



www.DirectieveTherapie.nl

Dank voor uw download

U kunt er natuurlijk uit citeren, graag zelfs, maar dan wel met bronvermelding. U mag dit artikel ook ruimhartig verspreiden mits het niet voor commerciële doeleinden is. In die gevallen pas na onze schriftelijke toestemming.

Opname in bloemlezingen en readers moedigen wij aan, maar wel graag eerst even overleggen.

Alle rechten van de artikelen liggen bij
de Stichting Cognitie en Psychose.

Voor alle vragen:
info@gedachtenuitpluizen.nl

Van classificaties naar symptoomnetwerken

MARK VAN DER GAAG

De DSM is het instrument om classificaties mee vast te stellen in de ggz. Die classificaties worden inmiddels gebruikt in het Diagnose Behandel Combinatie-systeem (DBC) om verrichtingen mee te betalen. De cognitieve gedragstherapie is mede groot geworden door de DSM. Het heeft de ontwikkeling van effectieve protocollen voor de verschillende classificaties mogelijk gemaakt. Protocollen die nooit overtroffen zijn door andere vormen van psychotherapie die niet op een specifieke classificatie gebaseerd zijn. Zo geeft standaard *in vivo exposure* een beter resultaat dan een geïndividualiseerde behandeling (Schulte, Künzel, Pepping, & Schulte-Bahrenberg, 1992). Toch begint de aanpak te haperen, omdat slechts 50 procent van de hulpzoekenden zich met één classificatie meldt; een kwart heeft drie of meer classificaties (Newman et al., 1998). Hoe hiermee om te gaan? Comorbiditeit is in veel gerandomiseerde klinische trials uitgesloten, terwijl het in de klinische praktijk volop voorkomt. Sommige psychotherapeuten gebruiken om die reden geen protocollen, onder het motto dat hun cliënten en zij veel te complex zijn voor een simpele protocollaire wasstraatbehandeling. Waarin schuilt het probleem van classificeren van een stoornis? Dat zit hem in het veronderstellen van het bestaan van separate onderliggende stoornissen!

De aannames zijn homogeniteit van de stoornissen en van de prognose ervan, zodat te bepalen valt hoeveel behandeling nodig is: 8 sessies, 12 sessies, of meer. Maar wat zorgverzekeraars niet lijken te weten en veel hulpverleners zich niet meer bewust zijn, is het feit dat de DSM geen diagnoses kent, maar classificaties. Omdat er almaar overlap in stoornissen was, is er in de afgelopen zestig jaar steeds meer salamtactiek toegepast. Snijd dunne plakjes classificaties! Dan lijkt het homogener. Helaas is dat volledig mislukt.

EEN TSUNAMI AAN CLASSIFICATIES

De classificaties rijzen de pan uit. In de afgelopen zestig jaar is het aantal classificaties van psychische aandoeningen in de DSM meer dan verviervoudigd (zie tabel 1). De evolutie gaat zo snel niet. Welke goden(zonen) hebben bijna elk jaar zeven nieuwe ziekteclassificaties geschapen? In de fysica zijn er in de afgelopen decennia allerlei nieuwe elementaire deeltjes bijgekomen. Maar liefst zes quarks met de namen *up*, *charm*, *top*, *down*, *strange* en *bottom*. Het klinkt als een sprookje. Daarnaast zes leptonen, vier bosonen en zeer recent het higgsdeeltje. Dat zijn zeventien nieuwe elementaire deeltjes. Dat is niets vergeleken met de 413 nieuwe 'psychische stoornissen'. Geen wonder dat de geestelijke gezondheidszorg steeds ingewikkelder en controversiëler is geworden.

TABEL 1
DSM-edities met het aantal classificaties (Blashfield, Keeley, Flanagan, & Miles, 2014)

Editie	Jaar van publicatie	Aantal classificaties
DSM-I	1952	128
DSM-II	1968	193
DSM-III	1980	228
DSM-III-R	1987	253
DSM-IV	1994	383
DSM-IV-TR	2000	383
DSM-5	2013	541

DE REÏFICATIE VAN CLASSIFICATIES TOT DIAGNOSEN

Wat begon als een gemeenschappelijk taal voor onderzoekers die vergelijkbare cohorten konden onderzoeken, is verworden tot een commercieel multinationaal product. De classificaties worden bij vergissing 'diagnoses' genoemd, maar dat is onjuist. De classificaties zijn redelijk betrouwbaar te stellen, maar van geen enkele classificatie is de validiteit vastgesteld. In 1994 werd met het verschijnen van de DSM-IV al vastgesteld dat de classificaties gedaan worden op gedragssymptomen en gedragskenmerken, en niet op grond van biologische of fysiologische markers. Maar er was hoop: de zoektocht naar biomarkers zou van de classificaties ziekte-eenheden

maken, net als in de geneeskunde. Helaas is er miljarden euro's onderzoek verder nog geen enkele biomarker van geen enkele stoornis gevonden. Er is nog steeds geen sprake van stoornissen in medische zin, maar van tamelijk willekeurige classificaties, ontsproten aan het classificatievermogen van een kleine, selecte groep samenstellers van de DSM. Letterlijk hebben zij gesteld dat als het hun niet gelegen kwam, de wetenschap gepasseerd werd ten behoeve van hun consensus: 'If scientific evidence, to the best of our knowledge at any point in time, is not deemed to be in the best interest of the profession or the public, then it is a matter of fact, not opinion, that the final judgments in the DSM process are made by the American Psychiatric Association (APA) Board of Trustees and other groups (such as the APA General Assembly), not by scientific experts' (Ghaemi, 2014). De DSM stelt zich daarmee buiten de empirische wetenschap. De DSM is verworden tot een politiek-economisch instrument, gebaseerd op compromissen van belangengroeperingen. Het is daarmee uiteindelijk toch een echte bijbel van de psychiatrie geworden.

PSYCHIATRIE IS HET STIEFZUSJE VAN DE ANDERE MEDISCHE DISCIPLINES

Om tot een classificatie te kunnen komen, hebben we in de psychiatrie niets aan bloed, sputum, liquor, eeg, MRI of urine. We moeten het doen met gespreksindrukken. Het gaat dus om een pseudo-medisch model met zeer gebrekkige kennis van specifieke etiologie. Bij bijna alle classificaties is er sprake van een non-specifiek, heteroog beloop, variërend van goed tot uiterst slecht en chronisch. De campagne 'schizofrenie bestaat niet' roept veel emoties op, vooral in de rangen van de psychiaters, maar hetzelfde kan gezegd worden van andere classificaties. Honderd jaar zoeken heeft dus een enorme aanwas aan classificaties opgeleverd, maar slechts een paar ziekten. Een voorbeeld van die laatste is de chorea van Huntington. Deze ziekte kan inmiddels worden vastgesteld aan de hand van duidelijke hersenafwijkingen. Nadat goede diagnostiek mogelijk was, is ze verhuisd van de psychiatrie naar de neurologie. Lijders aan de chorea van Huntington hebben een afwijkend gen op het vierde chromosoom. Een onderzoek kan vaststellen of kinderen erfelijk belast zijn of niet. Dat is in vijftig procent van de gevallen zo. Het is duidelijk dat bij de 541 DSM-classificaties geen medische tests bestaan in de vorm van uitslagen van bloed, sputum, liquor, enzymen of genetisch materiaal. Ook eeg en MRI kunnen niet diagnostisch benut worden. Er is gewoon geen fysiek substraat, zoals dat bij een tumor of dementie wel het geval is.

DE LAATSTE DSM IS DSM-5

¶ *Biologische kenmerken tonen het failliet van de DSM*

Er zijn wel biomarkers gevonden, maar die werden steeds weer van de hand gewezen, omdat zij niet specifiek waren. Dus de biomarkers pasten niet op een van onze zelfbedachte classificaties. De werkelijkheid weigerde zich aan te passen aan de DSM!

Hoe zit het dan wel? Mensen die aan veel stress hebben blootgestaan en langdurig te hoge cortisolspiegels hebben in hun brein, zoals slachtoffers van seksueel kindermisbruik of mensen met langdurige frontervaring tijdens een oorlog, hebben bijvoorbeeld een verkleinde hippocampus. Een kleine hippocampus zie je dus bij posttraumatische-stressstoornis, depressie, psychose en vele andere classificaties. Aangezien psychose heel vaak samengaat met depressie en een traumageschiedenis, kan de overlap van beelden te maken hebben met de aangedane hippocampus. De biomarker is een verworven biomarker door langdurige belasting van het zenuwstelsel met cortisol als gevolg van langdurig aanwezige stressoren. Om die reden is duidelijk dat kindermisbruik een pluripotente risicofactor is. Het voorspelt *misery*. De odds ratio's zijn in oplopende volgorde: gegeneraliseerde angststoornis 1.8; sociale fobie 1.9; paniekstoornis 2.4; depressie 2.7; verslaving 2.8; psychotische stoornis 2.8; posttraumatische-stressstoornis 4.4 (Teicher & Samson, 2013; Varese et al., 2012). Het verminderen van kindermishandeling met 10% zou wereldwijd 9.5 miljoen angst- en depressieve stoornissen (Li, D'Arcy, & Meng, 2015) en 1.4 miljoen psychotische stoornissen voorkomen (berekend op basis van Varese et al., 2012).

¶ *De doodsteek aan de DSM*

De National Institute of Mental Health (NIMH) in de Verenigde Staten heeft het roer nu omgegooid en de DSM-5 als onwetenschappelijk in de prullenmand gegooid. Het is oorlog in de Amerikaanse psychiatrie. Professor Insel schrijft in het *editorial blog* van de NIMH over de DSM: 'The weakness is its lack of validity. Unlike our definitions of ischemic heart disease, lymphoma, or AIDS, the DSM diagnoses are based on a consensus about clusters of clinical symptoms, not any objective laboratory measure. In the rest of medicine, this would be equivalent to creating diagnostic systems based on the nature of chest pain or the quality of fever' (Insel, 2013).

De oplossing wordt gevonden in het starten bij een transdiagnostische aanpak rond biologische afwijkingen, om vervolgens de psychische gevolgen en geïnvolveerde neurologische en cognitieve circuits in kaart te brengen: 'Going forward, we will be supporting research projects that look across current categories — or sub-

divide current categories — to begin to develop a better system. What does this mean for applicants? Clinical trials might study all patients in a mood clinic rather than those meeting strict major depressive disorder criteria. Studies of biomarkers for “depression” might begin by looking across many disorders with anhedonia or emotional appraisal bias or psychomotor retardation to understand the circuitry underlying these symptoms.’

SYMPTOOMNETWERKEN

¶ *Het verschil tussen factoranalyses en netwerkanalyses*

Bij een factoranalyse wordt gekeken naar de samenhang tussen verschijnselen en deze worden gegroepeerd. De aanname is dat er onderliggend een factor (stoornis) is en dat de symptomen een uiting zijn van de onderliggende stoornis. Als bijvoorbeeld weinig plezier beleven samenhangt met huilen, jezelf waardeloos vinden, schuldgevoelens, prikkelbaarheid en verminderde eetlust, dan vormen die één factor binnen het veld van psychopathologie. Factoranalyse veronderstelt dan een onderliggende dimensie, namelijk depressie, en dat de symptomen allemaal een uiting zijn van de depressie. Een netwerkanalyse gaat uit van dezelfde associaties van symptomen met elkaar, maar veronderstelt dat symptomen met elkaar interacteren. Ze zijn geen passieve uitdrukking van een onderliggende stoornis. Ze interacteren actief met elkaar, waarbij sommige symptomen een grote onderlinge affiniteit hebben en andere veel minder. Het verschil is als dat tussen een universum aangedreven door onderliggende verklarende begrippen, zoals een onzichtbare God en engelen die de planeten, zon en aarde in beweging houden, versus een universum zonder God, met de zwakke kracht, zwaartekracht en elektromagnetische kracht, en de sterke interactie die de atoomkernen bij elkaar houdt. De interacties tussen de hemellichamen creëren het bewegende uitdijende heelal.

¶ *Berkson's bias*

Een argument voor de afwezigheid van onderliggende stoornissen en de aanwezigheid van een netwerk van interacterende symptomen is Berkson's bias (1950). Als alle symptomen onafhankelijk van elkaar een klein beetje bijdragen aan de ziektelast en zorgbehoefte, zullen mensen met de grootste zorgbehoeften ook de meeste symptomen hebben. Kraepelin kwam in de gestichten in zijn tijd de mensen met de grootste zorgbehoeften tegen. Hij veronderstelde dat wanen en hallucinaties en catatonie en desorganisatie en negatieve symptomen allemaal een passieve uitdrukking waren van de onderliggende ziekte die hij ‘dementia praecox’ noemde. Dit ziektebeeld

werd later geadaptieerd en herdoopt in 'schizofrenie'. Bij schizofrenie gaan wanen en hallucinaties samen in 70% van de gevallen. In de NEMESIS-studie onder de bevolking gaan wanen en hallucinaties samen in 3% van de gevallen. Dat is nog altijd meer dan kans: dan zou het toevallig samen optreden 1% zijn. Er is dus een heel geringe affiniteit tussen wanen en hallucinaties, maar het moge duidelijk zijn dat de etiologie verschillend is. Pas bij mensen met een grote zorgbehoefte (lees: met veel symptomen) is er een grotere kans op gezamenlijk optreden, maar dat maakt het nog geen syndroom met een onderliggende stoornis. Deze hypothese wordt ook ondersteund door een studie van Howes et al. (2013), die vindt dat subklinische hallucinaties in de bevolking niet geassocieerd zijn aan dopamine-synthesecapaciteit. Wanen en hallucinaties zijn dus aan verschillende neurotransmitters geassocieerd. Hoewel er op fenomenologisch niveau een psychosecontinuüm kan bestaan, is het tegelijkertijd zo dat er verschillen zijn op neurobiologisch niveau.

¶ *Hoog- en laagprevalente symptomen en hun onderlinge affiniteit*
 Veelvoorkomende symptomen hebben een lage onderlinge associatie, terwijl zeldzame symptomen, zoals het horen van een stem, in hoge mate samengaan met een veelheid aan andere symptomen. Hoe meer symptomen, hoe lager het sociaal-maatschappelijk functioneren (Sturt, 1981). Er lijkt dus een hiërarchie te bestaan, waarbij zeldzame symptomen een ernstmaat zijn. Stochl et al. (2014) ondersteunden deze ernstrol voor psychotische symptomen. In een geboortecohort van 6617 en een schoolcohort van 977 adolescenten komt eenzelfde model naar voren, waarin depressie, angst en psychotische factoren het best gerepresenteerd worden als een tweefactormodel, met een angst- en depressiefactor, en een tweede factor met psychotische items, die een ernstmaat zijn voor de angst en depressie. Ook in de klinische praktijk blijkt dat depressieve patiënten met psychotische symptomen langer depressief zijn, minder in remissie komen en vaker een terugval in depressie laten zien (Wigman et al., 2014).

¶ *De exponentieel lineaire verdelingen van psychopathologie en het gebrek aan caseness*
 Voorbeelden van typisch exponentiële afnamecurves zijn radioactief verval, het ontladen van een condensator via een weerstand en het dalen van een medicijnspiegel in het bloed. Per tijdseenheid is een afname proportioneel vergelijkbaar. Alcohol in het bloed heeft een halfwaardetijd van ongeveer 50 minuten. Dat betekent dat na 100 minuten nog een kwart, na 150 minuten nog een achtste en na 200 minuten nog een zestiende van de alcohol in het bloed aanwezig is. Een gelijksoortige exponentiële afnamecurve zien we steeds

weer terug als we het totaal aantal symptomen, of het totaal aantal depressieve kenmerken (Melzer, Tom, Brugha, Fryers, & Meltzer, 2002), of het aantal achterdochtige kenmerken afzetten tegen het aantal mensen in de populatie (Bebbington et al., 2013). Er zijn veel mensen in de bevolking met weinig psychopathologie en weinig mensen met heel veel psychopathologie, en de afnamecurve is een exponentieel dalende curve. De curves passen zo goed op de ideaaltypische curves, dat er geen natuurlijk *cut-off point for caseness* is. Is iemand nu patiënt bij de score 6, 8 of 11?

Newman et al. (1998) beschreven een vergelijkbare exponentieel afnemende curve als het gaat om comorbiditeit: ongeveer 50% van de hulpzoekende populatie heeft één stoornis; een kwart heeft twee stoornissen; een achtste heeft drie stoornissen; een zestiende heeft vier stoornissen; enzovoorts. Hoewel psychopathologie complex is, zijn de populatiekarakteristieken met eenvoudige wiskundige formules te beschrijven. Hoe meer symptomen, hoe meer zorgbehoeften en hoe groter de maatschappelijke uitval. Zeldzame symptomen komen pas in actie als er meerdere symptomen aanwezig zijn en de ernst toeneemt.

¶ De factor psychopathologie

In Dunedin, een klein plaatsje op het Zuidereiland van Nieuw-Zeeland, is een geboortecohort van 1037 geboorten tussen april 1972 en maart 1973 gedurende 38 jaar gevolgd. Caspi et al. hebben de structuur van de psychopathologie gevolgd van de adolescentie tot de volwassenheid over een periode van 20 jaar (Caspi et al., 2014). Zij hebben dimensionaliteit, persistentie, gezamenlijk optreden van symptomen en sequentiële comorbiditeit in ogenschouw genomen. Zij vonden drie hoger-ordefactoren die de psychopathologie verklaren: internaliseren, externaliseren en denkstoornissen. Maar de meeste variantie werd verklaard door een algemene psychopathologiefactor (p-factor). Een hogere p-score was geassocieerd met meer maatschappelijke uitval, grotere familiariteit, slechtere ontwikkelingsgeschiedenissen en meer beperkende aandoeningen van het functioneren van de hersenen. Deze p-factor verklaart waarom het zo moeilijk is om oorzaken, consequenties, biomarkers en behandelingen te vinden voor specifieke mentale stoornissen. Er is meer evidentie voor het bestaan van een algemene psychopathologiefactor dan voor het bestaan van separate stoornissen. Net als bij intelligentie. We kennen verschillende aspecten van intelligentie, maar op hoger-ordeniveau vinden we verbale en performale intelligentie, terwijl de meeste variantie wordt verklaard door de g-factor. Er is één dimensie van dom op bijna alle vlakken naar intelligent op bijna alle vlakken. De p-factor toont één dimensie van gezondheid op alle vlakken naar psychopathologie op alle vlakken.

WAAR BRENGT DIT ONS?

De DSM zal nog wel enige tijd gangbaar blijven in de onderhandelingen tussen zorgverzekeraars en leveranciers van zorg. Het zijn betalingscategorieën geworden voor de behandeling. In het contact met de patiënt en ook in de wetenschap heeft de DSM geen waarde meer.

¶ *Krijgt de patiënt een diagnose of wordt hij geclassificeerd?*

Aan de patiënt moet uitgelegd worden dat we niet zeker weten of de classificatie ook verwijst naar een stoornis. De geneesmiddelen die de psychiater voorschrijft zijn eigenlijk drugs met een bepaald profiel van werkingen op de psyche. Ze sederen (benzodiazepinen) of peppen juist op (Ritalin). Doelgericht remmen ze gedrag (neuroleptica/antipsychotica) of verbeteren ze de stemming (antidepressiva). Dat zijn tamelijk algemene effecten, die niet aan een stoornis gekoppeld zijn. Er zijn gewoon geen anti-schizofrenica en geen anti-bipolarica.

¶ *Wetenschap in psychiatrie volgt de psychologie en wordt dimensionaal*

De psychologie heeft met het teloorgaan van de categorale persoonlijkheidsleer van Gerard Heymans (1857-1930) afscheid genomen van het categoriaal denken. Daarna is de psychologie alles dimensionaal gaan benaderen, van intelligentie tot persoonlijkheidskenmerken. De medische wetenschap heeft het daar moeilijk mee, want iemand is gezond of ziek, en er wordt wel of niet behandeld. Zo denkt nog steeds elke arts. Toch is er voor haar geen andere weg dan ook psychische fenomenen en klachten dimensionaal te gaan benaderen. Voor de wetenschap betekent het programma van de NIMH dat zij meer transdiagnostisch te werk gaat, begint bij neurobiologische of gedragsfenomenen en probeert die over de stoornissen heen in kaart te brengen. Onderzoek doen op de huidige classificaties kan om principiële redenen niet tot voortgang van de wetenschap leiden omdat de classificaties ontsproten zijn aan consensus en niet voortkomen uit de empirie.

¶ *De behandelaar moet van alle markten thuis zijn*

Voor de clinicus/behandelaar betekent het dat hij zich voortdurend moet realiseren dat de classificaties *fuzzy sets* van symptomen zijn, die aan de randen overlappen met andere stoornissen. Als slaapstoornissen deel uitmaken van angst en van depressie, dan zijn slaapstoornissen niet onderscheidend maar overlappend. Ook kunnen mensen met 'comorbide' angst en depressie symptomen hebben die aan beide classificaties toebehoren. Psychopathologie wordt daarmee een veelkoppig monster. Op fenotypisch niveau zien we verschillende koppen, die we 'angst', 'depressie' of 'psy-

chose' kunnen noemen. Maar daaronder zit één romp die we 'psychopathologie' noemen. Comorbiditeit is inherent aan psychopathologie en naarmate de psychopathologie ernstiger is, zal er meer comorbiditeit zijn en zullen meer psychotische symptomen in beeld komen.

Er openen zich twee wegen. De eerste is alle klachten in kaart brengen en patiënten niet voor één stoornis in een gespecialiseerde wasstraat behandelen, maar als er meerdere vormen van pathologie zijn een integrale gepersonaliseerde behandeling aanbieden, die zich richt op de behandeling van verschillende symptoomdomeinen tegelijk. Met personalisatie wordt hier niet bedoeld het loslaten van *evidence-based* protocollen, maar het in goede volgorde, parallel of geïntegreerd protocollair aanpakken van de comorbide problemen, bijvoorbeeld de integrale behandeling van PTSS, paniek, psychose en depressie. De wasstraataanpak leidt vaak tot voortdurende verwijzing: 'Dit is weliswaar depressie, maar eerst moet het trauma behandeld worden'; 'Er zijn weliswaar traumaklachten, maar de patiënt is te kwetsbaar. Zij moet eerst naar persoonlijkheidsstoornissen', enzovoorts. Als er dan ook nog wachtlijsten zijn, kan een patiënt jarenlang onbehandeld in zorg zijn. Sommige psychiatrische problemen staan centraler dan andere, bijvoorbeeld psychose en PTSS. Bij adequate behandeling van beide vermindert bijna altijd ook de depressie of wordt de persoonlijkheidsproblematiek veel milder. Het omgekeerde is niet het geval. De behandeling van depressie vermindert niet de traumatische herbelevingen en ook niet de stemmen in het hoofd. Er is hier nog weinig onderzoek naar gedaan. Bij het multi-specialistisch gepersonaliseerd behandelen moeten in de toekomst deze preferente strategieën nader op effectiviteit onderzocht worden. Alhoewel de behandeling gebruikmaakt van bewezen effectieve protocollen, vergt ze ook een solide kennis en begrip van de theorieën over cognitie, leren en emotie die ten grondslag liggen aan de huidige beschikbare empirisch ondersteunde cognitief-gedragstherapeutische protocollen (Persons, 2008).

De tweede weg is die van de stadiëring. De classificaties in de DSM zijn te beschouwen als uitgekristalliseerde eindstadia van de ontwikkeling van psychopathologie. Elke stoornis is de kop van het psychopathologiemonster. De problemen en klachten beginnen vaak al jaren van tevoren, voordat het mogelijk is om een DSM-classificatie te verstrekken. Het nadeel is dat als een DSM-classificatie beschikbaar is, de toestand qua inspanning en behandelresultaat vergelijkbaar is met kanker in het derde of vierde stadium: veel en sterk intrusieve ingrepen met beperkt succes. De hele vooruitgang in de kankerbehandeling zit in het eerder detecteren van kanker en

in een eerder stadium behandelen. De interventies zijn dan goed-aardiger en succesvoller. Een goed voorbeeld van stadiëring is te vinden bij de psychose. Aan de eerste psychose gaat een stadium van ultrahoog risico vooraf. Deze toestand is goed te detecteren bij hulpzoekende patiënten (Ising et al., 2012). De behandeling is effectief (van der Gaag et al., 2012). Het is goedkoper dan niets doen (Ising et al., 2015) en de effecten blijven bestaan na vier jaar (Ising et al., 2016). Het netto-effect is gezondheidswinst tegen lagere kosten. Eindelijk kunnen de ziektekostenpremies en de belastingen verlaagd worden.

Referenties

- Bebbington, P. E., McBride, O., Steel, C., Kuipers, E., Radovanovic, M., Brugha, T., ... Freeman, D. (2013). The structure of paranoia in the general population. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 202, 419-27. doi:10.1192/bjp.bp.112.119032
- Berkson, J. (1950). Are there two regressions? *Journal of the American Statistical Association*, 45, 164-180.
- Blashfield, R. K., Keeley, J. W., Flanagan, E. H., & Miles, S. R. (2014). The cycle of classification: DSM-I through DSM-5. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 25-51. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153639
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S. J., Harrington, H., Israel, S., ... Moffitt, T. E. (2014). The p factor: One general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 2, 119-137. doi:10.1177/2167702613497473
- Ghaemi, S. N. (2014). DSM-5 and the miracle that never happens. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129, 410-412. doi:10.1111/acps.12263
- Howes, O. D., Shotbolt, P., Bloomfield, M., Daalman, K., Demjaha, A., Diederer, K. M., ... Sommer, I. E. (2013). Dopaminergic function in the psychosis spectrum: An [18F]-DOPA imaging study in healthy individuals with auditory hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*, 39, 807-814. doi:10.1093/schbul/sbr195
- Insel, Th. (2013). Director's Blog: Transforming Diagnosis. National Institute of mental Health, April 29, 2013. www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml
- Ising, H., Kraan, T., Rietdijk, J., Dragt, S., Klaassen, R., Boonstra, N., ... van der Gaag, M. (2016). Four-Year follow-up of cognitive behavioral therapy in persons at ultra-high risk for developing psychosis: The dutch early detection intervention evaluation (EDIE-NL) trial. *Schizophrenia Bulletin*, in press.
- Ising, H. K., Smit, F., Veling, W., Rietdijk, J., Dragt, S., Klaassen, R. M., ... van der Gaag, M. (2015). Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: Multi-centre randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 45, 1435-1446. doi:10.1017/S0033291714002530
- Ising, H. K., Veling, W., Loewy, R. L., Rietveld, M. W., Rietdijk, J., Dragt, S., ... van der Gaag, M. (2012). The validity of the 16-item version of the prodromal questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 1288-96. doi:10.1093/schbul/sbs068
- Li, M., D'Arcy, C., & Meng, X. (2015). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult

- depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, in press. doi:10.1017/S0033291715002743
- Melzer, D., Tom, B. D., Brugha, T. S., Fryers, T., & Meltzer, H. (2002). Common mental disorder symptom counts in populations: Are there distinct case groups above epidemiological cut-offs? *Psychological Medicine*, 32, 1195-201.
- Newman, D. L., Moffitt, T. E., Caspi, A., & Silva, P. A. (1998). Comorbid mental disorders: Implications for treatment and sample selection. *Journal of Abnormal Psychology*, 107, 305-311.
- Persons, J. (2008). *The case formulation approach*. New York London: Guilford Press.
- Schulte, D., Künzel, R., Pepping, G., & Schulte-Bahrenberg, T. (1992). Tailor-made versus standardized therapy of phobic patients. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, 14, 67-92.
- Stochl, J., Khandaker, G. M., Lewis, G., Perez, J., Goodyer, I. M., Zammit, S., ... Jones, P. B. (2014). Mood, anxiety and psychotic phenomena measure a common psychopathological factor. *Psychological Medicine*, 45, 1483-1493. doi:10.1017/S003329171400261X
- Sturt, E. (1981). Hierarchical patterns in the distribution of psychiatric symptoms. *Psychological Medicine*, 11, 783-92.
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *The American Journal of Psychiatry*, 170, 1114-1133. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12070957
- van der Gaag, M., Nieman, H., Rietdijk, J., Dragt, S., Ising, H. K., Klaassen, R. M. C., ... Linszen, D. H. (2012). Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: A randomized controlled clinical trial. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 1180-1188. doi:10.1093/schbul/sbs105
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., ... Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 661-671. doi:10.1093/schbul/sbs050
- Wigman, J. T., van Os, J., Abidi, L., Huibers, M. J., Roelofs, J., Arntz, A., ... Peeters, F. P. (2014). Subclinical psychotic experiences and bipolar spectrum features in depression: Association with outcome of psychotherapy. *Psychological Medicine*, 44, 325-336. doi:10.1017/S0033291713000871