Maastricht University

A continuous psychosis phenotype: from description to prediction

Citation for published version (APA):

Hanssen, M. S. S. (2004). *A continuous psychosis phenotype: from description to prediction*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.
https://doi.org/10.26481/dis.20040528mh

Document status and date:
Published: 01/01/2004

DOI:
10.26481/dis.20040528mh

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 19 Apr. 2024

Summary

The title of this thesis, *A continuous psychosis phenotype: from description to prediction* reflects its theme and represents an alternative view to the psychosis phenomenology and early prediction research using only clinical and high-risk samples, respectively. The research on which this thesis is based included general population samples in the search for a valid psychosis phenotype.

Chapter 1 provides an overview of the phenomenology research and early prediction research into psychosis. A continuous psychosis phenotype is introduced as an approach to the heterogeneity issue in psychosis phenomenology research. Two continuum views of psychosis currently prevail: the quasi-dimensional model states that schizophrenia-spectrum disorders lie on a continuum of increasing severity, while the fully-dimensional model states that the psychosis continuum extends from normal variations in symptoms or personality to clinical psychotic disorders. According to the fully-dimensional model, the psychosis continuum is often defined using psychotic-like experiences, schizotypy, psychosis proneness and psychoticism. Evidence is provided for phenomenological, longitudinal and aetiological continuity between clinical psychosis and schizotypy or attenuated psychotic symptoms. Accordingly, early prediction studies are searching for specific and sensitive predictors of the transition along the continuum to full-blown psychosis. The feasibility of early prediction and prevention of psychosis is discussed on the basis of relevant studies. A mediating factor in the transition along the continuum to clinical disorder is cognitive appraisal of unusual experiences. From the cognitive explanatory model of psychosis arises the incentive to apply cognitive behavioural techniques to psychosis and the pre-psychotic phases. Guided by the literature on phenomenology and early prediction, this thesis has three objectives: (i) to examine and validate the notion of a continuum of psychosis in the general population and in patients receiving outpatient care, (ii) to study familial clustering of subclinical psychosis dimensions in families sampled from the general population, and (iii) to study the predictive validity of psychotic-like experiences in terms of their ability to predict clinical need and to formulate the clinical implications of the findings.

Chapter 2 hypothesises that the psychosis continuum extends into the general population and that psychotic-like experiences show the same associations with risk factors as clinical symptoms. This study was based on the baseline measurement of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS).

NEMESIS is a prospective study of the prevalence, incidence, course and consequences of psychiatric problems in the general population, involving three

measurement points over a period of 3 years. A total of 7076 subjects aged 18-64 years participated at baseline. The Composite International Diagnostic Interview (CIDI) was administered by trained lay interviewers, yielding DSM-III-R diagnoses. The CIDI psychosis items can be rated in six ways: '1' no symptom present; '2' NCR (Not Clinically Relevant) symptom (i.e., symptom present but not clinically relevant); '3' and '4' Secondary symptom (i.e., symptom is the result of drugs use or somatic disease); '5' Clinical symptom (i.e., true psychotic symptom); '6' Plausible or Possible symptom (i.e., experience is not a real symptom, because there appears to be some plausible explanation for it). At baseline, a senior registrar in psychiatry conducted clinical re-interviews over the telephone with all subjects with at least one clinical or plausible symptom, using questions from the Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). The CIDI psychosis ratings of clinical or plausible symptoms were corrected if necessary on the basis of the clinical interviews. Accordingly, the DSM-III-R diagnoses were based on the corrected CIDI psychosis ratings.

The results indicated that psychotic symptoms were much more prevalent than the diagnosis of non-affective psychosis and were related to risk factors common in clinical disorder. These findings suggest that the psychosis continuum should be extended to less severe psychotic-like experiences in the general population. The psychotic symptom ratings were associated with flat affect and depressive mood, implying that the psychosis continuum includes negative and affective symptomatology. Furthermore, positive psychotic symptom dimensions were associated not only with non-affective psychosis but also with other psychiatric diagnoses. The finding that the presence of hallucinations was strongly associated with any type of delusion is compatible with the cognitive model of psychosis.

Chapter 3 examines whether correlated, yet independently varying psychosis dimensions have a distribution in the general population. The Athens Study of Psychosis Proneness and Incidence of Schizophrenia (ASPIS) examined schizotypy and psychosis dimensions among conscripts in Greece, using the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE), a self-report instrument, in a representative population sample of 932 young men. The CAPE was developed to measure attenuated psychotic experiences in the affective and non-affective domains. The three-factor model of positive, negative and depressive psychosis dimensions showed a better fit than a two-factor or unidimensional model. All three psychosis dimensions showed co-variation, with correlations around 0.7. It could be suggested that the co-variation between depressive symptoms and positive and negative symptoms is mainly due to the distress generated by the positive and negative symptoms. However, partial correlations in which the distress accompanying positive or negative symptoms was kept constant showed that the correlations of either positive or negative symptoms with depressive

symptoms remained significant. The relationship between frequency of symptoms and distress could be described as a linear dose-response pattern expressed by correlations of the order of 0.7. In spite of the moderate correlation between the three CAPE psychosis dimensions, these scales showed good discriminant validity with commonly used scales. Taken together, these findings indicate that the correlated, yet independently varying CAPE psychosis dimensions have a distribution in the general population and that depression may be an inherent part of the psychosis phenotype.

Chapter 4 presents the findings of the baseline measurement of the Continuum of Mental Disorders Study (COMED study). The objective of this study is to compare the CAPE psychosis dimensions across and within patient groups from a Community Mental Health Service (CMHS) and non-patients from the general population. The COMED study involves a longitudinal family study among the general population in the town of Sittard (the Netherlands), and a cross-sectional study at a CMHS in the town of Maastricht (the Netherlands). In order to recruit a general population sample, residents of Sittard aged 36-65 years were selected at random to receive a letter in which they and their relatives were asked to participate in the COMED study. The age range of the total general population sample was 18-70 years. The sampling procedure at the CMHS involved sending letters to all patients of the department for the treatment of severe mental illness and the department for the treatment of depression and anxiety disorders. A total of 647 subjects in the general population and 762 CMHS patients completed the CAPE. A DSM-IV diagnosis was made in 555 of the 762 patients. The following DSM-IV categories were used in the analyses: (1) Schizophrenia and Other Psychotic Disorders (n=72), (2) Mood Disorders (n=214), (3) Anxiety Disorders (n=129). The results showed that patients diagnosed with psychotic disorders scored significantly higher on the CAPE positive dimension than the patient groups of mood and anxiety disorder, and the general population. Strikingly, the mood and anxiety disorder groups had an intermediate score on the CAPE positive dimension. The patients had their highest score on the positive, negative or depressive psychosis dimension of the CAPE that was most characteristic of their diagnosis, implying that the CAPE dimensions have sufficient discriminant validity. Frequency of symptoms and the accompanying distress displayed a positive and linear relationship. Nonetheless, distress added to the development of clinical disorder irrespective of symptom frequency, as the level of distress was significantly higher in the patient groups than in the general population sample. The findings suggest that non-psychotic disorders yield intermediate values for the continuous psychosis phenotype and that the psychopathology associated with psychotic disorders varies quantitatively across DSM-IV categories. This means that measurements of the quantitative psychosis phenotype should also include affective symptomatology. Furthermore, the results show that psychotic experiences that were

thought to be mainly pathognomonic for psychotic disorders are also observable in less serious variants in other diagnostic groups and the general population. The observed within-person continuity of psychotic and affective features argues for a treatment targeting symptom dimensions instead of diagnostic categories.

Chapter 5 describes the assessment of family-specific variation of subclinical psychosis dimensions among relatives from the general population, while also comparing the ability of the CAPE self-report instrument to detect familial clustering of psychosis dimensions with that of the Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R). This study comprised the second measurement of the COMED study, a longitudinal family study in the general population. A total of 768 subjects aged 17-77 years from 116 families participated at T_1. Subjects with a mean or high score on the CAPE positive psychosis dimension at T_1 were interviewed at T_2, i.e., 7-8 months later, by trained psychologists who administered the SIS-R (n=496). At T_2, subjects also completed the CAPE again (n=507). Multilevel regression analyses were used to examine family-specific variation in CAPE psychosis dimensions and SIS-R schizotypy. The T_2 correlations between the positive and the negative dimensions of the SIS-R and their corresponding dimensions on the CAPE were 0.63 (p=0.00) and 0.48 (p=0.00), respectively. Both positive and negative dimensions of the SIS-R showed significant family-specific variation. In the CAPE findings, family-specific variation was apparent only for the positive dimension. A possible explanation is that attenuated negative symptoms are somewhat more difficult to capture with self-report and are more validly assessed by clinical observers. The present findings provide evidence for familial clustering of dimensions of psychotic experiences in the general population, suggesting a broad distribution of familial factors that drive the variation in psychosis.

Chapter 6 examines the research question whether self-reported psychotic experiences in the general population are a valid screening tool for DSM-III-R psychotic disorders. Until now, research on early prediction of psychosis has been limited to high-risk groups with a high baseline prevalence of psychosis. Therefore, the studies described in chapters 6 and 7 addressed the feasibility of early prediction in the general population. The former chapter is based on cross-sectional data from the first measurement of the NEMESIS study. The original, uncorrected CIDI self-report psychosis ratings as assessed by the lay interviewers were used as a diagnostic test for the clinician-assessed DSM-III-R psychotic disorder that was based on the corrected CIDI psychosis ratings after re-interview. The best diagnostic value of self-reported psychotic experiences was observed for the 'clinical symptom' category, that is, a psychotic experience accompanied by distress, with a post-test probability of 26.5%. In subjects with recent psychotic symptoms, the diagnostic value of the 'clinical symptom' category was

considerably lower than in the complete sample. The greater the number of self-reported psychotic experiences that were present, the more likely individuals were to be diagnosed with a clinical psychotic disorder. However, combining psychotic-like symptoms was at the expense of the sensitivity of the diagnostic indicator. The diagnostic value of self-reported psychotic experiences was greater in persons without co-morbidity of a non-psychotic DSM diagnosis. Moreover, the diagnostic value was greater for individuals who had previous received mental health care. In conclusion, screening the general population for psychosis carries a high risk of stigmatisation in false-positive cases and violations of the 'right not to know' in true positive cases. However, among mental health care users, self-reported psychotic experiences may be a useful screening tool for individuals who have already developed help-seeking behaviour, due to the artificial increase in the baseline prevalence of psychosis. This is in accordance with the common practice of early prevention clinics, as prodromal symptoms are currently only valid predictors in selected groups with a high baseline prevalence of psychosis, that is, in subjects who have sought help for their problems.

Chapter 7 addresses the 2-year outcome of incident self-reported psychotic experiences in the general population in terms of stability, impairment and need for care. The study described here used the longitudinal design of the NEMESIS study. At T_2, clinical re-interviews were conducted over the telephone by an experienced clinician for all individuals who had had a clinical, plausible or not clinically relevant rating on any CIDI psychosis item. A sample of individuals was selected who had experienced an onset of a self-reported psychotic experience between baseline and T_1 (n=83). In this sample, the stability outcome of positive psychotic experiences at T_2 was assessed by clinician-corrected CIDI lay interview ratings (CIDI outcome, n=58) and by clinical interview, both in terms of the presence of any psychotic experience measured by the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS outcome, n=47), and in terms of clinical relevance, using criteria of functional impairment and need for care (clinical outcome, n=11). The 2-year predictive values of incident psychotic experiences at T_1 for all three outcome measures at T_2 were small to modest. Similar to what was found in the cross-sectional study reported in chapter 6, the experience of distress related to the psychotic experience increased the risk of the presence of clinical psychotic disorder. However, only a small proportion of subjects with incident psychotic experiences, with a maximum of 15%, developed a psychotic disorder with need for treatment over a two-year period. To sum up, a minority of incident self-reported psychotic experiences become clinically relevant, depending on the type and emotional appraisal of the psychotic experience. These findings coincide with the current state of knowledge in early prediction research. Early prediction of psychosis without a high rate of false-positives is still only possible in selected samples, based on a combination of risk factors.

Chapter 8 examines the amplifying role of distress resulting from unusual perceptual experiences in delusion formation. In the NEMESIS study, individuals with baseline hallucinatory experiences were followed for three years. At T_2, clinicians additionally scored the BPRS item 'unusual thought content'. Analyses compared baseline hallucinatory experiences, whether or not accompanied by subjective distress, for the risk of delusion formation at follow-up. The distressed subjects had an increased risk of delusion formation, up to a clinical level. This finding corroborates the proposition that distress associated with early perceptual intrusions serves as a catalyst in the development of delusions. Thus, it is not only the presence of an unusual perceptual experience in itself, but also the emotional appraisal by the subject which constitutes an important risk factor for subsequent delusion formation. A clinical implication is that Cognitive Behavioural Therapy (CBT) in the context of early hallucinatory experiences may be more efficient when specifically targeting the distress generated by the experience.

Chapter 9 summarises and discusses the main findings of the studies reported on in this thesis, resulting in both theoretical and clinical implications and providing suggestions for future research. Findings indicate that the continuous psychosis phenotype, varying from psychotic experiences, via affective disorders, to psychotic disorders, seems to be a valid description. It is shown that diagnostic categories and pre-clinical states are not mutually exclusive but may overlap. This implies that therapeutic strategies should no longer be indicated on the basis of a diagnosis but on the basis of overlapping symptom dimensions. The thesis provides evidence for familial clustering of subclinical psychosis dimensions in the general population, although it is unclear to what degree such aggregation of subclinical psychosis dimensions is due to genetic liability. The cognitive appraisal of unusual experiences plays a major role in the transition process to clinical psychotic disorder. Based on the cognitive model of psychosis, these findings provide clear opportunities to intervene with CBT in the pre-psychotic phase. In future research, interactions with biological markers should be considered as a risk factor on the pathway to clinical psychosis. Screening the general population using the criterion of any psychotic experience is not safe, as evidenced by the large proportion of false-positives found in the NEMESIS study. However, screening high-risk subjects may be feasible.

In conclusion, this thesis provides strong evidence for phenomenological continuity and, to a lesser extent, for longitudinal and aetiological continuity of psychotic experiences in the general population. Future biological, psychological and sociological researchers should join forces in searching for the multi-factorial aetiological explanatory model of the continuous psychosis phenotype.

Samenvatting

De titel van dit proefschrift *Een continu psychose fenotype: van beschrijving naar predictie* geeft de rode draad van het proefschrift weer. Het onderzoek naar de fenomenologie van psychose en het vroege predictie-onderzoek maken gebruik van respectievelijk klinische en hoge-risico steekproeven. Dit proefschrift vertegenwoordigt een alternatieve kijk op beide onderzoeksvelden. De studies waarop het onderhavige proefschrift is gebaseerd betrekken ook steekproeven uit de algemene bevolking bij de zoektocht naar een valide psychose fenotype.

Hoofdstuk 1 is een overzicht van het onderzoek naar de fenomenologie en het vroege predictie-onderzoek van psychose. Er wordt gesteld dat een continu psychose fenotype een oplossing is voor het heterogeniteitsprobleem bij het onderzoek naar de fenomenologie van psychose. Op dit moment zijn twee theorieën omtrent het psychosecontinuum gangbaar. De eerste is het quasi-dimensioneel model, dat beweert dat schizofrenie-spectrumstoornissen op een continuum van toenemende ernst gelegen zijn. Volgens de tweede theorie, het fully-dimensioneel model, loopt het psychosecontinuum van normale variaties in symptomen en persoonlijkheid tot klinisch psychotische stoornissen. De termen psychose-achtige ervaringen, schizotypie, psychosis-proneness en psychoticisme worden in het fully-dimensioneel model vaak toegepast om het psychosecontinuum te definiëren. In dit hoofdstuk worden bewijzen aangedragen die fenomenologische, longitudinale en etiologische continuïteit tussen klinische psychose en schizotypie of licht psychotische symptomen ondersteunen. De vroege predictiestudies zijn derhalve op zoek naar specifieke en sensitieve voorspellers voor de transitie op het continuum naar floride psychose. De haalbaarheid van vroege predictie en preventie van psychose wordt besproken aan de hand van relevante studies. Een essentiële factor bij de transitie op het continuum naar een klinische stoornis is de cognitieve evaluatie van ongewone ervaringen. Het cognitieve verklaringsmodel voor psychose stimuleert de toepassing van cognitief-gedragstherapeutische technieken bij psychose en de pre-psychotische fasen. De fenomenologie en vroege predictie literatuur dient als leidraad voor de drie doelstellingen van dit proefschrift: Ten eerste, het bestuderen en valideren van het begrip psychosecontinuum in de algemene bevolking en in ambulante patiënten. Ten tweede, het bestuderen van familiale clustering van subklinische psychosedimensies in steekproeven van families uit de algemene bevolking, en ten derde het bestuderen van de predictieve validiteit van licht psychotische ervaringen en wel wat betreft het vermogen om de klinische zorgbehoefte te voorspellen en de klinische implicaties te formuleren.

Hoofdstuk 2 veronderstelt dat het psychosecontinuum zich uitstrekt tot de algemene bevolking en dat licht psychotische ervaringen dezelfde associaties vertonen met risicofactoren als klinische symptomen. Deze studie is gebaseerd op de baselinemeting van de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS).

De NEMESIS-studie is een prospectieve studie naar de prevalentie, de incidentie, het beloop en de consequenties van psychiatrische problemen in de algemene bevolking. Er vonden drie metingen plaats over een periode van drie jaar. In totaal 7076 personen in de leeftijd van 18-64 jaar namen deel aan de baselinemeting. Getrainde leken-interviewers namen de Composite International Diagnostic Interview (CIDI) af. De CIDI genereert DSM-III-R-diagnoses. De CIDI psychose-items kunnen op zes manieren beoordeeld worden: "1" geen symptoom aanwezig; "2" NCR (Niet Klinisch Relevant)-symptoom (i.e. symptoom is aanwezig, maar niet klinisch relevant); "3" en "4" Secundair symptoom (i.e. symptoom is het gevolg van drugsgebruik of een somatische ziekte); "5" Klinisch symptoom (i.e. een klinisch psychotisch symptoom); "6" Plausibel symptoom (i.e. de ervaring is niet een klinisch symptoom, omdat er enige plausibele verklaring voor schijnt te zijn). Bij de baselinemeting voerde een psychiater via de telefoon klinische herinterviews uit bij alle personen met ten minste één klinisch of plausibel symptoom. De psychiater maakte hierbij gebruik van vragen uit de Structured Interview for DSM-III-R (SCID). De CIDI-beoordelingen van klinisch of plausibel psychotische symptomen zijn gecorrigeerd op basis van de klinische interviews. De DSM-III-R-diagnoses zijn aldus gebaseerd op de gecorrigeerde CIDI-psychosebeoordelingen.

De resultaten tonen aan dat psychotische symptomen een hogere prevalentie hebben dan non-affectieve psychose en dat ze gerelateerd zijn aan risicofactoren die algemeen voorkomen bij de klinische stoornis. Deze bevindingen suggereren dat het psychosecontinuum ook licht psychotische ervaringen in de algemene bevolking dient te omvatten. De CIDI-psychotische symptomen zijn geassocieerd met vlak affect en depressieve stemming. Dit impliceert dat het psychosecontinuum ook negatieve en affectieve symptomatologie omvat. Bovendien zijn de positieve psychotische symptoomdimensies niet alleen geassocieerd met non-affectieve psychose, maar ook met andere psychiatrische diagnoses. De bevinding dat de aanwezigheid van hallucinaties sterk geassocieerd is met de aanwezigheid van wanen – ongeacht de inhoud van de wanen - sluit aan bij het cognitieve model van psychose.

Hoofdstuk 3 bestudeert of gecorreleerde, doch onafhankelijk variërende psychose-dimensies een verdeling in de algemene bevolking hebben. The Athens Study of Psychosis Proneness and Incidence of Schizophrenia (ASPIS) is een studie betreffende schizotypie en psychosedimensies in dienstplichtigen in Griekenland. In een representatieve steekproef van 932 jonge mannen uit de algemene bevolking werd de

Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE), een zelfrapportage-instrument, gebruikt. De CAPE is ontwikkeld om licht psychotische ervaringen zowel in het affectieve als het niet-affectieve domein te meten. Het drie-factorenmodel van positieve, negatieve and depressieve psychosedimensies past beter bij de data dan een twee-factorenmodel of een unidimensioneel model. De drie psychosedimensies covariëren met correlaties van rond de 0.7. Het is mogelijk dat de covariatie tussen depressieve symptomen aan de ene kant en positieve en negatieve symptomen aan de andere kant, grotendeels veroorzaakt wordt door de lijdensdruk ten gevolge van de positieve en negatieve symptomen. Partiële correlaties waarbij de lijdensdruk, veroorzaakt door positieve of negatieve symptomen, constant werd gehouden, laten echter zien dat de correlaties van positieve of negatieve symptomen met depressieve symptomen nog steeds significant zijn. Het verband tussen frequentie van symptomen en de mate van lijdensdruk kan beschreven worden als een lineaire dosis-effect-relatie, uitgedrukt in correlaties van rond de 0.7. Ondanks de redelijk hoge correlatie tussen de drie CAPE- dimensies laten de schalen een goede discriminante validiteit met bekende schalen zien. Samengevat tonen deze bevindingen aan dat de gecorreleerde, doch onafhankelijk variërende CAPE-psychosedimensies een verdeling in de algemene bevolking hebben en dat depressie een inherent deel van het psychose fenotype vormt.

In *hoofdstuk 4* worden de bevindingen van de baselinemeting van de Continuum of Mental Disorders Study (COMED-studie) beschreven. Het doel van deze studie is om de CAPE- psychosedimensies te vergelijken tussen en binnen patiëntengroepen van een regionale instelling voor ambulante geestelijke gezondheidszorg (RIAGG) en controlepersonen uit de algemene bevolking. De COMED-studie is een longitudinale familiestudie in de algemene bevolking uit de gemeente Sittard (Nederland) en een cross-sectionele studie in de RIAGG te Maastricht (Nederland). Willekeurige personen uit de gemeente Sittard in de leeftijd 36-65 jaar ontvingen een brief waarin hen en hun familieleden werd gevraagd om deel te nemen aan de COMED-studie. De leeftijdsrange van de totale steekproef uit de algemene bevolking was 18-70 jaar. De steekproefprocedure bij de RIAGG bestond uit het toesturen van brieven aan alle patiënten van de chronisch psychiatrische afdeling en de afdeling voor behandeling van depressie of angststoornissen. In totaal 647 personen uit de algemene bevolking en 762 patiënten van de RIAGG vulden de CAPE in. Bij 555 van de 762 patiënten werd een DSM-IV-diagnose gesteld. De volgende DSM-IV-categorieën werden gebruikt in de analyses: 1. Schizofrenie en andere psychotische stoornissen (n=72), 2. Stemmingsstoornissen (n=214), 3. Angststoornissen (n=129). De resultaten tonen aan dat patiënten met psychotische stoornissen significant hoger scoren op de CAPE positieve dimensie dan de patiëntengroepen met stemmings- en angststoornissen, en dan de algemene bevolking. Het is opvallend dat de stemmings- en angststoornissengroepen

een tussenliggende score heeft op de CAPE positieve dimensie. De patiënten hebben de hoogste score op de positieve, negatieve of depressieve psychosedimensie van de CAPE die het meest karakteristiek is voor hun diagnose. Deze bevinding impliceert dat de discriminante validiteit van de CAPE dimensies voldoende is. De frequentie van symptomen en de mate van lijdensdruk vormen een positief lineair verband. Desalniettemin speelt de mate van lijdensdruk een rol in de ontwikkeling van een klinische stoornis onafhankelijk van symptoomfrequentie, aangezien de mate van lijdensdruk met correctie voor de bijbehorende frequentiescore significant hoger is in patiëntengroepen dan in de algemene bevolking. De bevindingen suggereren dat niet-psychotische stoornissen tussenliggende waarden van het continu psychose fenotype weergeven en dat de psychopathologie geassocieerd met psychotische stoornissen kwantitatief varieert over DSM-IV-categorieën. Dit betekent dat bij het meten van het kwantitatieve psychose fenotype ook affectieve symptomatologie betrokken moet worden. Bovendien tonen de resultaten aan dat psychotische ervaringen, waarvan gedacht wordt dat ze grotendeels karakteristiek zijn voor psychotische stoornissen, ook in minder ernstige varianten waargenomen kunnen worden bij andere diagnostische categorieën en bij de algemene bevolking. De geobserveerde intra-persooncontinuïteit van psychotische en affectieve kenmerken pleit voor een behandeling gericht op symptoomdimensies in plaats van diagnostische categorieën.

Hoofdstuk 5 beschrijft het beoordelen van familie-specifieke variatie van subklinische psychosedimensies in familieleden afkomstig uit de algemene bevolking. Tevens wordt het vermogen van het zelfrapportage-instrument CAPE om familiale clustering van subklinische psychosedimensies te ontdekken, vergeleken met het Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R). De onderhavige studie bestaat uit de tweede meting van de COMED-studie, een longitudinale familiestudie in de algemene bevolking. In totaal 768 personen in de leeftijd van 17-77 jaar, afkomstig van 116 families, namen deel op T_1. Personen met een gemiddelde en een hoge score op de CAPE positieve psychosedimensie op T_1 werden 7-8 maanden later op T_2 met de SIS-R geïnterviewd door getrainde psychologen (n=496). Op T_2 vulden de personen de CAPE voor de tweede maal in (n=507). Multilevel regressie-analyses werden toegepast om de familie-specifieke variatie van de CAPE psychosedimensies en de SIS-R schizotypie te bestuderen. De T_2 correlatie tussen de positieve en negatieve dimensies van de SIS-R met de overeenkomstige dimensies van de CAPE luiden respectievelijk 0.63 (p=0.00) en 0.48 (p=0.00). Zowel de positieve als de negatieve dimensies van de SIS-R laten een significante familie-specifieke variatie zien. Wat betreft de CAPE is er alleen sprake van familie-specifieke variatie bij de positieve dimensie. Een mogelijke verklaring is dat de licht negatieve symptomen iets moeilijker te meten zijn door middel van zelfrapportage en meer valide kunnen worden beoordeeld door klinische beoordelaars.

Deze bevindingen verschaffen bewijs voor familiale clustering van het subklinische psychose fenotype in de algemene bevolking. Dit suggereert een brede verdeling van familiale factoren, die de variatie in psychose beïnvloeden.

Hoofdstuk 6 bestudeert de onderzoeksvraag of zelfgerapporteerde psychotische ervaringen uit de algemene bevolking een valide screeningsinstrument zijn voor psychotische stoornissen beschreven in de DSM-III-R. Tot nu toe werden onderzoeksdesigns betreffende het vroeg voorspellen van psychose beperkt tot hoge-risicogroepen met een hoge prevalentie van psychose. Daarom behandelen de studies die worden beschreven in de hoofdstukken 6 en 7 de haalbaarheid van het vroeg voorspellen van psychose in de algemene bevolking. Het eerstgenoemde hoofdstuk is gebaseerd op cross-sectionele data van de eerste meting van de NEMESIS-studie. De originele, ongecorrigeerde CIDI zelfrapportage psychosebeoordelingen, afgenomen door leken-interviewers, werden gebruikt als diagnostische test voor DSM-III-R psychotische stoornis beoordeeld door clinici. Met andere woorden: de diagnose DSM-III-R psychotische stoornis is gebaseerd op de gecorrigeerde CIDI psychosebeoordelingen na herinterview. De beste diagnostische waarde van zelfgerapporteerde psychotische ervaringen wordt waargenomen voor de 'klinisch symptoom'-categorie, i.e. een psychotische ervaring met lijdensdruk, met een post-test probabiliteit van 26.5%. Bij personen met recente psychotische symptomen is de diagnostische waarde van de 'klinisch symptoom'-categorie aanzienlijk lager vergeleken met de complete steekproef. Hoe meer zelfgerapporteerde psychotische ervaringen aanwezig zijn, hoe waarschijnlijker dat een individu wordt gediagnosticeerd met een klinisch psychotische stoornis. Desalniettemin gaat het combineren van psychose-achtige symptomen ten koste van de sensitiviteit van de diagnostische indicator. De diagnostische waarde van zelfgerapporteerde psychotische ervaringen is hoger bij personen zonder comorbiditeit van een niet-psychotische DSM-diagnose. Bovendien is de diagnostische waarde beter bij individuen die voorheen hulp hebben gezocht bij de geestelijke gezondheidszorg (GGZ). Er kan geconcludeerd worden dat het screenen naar psychose in de bevolking een hoog risico met zich meebrengt op stigmatisering van fout-positieve diagnoses en een schending van het recht om onwetend te blijven bij terecht-positieve diagnoses. Zelfgerapporteerde psychotische ervaringen zouden echter een bruikbaar screeningsinstrument kunnen zijn bij GGZ-gebruikers die reeds hulp gezocht hebben, vanwege de kunstmatige toename in de prevalentie van psychose. Dit komt overeen met de algemene praktijk van de vroege preventieklinieken, aangezien op dit moment prodromale symptomen slechts valide voorspellers zijn in geselecteerde groepen met een hoge prevalentie van psychose, i.e. bij personen die hulp hebben gezocht voor hun problemen.

Hoofdstuk 7 behandelt de uitkomst van incidente zelfgerapporteerde psychotische ervaringen in de algemene bevolking na een periode van twee jaar in termen van stabiliteit, beperking en zorgbehoefte. Hiertoe wordt het longitudinale design van de NEMESIS-studie gebruikt. Op T_2 nam een ervaren clinicus via de telefoon klinische herinterviews af bij alle individuen die een klinische, plausibele of niet klinisch relevante beoordeling op een CIDI psychose-item hadden. Geselecteerd werden individuen met een recent ontstane, zelfgerapporteerde psychotische ervaring tussen de basismeting en T_1 (n=83). In deze steekproef werd de stabiliteitsuitkomst van positieve psychotische ervaringen op T_2 bepaald door clinici-gecorrigeerde CIDI leken-interviewbeoordelingen (CIDI-uitkomst, n=58) én door een klinisch interview zowel in termen van de aanwezigheid van een psychotische ervaring, gemeten met de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-uitkomst, n=47), als in termen van klinische relevantie gebruikmakend van criteria van functionele beperking en zorgbehoefte (klinische uitkomst, n=11). De 2-jaar predictieve waarden van incidente psychotische ervaringen op T_1, voor alledrie de uitkomstmaten op T_2, variëren van laag tot matig. Overeenkomstig met de bevindingen van de cross-sectionele studie in hoofdstuk 6, vergroot lijdensdruk gerelateerd aan de psychotische ervaring het risico op de aanwezigheid van een klinisch psychotische stoornis. Slechts een klein aantal personen met incidente psychotische ervaringen, i.e. tot een maximum van 15%, ontwikkelde echter een psychotische stoornis met zorgbehoefte over een periode van twee jaar. Samenvattend kan gesteld worden dat een minderheid van incidente zelfgerapporteerde psychotische ervaringen klinisch relevant worden, afhankelijk van type en emotionele evaluatie van de psychotische ervaring. Deze bevindingen komen overeen met de hedendaagse stand van zaken in het vroege predictie-onderzoek. Vroege predictie van psychose zonder een hoog cijfer van fout-positieven is tot op de dag van vandaag slechts mogelijk in geselecteerde steekproeven gebaseerd op een combinatie van risicofactoren.

Hoofdstuk 8 bestudeert de versterkende rol van lijdensdruk ten gevolge van ongewone perceptuele ervaringen bij waanvorming. In de NEMESIS-studie werden individuen met hallucinatoire ervaringen op de baselinemeting opgevolgd gedurende drie jaar. Op T_2 scoorden clinici bovendien het BPRS-item ongewone gedachteninhoud. Analyses vergeleken de hallucinatoire ervaringen met en zonder subjectieve lijdensdruk op de baselinemeting voor wat betreft het risico op waanvorming bij follow-up. De subjecten met lijdensdruk hebben een verhoogd risico op waanvorming, oplopend tot een klinisch niveau. Deze bevinding bevestigt de bewering dat lijdensdruk, geassocieerd met vroeg perceptuele intrusies, dient als een katalysator voor de ontwikkeling van wanen. Dus niet alleen de aanwezigheid van een ongewone perceptuele ervaring op zichzelf, maar ook de emotionele evaluatie door een persoon is een belangrijke risicofactor voor

waanvorming. Een klinische implicatie is dat Cognitieve Gedragstherapie (CGT) voor vroeg-hallucinatoire ervaringen efficiënter zou kunnen zijn als het specifiek gericht is op de lijdensdruk veroorzaakt door de ervaring.

In *hoofdstuk 9* worden de hoofdbevindingen van de studies in dit proefschrift samengevat en bediscussieerd, uitmondend in zowel theoretische als klinische implicaties en suggesties voor toekomstig onderzoek. De bevindingen tonen aan dat het continu psychose fenotype, lopend van psychotische ervaringen, via affectieve stoornissen, naar psychotische stoornissen, een valide beschrijving lijkt te zijn. Er is aangetoond dat diagnostische categorieën en preklinische fasen niet onverenigbaar zijn, maar dat ze kunnen overlappen. Dit impliceert dat therapeutische strategieën niet meer geïndiceerd moeten worden op basis van een diagnose, maar op basis van overlappende symptoomdimensies. Dit proefschrift verschaft bewijs voor familiale clustering van subklinische psychosedimensies in de algemene bevolking, hoewel het onduidelijk is in welke mate deze clustering van subklinische psychosedimensies is toe te schrijven aan genetische kwetsbaarheid. De cognitieve evaluatie van ongewone ervaringen speelt een belangrijke rol in het transitieproces naar klinisch psychotische stoornissen. Deze bevindingen geven volgens het cognitieve model van psychose duidelijk mogelijkheden om te interveniëren in de pre-psychotische fase met CGT. In toekomstig onderzoek moet men rekening houden met interacties van psychologische en biologische markers als risicofactor voor de ontwikkeling van klinische psychose. Bovendien is het screenen in de algemene bevolking, gebruikmakend van het criterium 'enige psychotische ervaring' niet veilig, getuige het hoge aantal fout-positieven, aangetoond met de NEMESIS-studie. Het screenen van personen met een hoog risico zou haalbaar kunnen zijn.

Tot besluit verschaft het onderhavige proefschrift sterk bewijs voor fenomenologische continuïteit en, in mindere mate, bewijs voor longitudinale en etiologische continuïteit van psychotische ervaringen in de algemene bevolking. Toekomstige biologische, psychologische en sociologische onderzoekers zouden hun krachten moeten bundelen in de zoektocht naar het multi-factorieel etiologisch verklaringsmodel van het continu psychose fenotype.