatrische stoornissen en of deze een goede aanzet geeft tot verder wetenschappelijk onderzoek dat ons begrip van de psychiatrische stoornissen zal vergroten. Met het oog op dit doel beschouwen wij recente literatuur over psychiatrische ziektebeelden en comorbiditeit. Tot slot bespreken wij wat de implicaties van onze bevindingen zijn.

Een andere kijk op psychiatrische stoornissen

De atheoretische benadering van psychiatrische stoornissen in achtereenvolgens de DSM-III, DSM-III-R en DSM-IV en DSM-IV-TR is gebaseerd op de beschrijving van waarneembare symptomen als definiërende criteria voor psychiatrische stoornissen. Deze benadering heeft een enorme stimulans gegeven aan wetenschappelijk onderzoek in de afgelopen dertig jaar. Maar begrijpen wij daardoor nu meer van psychiatrische stoornissen? Tot op een bepaalde hoogte zeker. Technologische ontwikkelingen, zoals het in kaart brengen van het menselijke genoom, de ontwikkeling van neuro-imaging en het in beeld kunnen brengen welke neurotransmitters waar actief zijn, hebben voor een geweldige doorbraak gezorgd. De inzichten in de onderliggende mechanismen van psychiatrische stoornissen, zoals beschreven in de eerdere DSM-versies, zijn hierdoor ingrijpend veranderd. Maar klinkt dit door in de hernieuwde DSM? Craddock en Owen (2010) stellen voor om de traditionele beschrijvende classificaties in te ruilen voor een benadering via klinische entiteiten (categorieën en/of dimensies) die sterker verbonden zijn met de onderliggende breinmechanismen. Zij formuleerden een hypothese om de complexe samenhang tussen biomarkers en grote categorieën van psychiatrische stoornissen te beschrijven. Een gelijksoortige genetische predispositie kan tot een grote variatie in klinische uitingen leiden. Deze hypothese wordt krachtig ondersteund door de recente bevinding dat uiteenlopende vormen van psychiatrische (ontwikkelings-) stoornissen, zoals autisme, ADHD, stemmingsstoornissen en schizofrenie, dezelfde genetische predispositie als basis hebben of varianten zijn van een onderliggende zelfde kwetsbaarheid (Cross-Disorder Group 2013).

AUTEURS

PATRICIA J.M. VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, psychiater, Dimence GGz Overijssel – Centrum voor Ontwikkelingsstoornissen (COS), Deventer, en Radboud Universitair Medisch Centrum en Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie, Universitair Centrum, Nijmegen.

PATRICIA VAN DEURZEN, projectmanager, Radboud Universitair Medisch Centrum en Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie, Universitair Centrum, Nijmegen.

IRIS OOSTERLING, gezondheidszorgpsycholoog, Radboud Universitair Medisch Centrum en Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie, Universitair Centrum, Nijmegen.

WOUTER GROEN, kinder- en jeugdpsychiater, Radboud Universitair Medisch Centrum en Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie, Universitair Centrum, Nijmegen, en Donders Centre for Neuroscience, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen.

MARIEKE LANGEN, onderzoeker; thans: beleidsadviseur, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

TOINE LAGRO-JANSSEN, hoogleraar Vrouwenstudies Medische Wetenschappen, Radboud Universitair Medisch Centrum, Eerstelijngeneeskunde.

RUTGER JAN VAN DER GAAG, hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Radboud Universitair Medisch Centrum en Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie, Universitair Centrum, Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

Patricia J.M. van Wijngaarden-Cremers, Dimence, afd. Griesinger, Nico Bolesteinlaan 1, 7416 SB Deventer. E-mail: PvanWijngaarden@dimence.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-03-2014

Ook Van Os (2009a; 2009b) stelt voor om de huidige indeling op grond van geclusterde categoriale kenmerken los te laten en te kijken naar onderliggende verbindende endofenotypen. Zo spreekt hij een voorkeur uit om het begrip 'schizofrenie' te verlaten en voortaan van 'salience-syndroom' te spreken. Daarbij is een verstoorde waarneming met tekortschietende cognitieve bijsturing het onderliggende gezamenlijk kenmerk: een endofenotype binnen de waarnemingsstoornissen.

Psychiatrische stoornissen komen in deze benadering voort uit verstoringen op verschillende onderliggende functionele en structurele niveaus. Tussen het genotype en het klinische beeld (fenotype) liggen meerdere intermediaire niveaus (endofenotype), zoals neurobiologische en psychologische factoren. Deze factoren interacteren met

elkaar, leidend tot uiteenlopende klinische uitingen. Echter, de onderliggende genetische, neurobiologische, psychologische en omgevingsfactoren passen niet één op één op de diagnostische (fenotypische) categorieën. De fenotypische classificatie van psychiatrische stoornissen in de DSM-III heeft wetenschappelijk onderzoek geweldig gestimuleerd, maar heeft tevens nieuwe vragen gegenereerd. De vraag is of deze in de DSM-5 voldoende zijn verwerkt.

In dit artikel zetten wij ontwikkelingsmechanismen die ten grondslag liggen aan fenotypische psychiatrische stoornissen uiteen, om vervolgens te beschouwen welke impact die kennis heeft op ons begrijpen van de bijzondere gelaagdheid van klinische beelden.

Psychiatrische stoornissen: uitkomst van interactieve ontwikkelingen

In 1995 introduceerden Morton en Frith een getrappt model om de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen te verklaren (FIGUUR 1). Zij definieerden drie lagen: een 'organische' (genen en brein), een cognitieve en een gedragsmatige laag.

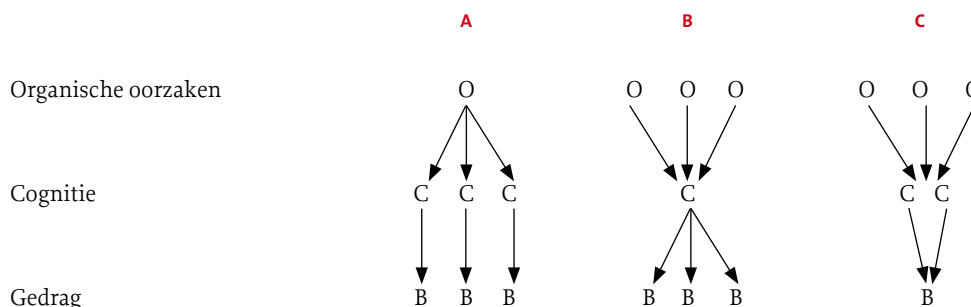
Het model veronderstelt een lineaire causaliteit. Hierin is de organische component verantwoordelijk voor de cognitieve 'stijl', die op zijn beurt het gedrag bepaalt. Er zijn drie varianten binnen het model. Zo kan een enkele genetische hapering (bijvoorbeeld bij het fragile-X-syndroom) de cognitieve ontwikkeling verstoren (zie FIGUUR 1A), maar op uiteenlopende wijzen, waardoor de klinische uitingen verschillend zijn. Een tweede variant is dat één onderliggende cognitieve verstoring (bijvoorbeeld van de executieve functies) verschillende genetische en neurofysiologische oorzaken heeft en zich specifiek op verschillende emotionele en gedragsmatige wijze uit (zie FIGUUR 1B). Ten slotte kunnen verschillende 'organische' oorzaken leiden tot uiteenlopende neurocognitieve afwijkingen die zich op één gedragsmatige wijze uiten (zie FIGUUR 1C).

Het model van Morton en Frith vormde een nuttige aanzet tot het beter begrijpen van psychiatrische (ontwikkelings-) stoornissen, maar in de afgelopen vijftien jaar zijn de inzichten verdiept en veranderd. Zo onderscheidt men tegenwoordig vijf lagen: een genetische laag, een epigenetische, een breinlaag (substraat – connectiviteit – neurotransmissie), een neurocognitieve en een gedragsmatige laag (Cicchetti & Toth 2009). Daarnaast wordt op alle niveaus de ontwikkeling beïnvloed door de biologische, psychologische en sociale omgeving (Cicchetti & Toth 2009). Omgekeerd heeft het individu een sterke impact op zijn of haar directe omgeving. Dit leidt tot een voortdurende individu-omgevinginteractie (*nature-nurture*). Deze wisselwerking is een belangrijke toevoeging aan het lineaire causale model van Morton en Frith.

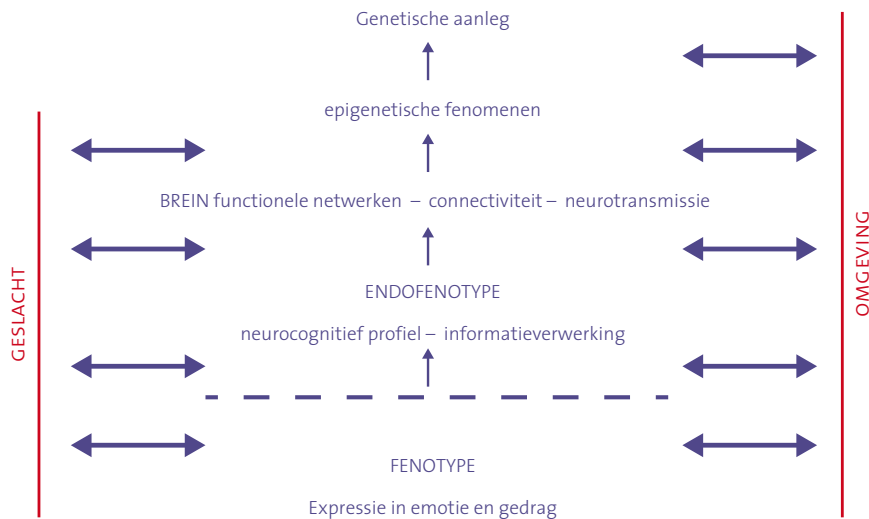
Genetische aanleg en epigenetische veranderingen vormen het brein structureel en dynamisch. Zo zijn connectiviteit en neurotransmissieverdeling resultanten van deze dynamiek. De neurocognitieve eigenschappen van een individu zijn op hun beurt weer de uitkomst van de wisselwerking tussen breinaanleg en ervaringen van alledag. De resultaten van deze wisselwerkingen, welke eveneens beïnvloed worden door geslacht (Nugent & McCarthy 2010), uiten zich in afwijkingen in cognitie, emotie en gedrag. Met andere woorden: genetische en epigenetische afwijkingen leiden tot 'andere' breinen, die zich uiten in 'ander' gedrag.

De huidige opvatting is dat de oorzakelijke paden geen eenrichtingsverkeer zijn, maar dat er een continue interactie is en dat de neurobiologische en cognitieve ontwikkeling voortdurend worden beïnvloed door externe factoren, zoals interpersoonlijke relaties en stress (Lenroot & Giedd 2011). Deze complexe wisselwerking is weergegeven in FIGUUR 2. We zullen deze verder toelichten aan de hand van recente onderzoeksbevindingen.

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 Ontwikkeling als een voortdurend interactief proces



GENETISCHE AANLEG

Erfelijkheid als onderliggende factor voor verschillende psychiatrische stoornissen staat vast (Sullivan e.a. 2012). Toch is de erfelijke transmissie bij psychiatrische stoornissen complex en verre van autosomaal dominant of recessief, zoals Mendel beschreef.

Onderzoek bij eenzijdige tweelingen laat zien dat de concordantie (mate van overeenkomst) voor uiteenlopende ziekten, zoals het risico op hart- en vaatziekten, psoriasis, diabetes en psychiatrische stoornissen (autisme, schizofrenie en bipolaire stoornissen) nooit honderd procent is (Gray e.a. 2007). Deze loopt uiteen van 30-40% tot maximaal 90% bij autisme (Ronald & Hoekstra 2011; Rutter 2000). Kendler (2010) en Dick e.a. (2010) veronderstellen dan ook dat genen meer verantwoordelijk zijn voor het overdragen van een kwetsbaarheid, dan van een specifieke ziekte of stoornis. Dit werpt een nieuw licht op de genetische invloeden op (psychiatrische) aandoeningen.

EPIGENETISCHE FENOMENEN

Epigenetica is de leer van de veranderingen in genexpressie of veranderingen in het cellulaire fenotype veroorzaakt door andere mechanismen dan de gegeven DNA-sequentie. Zo kan het overschrijven van erfelijke eigenschappen in de embryogenese veranderen onder invloed van externe invloeden (Carter 2009), zoals virale infecties (bijv. rubella) (Carter 2009), toxische stoffen (bijv. alcohol; Paintner e.a. 2012) of geneesmiddelen (bijv. thalidomide; Stephens e.a. 2000). Deze veranderingen kunnen beperkt blijven tot het betreffende individu of overerfbaar worden. Ook kunnen er spontaan mutaties optreden (Huguet e.a. 2013).

Hoe spelen deze epigenetische mechanismen een rol? Genen beïnvloeden door tempo en celmigraties de vor-

ming van het brein (Meyer 2007). Mutaties kunnen neurale misvormingen tot gevolg hebben. Genen spelen ook een rol bij de synaptogenese (Duman 2012). Deze activering betekent dat aangelegde neuronen contact met verwante cellen zoeken en zich verbinden via synapsen; deze vormen dan netwerken, die versterkt worden door ervaring. In het tweede levensjaar en tijdens de adolescentie zorgt de apoptose (geprogrammeerde celdood) ervoor dat minder effectieve netwerken 'weggesnoeid' worden. Dit leidt uiteindelijk tot de vorming en het functioneren van de efficiëntste connectieve netwerken, die onontbeerlijk zijn bij de voortdurende noodzaak van snel aanpassen aan wisselende omstandigheden. Echter, epigenetische veranderingen kunnen dit proces beïnvloeden en verstoren.

Epigenetische fenomenen spelen levenslang een rol. Genen kunnen 'aan' en 'uit' gezet worden onder invloed van externe omstandigheden, denk bijvoorbeeld aan het aan- en uitzetten van de melatonineproductie bij blootstelling aan zonlicht (Holliday 1989). Ervaringen kunnen een blijvende invloed hebben op de genexpressie. Zo is recentelijk gebleken dat pesten invloed heeft op de configuratie van het serotonine-transportergen. Dit leidt tot een veranderde cortisolrespons op stress bij slachtoffers van pesten (Ouellet-Morin e.a. 2013). De genetische expressie kan zich dus levenslang onder verschillende omstandigheden wijzigen (epigenetica) of zelfs onder invloed van wisselwerking met de omgeving veranderen.

HET BREIN: FUNCTIONELE NETWERKEN, CONNECTIVITEIT EN NEUROTRANSMISSIE

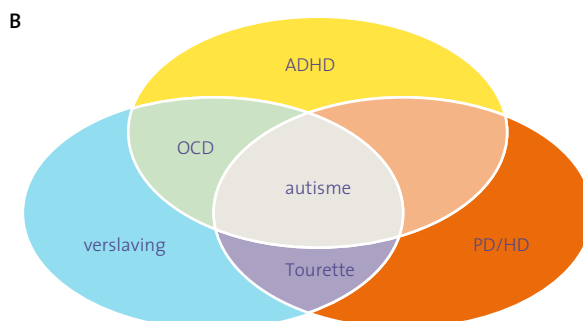
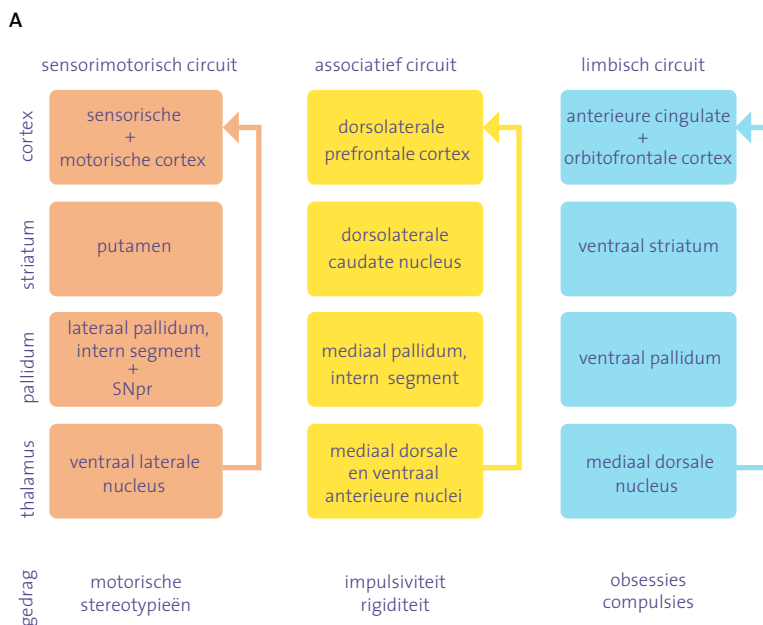
Een derde niveau na genen en epigenetica vormt de functionele ontwikkeling van het brein. Zo laten nieuwe neuro-imagingmogelijkheden (zowel structureel als

functioneel) zien hoe het brein is betrokken bij de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen. Structurele afwijkingen zijn meestal erfelijk bepaald en/of prenataal ontstaan. Postnataal zijn ze het gevolg van trauma of verwoestende nieuwvorming, terwijl functionele anomalieën het gevolg zijn van wisselwerkingen met de (opvoedkundige) omgeving. Ze kunnen zichtbaar worden in afwijkende patronen van connectiviteit binnen cerebrale netwerken. Zo zag men een intense lokale connectiviteit bij mensen met autismespectrumstoornissen, terwijl een controle-groep uit de algemene bevolking juist sterk was in globale connectiviteit (Just e.a. 2007). Ook zorgen verschuivingen in neurotransmitteractiviteit voor (psychiatrische) aandoeningen. Dit is het geval voor dopamine bij de ziekte van

Parkinson, ADHD, autisme en schizofrenie (Langen e.a. 2011), en voor serotonine bij depressie (Hirschfeld 2012). Nobelprijswinnaar Torsten Wiesel was de eerste die aantoonde dat het brein zich interactief ontwikkelt (Hubel & Wiesel 2012). Hij toonde aan dat een normaal aangelegde breinstructuur zich alleen functioneel kan ontwikkelen als deze adequaat gestimuleerd wordt. Zo is visuele stimulatie onontbeerlijk om de occipitale cortex en de visuele banen te verbinden. Deze potentie vervalt als stimulatie met licht te lang uitblijft, met als gevolg functionele blindheid.

Het brein blijft zich zo levenslang ontwikkelen. Al doende worden bij normale en afwijkende ontwikkeling delen en bepaalde circuits van het brein gestimuleerd, terwijl

FIGUUR 3 (A) Model voor classificatie van verschillende typen gedrag op basis van anatomie dat laat zien hoe gedragingen samen kunnen clusteren tot symptoomgroepen binnen verschillende psychiatrische en neurologische aandoeningen (B); OCD = obsessieve-compulsieve stoornis; PD = ziekte van Parkinson; HD = ziekte van Huntington (overgenomen uit Langen e.a. 2011).



andere zich minder zullen ontwikkelen en misschien zelfs wel krimp of verlies van functie zullen laten zien. Daarnaast zijn er onmiskenbaar optimale periodes voor optimale stimulatie. Wanneer deze gemist worden, dan heeft dit levenslange gevolgen (Hubel & Wiesel 2012). Daar staat tegenover dat de enorme plasticiteit van het brein ook weer alternatieven en herkansingen biedt (Caroni e.a. 2012). Deze 'aanpassingen' van het brein kunnen stoornissen doen verbleken, niet omdat ze verdwenen zijn, maar omdat het brein een alternatieve oplossing heeft ontwikkeld, bijvoorbeeld bij dyslexie (Eicher & Gruen 2013).

Functionele afwijkingen in bepaalde delen van het brein hebben echter niet altijd dezelfde uitwerking. De amygdala en fusiforme gyri zijn uiterst belangrijke gebieden. Ze zijn betrokken bij de visuele informatieverwerking zoals gezichtsherkenning, het kunnen inschatten van de emoties en intenties van anderen. Afwijkend functioneren van de amygdala wordt gezien bij uiteenlopende klinische beelden: angst (Etkin e.a. 2011), autisme (Volkmar 2011), depressie (Hamilton e.a. 2012), verslaving (Morikawa e.a. 2011), maar ook bij schizofrenie (Chen 2011). Kortom, verschillende afwijkingen in de patronen van breinconnectiviteit kunnen zodoende leiden tot uiteenlopende klinische fenotypes.

Neurotransmitters versterken de connectiviteit van neurale circuits in het brein, maar de gevolgen van afwijkende neurotransmitteractiviteit hangen af van het desbetreffende neuronale netwerk. Langen e.a. (2011) exploreerden in een reviewartikel o.a. de rol van dopamine en serotonine in drie functioneel en anatomisch gescheiden frontostriatale regulatielussen in het brein. Zij toonden aan hoe elk van deze neuronale lussen in verband gebracht kan worden met bepaald afwijkend gedrag. Zo kan disfunctie in het 'sensomotorische' circuit leiden tot de ziekte van Parkinson, in de 'cognitieve' lus tot toename van impulsiviteit en afname van concentratie en in het 'limbische' circuit tot verslaving.

Door deze gedragingen te clusteren ontwikkelden ze een model dat laat zien dat er sprake is van afzonderlijke systemen met afzonderlijke problemen, die echter wel samen voor kunnen komen, wat leidt tot een bepaald diagnostisch beeld. Zo zijn er afwijkingen in alle drie de regulatiecircuits aanwezig bij autismspectrumstoornissen (FIGUUR 3). Dit model sluit aan bij onder andere studies met *diffusion tensor imaging* waar de frontostriatale connectiviteit bij mensen met autismspectrumstoornissen significant verschilde van die bij een controlegroep uit de algemene bevolking (Groen e.a. 2011; Langen e.a. 2012). Met andere woorden: verstoringen in de anatomische aanleg en het functioneren van bepaalde hersengebieden spelen een rol bij verschillende diagnostische categorieën.

NEUROCOGNITIEF PROFIEL EN INFORMATIEVERWERKING (ENDOFENOTYPE)

De functionele circuits in het brein reguleren het gedrag. De potentiëlen van deze netwerken kunnen geschat worden aan de hand van neuropsychologische parameters, zoals intelligentieniveau en -profiel, de executieve functies, centrale coherentie en de sociale empathie door de *theory of mind*. Zo kan een disharmonisch intelligentieprofiel met significante verschillen tussen het verbale en het performale IQ wijzen op een hogere kwetsbaarheid voor specifieke leerstoornissen, maar ook voor andere vormen van psychiatrische stoornissen (Aarnoudsen-Moens e.a. 2012). Ook kunnen bepaalde patronen van discrepanties in het verbale of het performale profiel neuropsychologische endofenotypes weerspiegelen. Zo kunnen uitgesproken verschillen tussen hoge visuo-spatieële vermogens in combinatie met zwakke cognitieve flexibiliteit de essentiële executieve functie van het plannen en organiseren van gedrag belemmeren en flexibele adaptatie in de weg staan (Slaats-Willemse e.a. 2007).

Deze disfunctionele patronen van verstoorde executieve functies (Rommelse e.a. 2008) of van centrale coherentie (Frith 2012) zijn echter niet specifiek voor een bepaald klinisch beeld, maar komen voor bij zowel ADHD, autisme-spectrumstoornissen, schizofrenie, als ook bij depressie. Daarnaast kan het zijn dat een soortgelijk endofenotype bij een goed functionerende broer of zus uit hetzelfde gezin voorkomt (Rommelse e.a. 2008).

Kortom, disfunctionele neuropsychologische endofenotypes spelen als het ware een intermediaire rol tussen het genotype en het gedragsmatige fenotype. Maar ook hier blijken deze niet exclusief geassocieerd met specifieke klinische beelden.

OMGEVINGSFACTOREN

Omgevingsfactoren spelen een sterk ondergewaardeerde rol in het ontstaan en de uiting van alle vormen van (psychiatrische) stoornissen (Marmot e.a. 2012). Zoals eerder beschreven, begint dit al intra-uterien, om zich in de loop van de ontwikkeling via hechting en opvoedingsinvloeden verder uit te breiden naar een bredere sociale omgeving (vrienden, school, werk en cultuur).

De omgeving beïnvloedt de individuele emotionele en gedragspatronen door beloning en correctie (Jones e.a. 2011). De taal en het gedrag van naasten worden gespiegeld, geïmiteerd, geïntegreerd en eigen gemaakt in spel en verbeeldend vermogen (Rizzaloti e.a. 2008). Interactie met volwassenen en leeftijdsgenoten biedt kinderen oefenmogelijkheden om een palet van sociale rollen te ontwikkelen. Deze reactiepatronen raken verankerd in neurale netwerken en responspatronen. De (mentale) gezondheid van een

individu zal dus in hoge mate bepaald worden door zijn of haar vermogen om zich flexibel aan te passen onder wisselende omstandigheden in de sociaalpsychologische omgeving.

Genetisch kwetsbare individuen zullen minder veerkracht en flexibiliteit ontwikkelen en raken gemakkelijker gevangen in disfunctionele, emotionele en gedragsmatige patronen. Hoe (psychiatrische) stoornissen manifest worden, is dan de resultante van het samenspel tussen erfelijke factoren, gender en omgevingsfactoren (zie **FIGUUR 2**). Naast risico's zijn er gelukkig ook beschermende factoren, zowel in aanleg als in de omgeving (Rutter 2006). Dientengevolge kan de fenotypische expressie per individu sterk variëren.

Implicaties voor klinische praktijk en wetenschappelijk onderzoek

Technologische ontwikkelingen en solide onderzoek op grond van de nieuwe atheoretische benadering geïntroduceerd in DSM-III hebben nieuwe perspectieven geopend en inzicht verschaft in de onderliggende factoren die een rol spelen bij een gezonde of (psycho)pathologische ontwikkeling. Deze verdiepingen van inzicht wijzen behalve op genetische ook op neurobiologische en psychologische oorzakelijke factoren. Maar deze passen zeker niet één op één bij de bekende diagnostische categorieën. Dit leidt ertoe dat men vraagtekens kan plaatsen bij de validiteit van deze categorieën in de huidige classificatiesystemen en leidt tot de vraag of het geen tijd is voor een herbezinning op de benadering van diagnostiek en classificatie en de voortgang van wetenschappelijk onderzoek.

De DSM-5 laat inmiddels een voorzichtige verschuiving zien: aan de categorale benadering worden dimensies toegevoegd om ook het lijden en het sociaal-maatschappelijk disfunctioneren van de patiënt mee te nemen in de classificatie. De verschillende DSM-commissies hebben het nog als een stap te ver beoordeeld om onderliggende neurobiologische of psychologische karakteristieken toe te voegen. Dit is aan de ene kant te begrijpen. De genetische, neurobiologische en psychologische markers zijn nog te breed en weinig specifiek. Maar aan de andere kant zijn deze er wel degelijk.

Zo zijn er aanwijzingen dat visolie/omega-3 werkt bij een subgroep van patiënten met schizofrenie op de psychotische klachten. Deze subgroep heeft een genetisch defect dat betrokken is bij de omzetting van die vetzuren. Daarmee zou er dus een genetische biomarker kunnen zijn die schizofrenie in twee groepen splitst, met therapeutische consequenties (Akter e.a. 2012). Ook voorspellen *eye-tracking* data van jongere kinderen met autisme de diagnose bij follow-up beter dan het *Autism Diagnostic Observation*

Schedule (ADOS-G) (Falck-Ytter e.a. 2013). Met andere woorden: er zijn (veelbelovende) aanzetten tot het onderkennen van biomarkers, maar deze zijn specifiek als je zoekt naar onderliggende kenmerken voor een onderscheiden klinische categorie.

DSM-5 kiest nog voor een hybride oplossing. Maar, is het geen tijd om anders te gaan denken over een andere benadering van psychiatrische stoornissen, door bijvoorbeeld meer te focussen op de individuele diagnostiek (van Os e.a. 2013)? Hierin zou meer aandacht kunnen zijn voor dimensies van emoties en gedrag, kwetsbaarheid en veerkracht. Een dergelijke benadering via genotypes, endofenotypes, epigenetica en de hersenfunctionaliteit zou kunnen bijdragen aan verheldering van de wisselwerking tussen deze niveaus, ofwel de onderliggende mechanismen van psychiatrische stoornissen.

Wetenschappelijk onderzoek zou zich dus meer kunnen gaan focussen op groepen gedefinieerd door gezamenlijke genotypes/endofenotypes in plaats van vast te houden aan de huidige klinische syndromen. Clinici zouden bewuster de ontwikkelingsaspecten en interactieve aspecten van psychiatrische stoornissen kunnen betrekken bij het onderzoek van hun patiënten. Zij zouden hun diagnostiek kunnen aanvullen door steeds opnieuw te evalueren waar de sterktes en/of zwaktes liggen bij elk individu op het niveau van 1. symptomen, gedrags- en emotionele responsen, 2. de psychologische en sociale omgevingskenmerken, 3. het neuropsychologische profiel, 4. de breinfysiologische kenmerken en 5. genetische aanleg. Toegegeven, de biomarkers voor niveau 4 en 5 zullen niet op heel korte termijn voor de praktijk beschikbaar zijn. Waar het om gaat, is dat clinici meer naar de samenhang tussen de verschillende aspecten van de psychiatrische stoornissen van hun patiënten zouden kunnen kijken, door zich meer te realiseren dat de nu met de DSM gediagnosticeerde comorbide beelden andere expressies van hetzelfde onderliggende probleem of complicaties met een dieper liggende oorzaak kunnen zijn.

LITERATUUR

- Aarnoudse-Moens CS, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N, Van Goudoever JB, Oosterlaan J. The profile of executive function in very preterm children at 4 to 12 years. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 247-53.
- Akter K, Gallo DA, Martin SA, Myronyuk N, Roberts RT, Stercula K, e.a. A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 132-9.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III). Washington: American Psychiatric Publishing; 1981.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R). Washington: American Psychiatric Publishing; 1986.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). Washington: American Psychiatric Publishing; 2000.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Caroni P, Donato F, Muller D. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat Rev Neurosci* 2012; 20: 478-90.
- Carter CJ. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycles of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Bull* 2009; 35: 1163-82.
- Chen Y. Abnormal visual motion processing in schizophrenia: a review of research progress. *Schizophr Bull* 2011; 37: 709-15.
- Cicchetti D, Toth SL. The past achievements and future promises of developmental psychopathology: the coming of age of a discipline. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50: 16-25.
- Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 92-5.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Smoller JW, Craddock N, Kendler K, Lee PH, Neale BM, Nurnberger JL, e.a. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013; 20: 1371-9.
- Dick DM, Riley B, Kendler KS. Nature and nurture in neuropsychiatric genetics: where do we stand? *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 7-23.
- Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 2012; 338: 68-72.
- Eicher JD, Gruen JR. Imaging-genetics in dyslexia: Connecting risk genetic variants to brain neuroimaging and ultimately to reading impairments. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 201-12.
- Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 85-93.
- Frith U. Why we need cognitive explanations of autism. *Q J Exp Psychol (Hove)* 2012; 65: 2073-92.
- Falck-Ytter T, Bölte S, Gredebäck G. Eye tracking in early autism research. *J Neurodev Disord* 2013; 26: 5-28.
- Gray L, Hannan AJ. Dissecting cause and effect in the pathogenesis of psychiatric disorders: genes, environment and behaviour. *Curr Mol Med* 2007; 7: 470-8.
- Groen WB, Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Zwiers MP. Pervasive microstructural abnormalities in autism: a DTI study. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 32-40.
- Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 693-703.
- Holliday R. DNA methylation and epigenetic mechanisms. *Cell Biophys* 1989; 15: 15-20.
- Hirschfeld RM. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 5-9.
- Hubel D, Wiesel T. David Hubel and Torsten Wiesel. *Neuron* 2012; 75: 182-4.
- Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14: 191-213.
- Jones RM, Somerville LH, Li J, Rubery EJ, Libby V, Glover G, e.a. Behavioral and neural properties of social reinforcement learning. *J Neurosci* 2011; 31: 13039-45.
- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 2007; 17: 951-61.
- Kendler KS. Genetic and environmental pathways to suicidal behavior: reflections of a genetic epidemiologist. *Eur Psychiatry* 2010; 25: 300-3.
- Langen M, Durston S, Kas MJH, van Engeland H, Staal WG. The neurobiology of repetitive behavior: ... and men. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 356-65.
- Langen M, Leemans A, Johnston P, Ecker C, Daly E, Murphy CM, e.a.; AIMS Consortium. Fronto-striatal circuitry and inhibitory control in autism: findings from diffusion tensor imaging tractography. *Cortex* 2012; 48: 183-93.
- Lenroot RK, Giedd JN. Annual Research Review: Developmental considerations of gene by environment interactions. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 429-41.
- Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P. Consortium for the European Review of Social Determinants of Health and the Health Divide. WHO European review of social determinants of health and the health divide. *Lancet* 2012; 380: 1011-29.
- Meyer G. Genetic control of neuronal migrations in human cortical development. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2007; 189: 1-111.
- Morikawa H, Paladini CA. Dynamic regulation of midbrain dopamine neuron activity: intrinsic, synaptic, and plasticity mechanisms. *Neuroscience* 2011; 198: 95-111.

- Morton J, Frith U. Structural approaches to developmental psychopathology. In: Cicchetti D, Cohen DJ, red. *Developmental psychopathology*. New York: Wiley; 1995. p 357-90.
- Nugent BM, McCarthy MM. Epigenetic underpinnings of developmental sex differences in the brain. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 150-8.
- 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. A salience dysregulation syndrome. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 101-3.
- Os J van, Delespaul P, Wigman J, Myin-Germeys I, Wichers M. Psychiatry beyond labels: introducing contextual precision diagnosis across stages of psychopathology. *Psychol Med* 2013; 43: 1563-7.
- Ouellet-Morin I, Wong CC, Danese A, Pariante CM, Papadopoulos AS, Mill J, e.a. Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychol Med* 2013; 43: 1813-23.
- Paintner A, Williams AD, Burd L. Fetal alcohol spectrum disorders- implications for child neurology, part 1: prenatal exposure and dosimetry. *J Child Neurol* 2012; 27: 258-63.
- Rommelse NN, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Hartman CA. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1363-96.
- Rizzolatti G, Fabbri-Destro M. The mirror system and its role in social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 179-84.
- Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 255-74.
- Rutter M. Genetic studies of autism: from the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28: 3-14.
- Rutter M. Implications of resilience concepts for scientific understanding. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1094: 1-12.
- Slaats-Willemse 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.
- Stephens TD, Fillmore BJ. Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology* 2000; 61: 189-95.
- 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.
- Volkmar FR. Understanding the social brain in autism. *Dev Psychobiol* 2011; 53: 428-34.
- World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), 10th edition. The classification of mental and behavioural disorders – Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.

SUMMARY

A fresh look at psychiatric disorders

P.J.M. VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, P. VAN DEURZEN, I. OOSTERLING, W. GROEN, M. LANGEN, A.L. LAGRO-JANSSEN, R.J. VAN DER GAAG

- BACKGROUND** The a-theoretical approach to psychiatric disorders, introduced via DSM III, has had a tremendous impact. It has stimulated a large body of research, facilitated by the concurrent development of new techniques in genetics, neuro-imaging and neuropsychology. However, the research results of the last twenty years or so have cast doubt on the validity of the clinical categories set out in DSM III.
- AIM** To develop a new view on developmental pathways in psychopathology, clinical assessment and scientifically acceptable classification.
- METHOD** In this article we review the state of the art with regard to underlying endophenotypes at the level of brain and neurotransmitter functioning and neuropsychology and we consider the effect of social determinants on the developments of psychopathology.
- RESULTS** Our results show that neither genotypes and endophenotypes, nor brain mechanism, nor neuropsychological deviances have a one-to-one correlation with clinical categories as defined in even the DSM 5.
- CONCLUSION** DSM-5 provides a range of possibilities for classifying psychiatric disorders at symptom level. But these categories seem to be less distinct than was at first assumed. Recent research has shown that there is a great deal of overlap at the genetic, epigenetic and endophenotype level. This calls for more emphasis on individual assessment and diagnostics in both clinical practice and scientific research. More attention needs to be given to the dimensions of emotion and behavior, vulnerability and resilience. This type of approach, involving genotypes, endophenotypes, epigenetics and brainfunctioning, could help to elucidate the interaction between these various levels and/or explain the underlying mechanisms of psychiatric disorders.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)10, 670-679

KEY WORDS classification, development, genetics, neuropsychology, neuro-imaging, psychiatric disorders