



WETENSCHAPPELIJK

Column

Zweefmolen

Swanny Kremer

Effect of Aggression Regulation on Eating Disorder Pathology: RCT of a Brief Body and Movement Oriented Intervention

Cees Boerhout, Marte Swart, Joeske T. van Busschbach, Hans W. Hoek

Metabool risico in mensen met psychotische aandoeningen

Samenvatting proefschrift

Joanneke Bruins

Cliëntveiligheid

Zelfstigmatisering bij psychische aandoeningen: een barrière in herstel

Stynke Castelein, Idelette Kruidhof, Gerard Lohuis

Negatieve symptomen bij schizofrenie

Behandelmogelijkheden en achtergrond onderzoek met neuroimaging technieken

Jozarni Dlabac-de Lange

Seksualiteit bij mensen met psychiatrische problemen

Thalia Herder, Marrit de Boer, Rikus Knegtering

Morele verantwoordelijkheid in TBS

Een onderzoek naar de opvattingen van TBS-patiënten

Esther Lammers

Invloed van benzodiazepines, zolpidem en zopiclon op de slaap

Marike Lancel, Julie Karsten

Confirmatory factor analysis and differential relationships of the two subdomains of negative symptoms in chronically ill psychotic patients

Annemarie P. M. Stiekema, Edith J. Liemburg, Lisette van der Meer, Stynke Castelein, Roy Stewart, Jaap van Weeghel, André Aleman, Richard Bruggeman

Op weg naar herstel

Samenvatting proefschrift

Annemarie Stiekema

Inhoud 2016/1

- 2** *Column*
Zweefmolen
Swanny Kremer
- 4** **Effect of Aggression Regulation on Eating Disorder Pathology: RCT of a Brief Body and Movement Oriented Intervention**
Cees Boerhout, Marte Swart, Joeske T. van Busschbach, Hans W. Hoek
- 20** **Metabool risico in mensen met psychotische aandoeningen**
Samenvatting proefschrift
Jozanneke Bruins
- 33** **Cliëntveiligheid**
Zelfstigmatisering bij psychische aandoeningen: een barrière in herstel!
Stynke Castelein, Idelette Kruidhof, Gerard Lohuis
- 38** **Negatieve symptomen bij schizofrenie**
Behandel mogelijkheden en achtergrond onderzoek met neuroimaging technieken
Jozarni Dlabac-de Lange
- 50** **Seksualiteit bij mensen met psychiatrische problemen**
Thalia Herder, Marrit de Boer, Rikus Kneegtering
- 68** **Morele verantwoordelijkheid in TBS**
Een onderzoek naar de opvattingen van TBS-patiënten
Esther Lammers
- 83** **Invloed van benzodiazepines, zolpidem en zopiclon op de slaap**
MARIKE Lancel, Julie Karsten
- 96** **Confirmatory factor analysis and differential relationships of the two subdomains of negative symptoms in chronically ill psychotic patients**
Annemarie P. M. Stiekema, Edith J. Liemburg, Lisette van der Meer, Stynke Castelein, Roy Stewart, Jaap van Weeghel, André Aleman, Richard Bruggeman
- 114** **Op weg naar herstel**
Samenvatting proefschrift
Annemarie Stiekema

Zweefmolen

Het is kermis. Ik geniet van het uitzicht op de zweefmolen en een biertje. De zon schijnt, de muziek is net iets te hard, de kinderen net iets te druk, de sfeer is gemoedelijk. Bij de zweefmolen staan twee gespierde, getatoeëerde jongens met petjes, energiedrankjes en shagjes die de bakjes hoog opduwen. Ik verbaas mij over een slungelige jongeman die met een klein jongetje van ongeveer drie in de zweefmolen gaat. Gelukkig zitten ze samen in zo'n bakje, houdt hij het jongetje goed vast, en wordt hun bakje niet telkens geduwd zoals wel gebeurt bij de gillende pubermeisjes. Het kleine jongetje kijkt onbevreesd om zich heen en ik besluit maar dat dit hier normaal is.

Meteen bij de ronde erna gaat deze zelfde slungelige jongen in het bakje met een schattig klein meisje, ik schat twee jaar oud. Met een pluche roze vestje en zo'n staartje recht op haar hoofd. Ik kom erachter dat deze mensen bij de zweefmolen horen.

Mijn biertje gaat steeds minder goed smaken en ik merk dat ik onrustig word. En ligt het nu aan mij of wordt de ene 'bakjes-duw-jongen' ook wat bezorgd? Maar deze keer wordt het meisje ook goed vastgehouden en het bakje niet geduwd. Ik zeg nog tegen mijn metgezel: 'Ik zou dat nooit doen'. En zie ik het goed en stoten andere mensen op het terras elkaar ook even aan? Gelukkig is dit rondje snel afgelopen en de slungelige jongeman levert het peutertje af bij de kassa.

En dan gebeurt het. Een vrouw waar het kindje 'mama' tegen zegt komt weer teruglopen en zet het kleine roze hoopje mens alleen in zo'n bakje. Alleen. Andere mensen stappen ook in, en de zweefmolen wordt door 'mama' gestart. Moeder staat trots naar haar dochtertje te kijken, en een man, ik vermoed de vader van het peutertje, kijkt naast haar met een grote grijns mee. Ik kijk verbijsterd naar wat er zich voor mijn ogen afspeelt. Zie ik dit echt? Het bakje is ineens heel groot, het meisje nog kleiner dan ze al is. Het kindje kijkt overigens onverstoorde om zich heen en trekt haar beentjes op. O jee, nu heeft ze ook de enige bescherming die ze had, namelijk die ijzeren schakelketting, niet meer tussen haar benen. Ik geloof haast niet wat ik zie. Tegelijk denk ik: 'Ben ik verantwoordelijk? Ja, ik ben verantwoordelijk!' En goddank. Er wordt ingegrepen.

De gespierde jongen, de bakjes-duwer, loopt geagiteerd naar het bedieningspaneel, en zet de zweefmolen uit. Hij scheurt het kindje bijna uit haar bakje en loopt op hoge poten naar het kassagebouwte. Daar zet hij het kind neer en sluit de deur. Vervolgens scheldt hij beide ouders en plein public de huid vol. Iedere spier in zijn lichaam lijkt gespannen te staan. Hij loopt terug naar de zweefmolen en zet deze met de rest van de mensen weer aan nadat hij eerst twee maal de daarvoor benodigde sleutel uit zijn trillende handen laat vallen. Eerst maar weer een shagje roken. Ik had bijna gerekend op een staande ovatie maar hij moest het doen met mijn opgestoken duim en een zucht van verlichting die over het terras ging. Deze jongen is voor mij een held. Hij zag het kleine meisje en kon ingrijpen en deed dit ook. Tegen de wens van de ouders, zijn werkgevers, in. Hij heeft zijn baan op het spel gezet en was professioneel ongehoorzaam om verantwoordelijkheid te nemen voor iemand die afhankelijk is van anderen, van hem op dat moment. In alle hectiek heeft hij wijs gekozen en moedig gehandeld. Daar kunnen we in de zorg nog een puntje aan zuigen.

Swanny Kremer

Effect of Aggression Regulation on Eating Disorder Pathology: RCT of a Brief Body and Movement Oriented Intervention^{1*}

Cees Boerhout, Marte Swart, Jooske T. van Busschbach, Hans W. Hoek

Abstract

Objective: To evaluate the effect of a brief body and movement oriented intervention on aggression regulation and eating disorder pathology for individuals with eating disorders.

Method: In a first randomized controlled trial, forty women were allocated to either the aggression regulation intervention plus supportive contact, or a control condition of supportive contact only. The intervention was delivered by a psychomotor therapist. Participants completed questionnaires on anger coping and eating disorder pathology. Independent samples T-tests were performed on the difference between pre-treatment and post-treatment scores.

Results: Twenty-nine participants completed questionnaires at pre- and post-intervention. The intervention resulted in a significantly greater improvement of anger coping, as well as of eating disorder pathology.

Discussion: Results indicate that body and movement oriented aggression regulation may be a viable add-on for treating eating disorders. It tackles a difficult to treat emotion which may have a role in blocking the entire process of treating eating disorders.

Keywords: eating disorder; body oriented treatment; psychomotor therapy; anger; aggression

Anger and aggressiveness are associated with several eating disorder subtypes, severity of eating disorder symptoms, and poorer treatment outcome (Krug *et al.*, 2008). In eating disorders, aggressiveness is mostly directed at the self in an attempt to control the body and regulate emotions, and as a means to confirm one's own fragile identity (Truglia *et al.*, 2006). Eating disorder behaviours can be seen as self-destructive behaviours related to a great extent to inhibited anger expression (Truglia *et al.*, 2006). Research findings indicate that anger is a significant underlying emotion contributing to disordered eating (Engel *et al.*, 2007; Fox & Power, 2009; Harrison, Sullivan, Tchanturia, & Treasure, 2010; Ioannou & Fox, 2009; Quinton & Wagner, 2005). Patients with bulimia often feel anger and may impulsively direct it toward others or toward objects (Truglia *et al.*, 2006). Patients suffering from anorexia nervosa can feel anger as a terrifying emotion that needs to be avoided (by concentration on food, body and weight), needs to be suppressed, for example by physical activity, and released by anorectic self-control or self-

harm (Espeset, Gulliksen, Nordbø, Skårderud, & Holte, 2012). They tend to show less facial anger expression than they feel, which may lead to problems in social communication (Claes *et al.*, 2012; Joos *et al.*, 2012). It is suggested that treatment of non-suicidal self-injury in eating disorders should focus on stabilizing affective states rather than on reducing affects like anger (Vansteelandt *et al.*, 2013). Despite such findings there is a lack of research on how to approach anger and aggression in the treatment of eating disorders (Fassino, Daga, Piero, & Rovera, 2002; Krug *et al.*, 2008; Miotto *et al.*, 2003; Truglia *et al.*, 2006).

A specific evidence-based intervention protocol targeted at aggression is missing. In this respect, psychomotor therapy (PMT) - a body and movement oriented therapy frequently used in mental health care in the Netherlands and Belgium (Probst, Knapen, Poot, & Vancampfort, 2010) - may prove useful. PMT is characterized by using body awareness and physical activities to help patients to improve their understanding of emotions and their expression skills. It is an eclectic experiential therapy integrating elements of psychodynamic, client-centred, as well as cognitive-behavioural approaches. In the PMT intervention under study, a body and movement oriented approach for aggression regulation was used to help patients better comprehend and cope with their multifaceted anger and aggression issues. Patients learn to see anger as a positive, relational, body-felt experience, and to use the power of anger against the destructive influence of the eating disorder. Non-verbal intervention techniques are combined in a semi-structured protocol of six weekly one-hour sessions to target anger-related issues, for instance, critical inner voices towards the body, giving in to purging behaviours, guilt, shame or painful memories. In a previous article, we elaborated on the content of the aggression regulation module (Boerhout, van Busschbach, Wiersma, & Hoek, 2013). The evidence base for the effectiveness of body psychotherapy has improved much over the last decade (Röhrich, 2015). Practice-based clinical evidence and a few empirical studies point toward good efficacy of non-verbal interventions regarding emotional processing, movement behaviour and body experience. This applies in particular to body-related psychopathology and mental disorders with limited treatment response to traditional therapies, for example somatoform disorders, anorexia nervosa (Röhrich, 2009). However, while there are randomized controlled trials (RCTs) and systematic reviews of *specific* physical therapy interventions, like aerobic exercise, massage, yoga, for patients with binge eating disorder (BED) (Vancampfort *et al.*, 2013), anorexia nervosa (AN) and bulimia nervosa (BN) (Vancampfort *et al.*, 2014), there are no controlled studies of PMT for eating disorders yet. PMT represents not one specific physical intervention but combines a wide scope of intervention techniques. The focus lies on specific emotional issues related to the disorder with personal meaning for the patient, which are then translated into fitting body and movement oriented therapy interventions to evoke new body-felt experiences. These experiences function as a source for insight and/or behaviour modification (Boerhout *et al.*, 2013).

Based on promising clinical experiences in an inpatient treatment facility with one unit for patients with eating disorders and one for patients with personality disorders, a pilot study was conducted to investigate the effect of the intervention on aggression regulation in a small sample of these patients (Boerhout & Van der Weele, 2007). The results of this study indicated a rapid and significant decrease

1 * © 2015 John Wiley & Sons, Ltd and Eating Disorders Association.

Dit artikel verscheen eerder in *Eur. Eat. Disorders Rev.* 24 (2016) 114–121

of anger internalization and increase of anger externalization in the group of internalizing patients during the intervention period, with no significant change during the pre-treatment waiting period. The internalization of anger refers to the frequency of experienced feelings of anger, which are internalized or directed inwardly. The externalization of anger refers to the frequency of experienced feelings of anger, which are externalized or directed outwardly (Van Elderen, Maes, Komproe, & Van Der Kamp, 1997).

The findings of our pilot study showed that the intervention may have the potential to contribute to tackling the persistent problem of anger inhibition (Boerhout & Van der Weele, 2007). We then decided to conduct a randomized controlled trial (RCT) on the effectiveness of the intervention in an outpatient setting for individuals with an eating disorder. The results are presented in this paper. Main outcome variables were anger expression and eating pathology. We expected the intervention to decrease internalization of anger and increased externalization of anger.

Because the participants were at the beginning of a process of experiencing and practicing aggression regulation, we expected no significant change in control over internalization or externalization of anger. Based on the assumption that aggression dysregulation is an important underlying feature of eating disorders, our hypothesis was also that the intervention would lead to a decrease of eating disorder pathology.

Method

Study Design and Participants

This study was a two-arm Randomized Controlled Trial (RCT; trial registration: NTR 3382). The trial received ethical approval from the regional medical-ethical review board (CCMO nr. NL28665.097.09). Participants were recruited from the outpatient department for eating disorders of Lentis Psychiatric Institute Groningen, the Netherlands, between December 2010 and February 2013. Eligible participants met DSM-IV criteria for anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) or eating disorder not otherwise specified (EDNOS), including binge eating disorder (BED), according to the clinician assessing the patient. The classification of the DSM-IV diagnoses of eating disorders and possible comorbid diagnoses were discussed and confirmed in regular diagnostic meetings of the clinical team. The DSM-IV criteria were still in use during the inclusion period. For the research data analysis, however, the eating disorder not otherwise specified (EDNOS) diagnoses were - based on the medical records and extensive narratives about the patients - reclassified according to DSM-5 criteria for anorexia nervosa, bulimia nervosa, BED and OSFED (other specified feeding and eating disorder) during case conferences with two psychiatrists, both eating disorder experts (including senior author HWH) (Attia *et al.*, 2013). Exclusion criteria were a BMI > 30, mental retardation (IQ < 70), acute psychosis and current substance dependence.

The power calculation for the present study has been derived from the findings in the pilot study with a sample of patients in inpatient care. In this non-controlled study, a significant large effect was found on anger internalization during the intervention period (Cohens $d = 1.5$, $p < 0.05$) with a small effect during the waiting period (Cohens $d = 0.4$). On anger externalization, a medium effect was found in the

intervention period (Cohens $d = 0.6$, $p < 0.05$) and no effect during the pretreatment waiting period. The power calculation for the present study has been based on the assumption of a large difference in effect ($d > 0.8$) on anger internalization between intervention and control group. When alpha is set on 0.05 and the sample size on 34 participants in both arms, the present study would have a power of 90% to detect an effect of this size. With a sample size of 26 participants in both arms, the power is 80%.

Consecutive referrals who met the inclusion criteria were invited to participate in the trial. Patients who were willing to participate were asked for written consent and then completed baseline assessments prior to randomization by filling out questionnaires on demographics and clinical characteristics, therapy motivation and aggression regulation (T1). Following baseline assessment, patients were randomized to the intervention or control group. Randomization was carried out in blocks of four, and the assignment of the condition was conducted by an external office manager. As the intervention was given in dyads, the psychomotor therapist contacted the patient to start the therapy when two patients were randomized in the intervention group. The research assistant who contacted the participants was not part of the research team that analyzed the data. At the end of the intervention period, the research assistant invited participants of both groups to complete assessment (T2); if necessary, several reminders were sent.

During the first 2-3 months period after intake, patients of both groups received tailored supportive contact to restructure eating patterns without active psychotherapeutic treatment yet. This was according to the regular clinical procedure of the department with the aggression regulation intervention as the only protocolized treatment in this first period. In the study, the intervention in combination with supportive contact was compared to supportive contact only. Primary outcome of the study was the change between T1 and T2 of internalizing and externalizing anger and eating disorder pathology to indicate the post-treatment effect.

Therapies

Intervention

The intervention protocol was semi-structured and involved six one-hour sessions. The purpose of the intervention was to reappraise aggression as a positive and body-felt phenomenon. The target was not only to cope with anger in an open way but to use anger itself as a useful coping strategy in stressful situations. A range of body and movement oriented strategies were applied to de-inhibit functional anger expression, deal with old frustrations and feel new power. The body-felt 'urge to act' inherent in aggression was given an outlet in non-verbal exercises with the use of props such as boxing gloves, sticks, baseball bats, balls, ropes, pillows and drums. These props could have symbolic meaning in relation to therapeutic objectives, for instance the boxing bag became the external representation of a bully at school, a nosy parent, and eventually the eating disorder itself. Aggression was revalued as a potential constructive force and redirected against destructive thoughts and behaviours belonging to the eating disorder, projected onto the bag. The exercises were enabling hidden needs, feelings or skills to be uncovered and verbalized. Patients had the opportunity to practice verbal and non-verbal expression with

proper timing and intensity. So, PMT offered a playground to safely experience with different forms of constructive aggressive behaviour. Patients started developing a personal expression repertoire using body language. The content of the intervention has been described in detail elsewhere (Boerhout et al., 2013). The psychomotor therapist who delivered the intervention was trained by a senior psychomotor therapist (CB, first author). Before applying the aggression regulation module in the context of this trial, she completed a treatment pilot with two patients. Treatment fidelity was monitored by the first author through a check of the session reports and interviews with the therapists twice a year. Extra trainings sessions with the first author were set out when questions would arise around the protocol.

Supportive contact

During the intervention period, patients of both groups received supportive contact by consulting a psychiatrist, psychotherapist, specialized nurse practitioner or dietician, once in 1 or 2 weeks. If required, additional contact was offered by email. Supportive contact included prescription of medication, psycho-education, reassurance, advice, and diet management (focused on nutritional status, dietary patterns, and restoration of weight).

Measures

Self-expression and control scale

The self-expression and control scale (SECS), a Dutch scale derived from the widely used state trait anger expression inventory (STAXI), was used as a measure for coping strategies of anger expression (Van Elderen et al., 1994, 1997). The SECS consists of 40 items divided over four subscales. A four-point scale is used (rating from almost never to almost always). The subscale 'Anger In' assesses efforts to hide anger (internalization of anger, e.g. 'Inside I see the without showing it'); 'Anger Out' assesses outwardly directed anger (externalization of anger, e.g. 'I say nasty things'); 'Control Anger In' assesses inwardly directed control of anger (control over the internalization of anger, e.g. 'I try to relax'); 'Control Anger Out' assesses outwardly directed control of anger (control over the externalization of anger, e.g. 'I keep my anger in restraint'). Internal reliability is high ($\alpha = 0.87$ for Anger In) as are test-retest correlations (0.65 for Anger In). Construct validity has been demonstrated on samples of psychiatric patients (Van Elderen, Verkes, Arkesteijn, & Komproue, 1996). For the purpose of this study, we were interested in the 'Anger In' and 'Anger Out' subscales based on the outcome of our pilot study (Boerhout & Van der Weele, 2007). In the pilot study, no changes were found on subscales regarding 'control over' internalization and externalization. The SECS was part of the assessment by the research assistant.

EDE-Q

The eating disorder examination-self-report questionnaire (EDE-Q) (Fairburn & Beglin, 1994; Dutch translation; Nauta, Hospers, Kok & Jansen, Maastricht University, the Netherlands, 2000) was used to assess the key behavioural features and associated psychopathology of the eating disorder. The EDE-Q consists of 36 items, uses the time frame of the past 28 days and has four subscales: Restraint (e.g. 'Have you gone for long periods of time [8 h or more] without eating anything in

order to influence your shape or weight?'), eating concern (e.g. 'Has thinking about food or its caloric content made it much more difficult to concentrate on things you are interested in, for example, reading, watching TV, or following a conversation?'), weight concern and shape concern (e.g. 'Has your shape/weight influenced how you think about [judge] yourself as a person?'). Frequency ratings of key behaviours such as binge-eating, vomiting and laxative misuse are included in the questionnaire. Internal consistency for the EDE-Q is acceptable for the total score ($\alpha = 0.90$) (Peterson et al., 2007). Current research provides support for the reliability and validity of the EDE-Q (Berg, Peterson, Frazier, & Crow, 2012). The EDE-Q was part of the standard assessment procedure for all patients at the eating disorder unit of the institute, independent of participation in the study, and was conducted by email.

Patient Satisfaction

At T2, patients in the intervention group received a questionnaire measuring satisfaction with the module on a Likert scale (1 = absolutely not, 10 = very much satisfied). The following questions were posed: which part of the module may or may not have been satisfactory (open question), and would you recommend the module to others if you were asked for (1 = definitely not, 3 = don't know, 5 = definitely yes). Comorbid stress disorders, depressive disorders and motivation for the intervention were considered potential confounders. Regarding stress or depressive disorders, it was checked at baseline whether these DSM-IV Axis 1 disorders were diagnosed by the clinician, who saw the patient after referral to the department of eating disorders. Motivation for treatment was assessed by adding questions on motivation (level of motivation; and for which reasons) prior to completing the other questionnaires.

Data were gathered on the number of additional supportive contacts during the intervention period and on the attendance at therapy sessions for those in the intervention group.

Statistical analysis

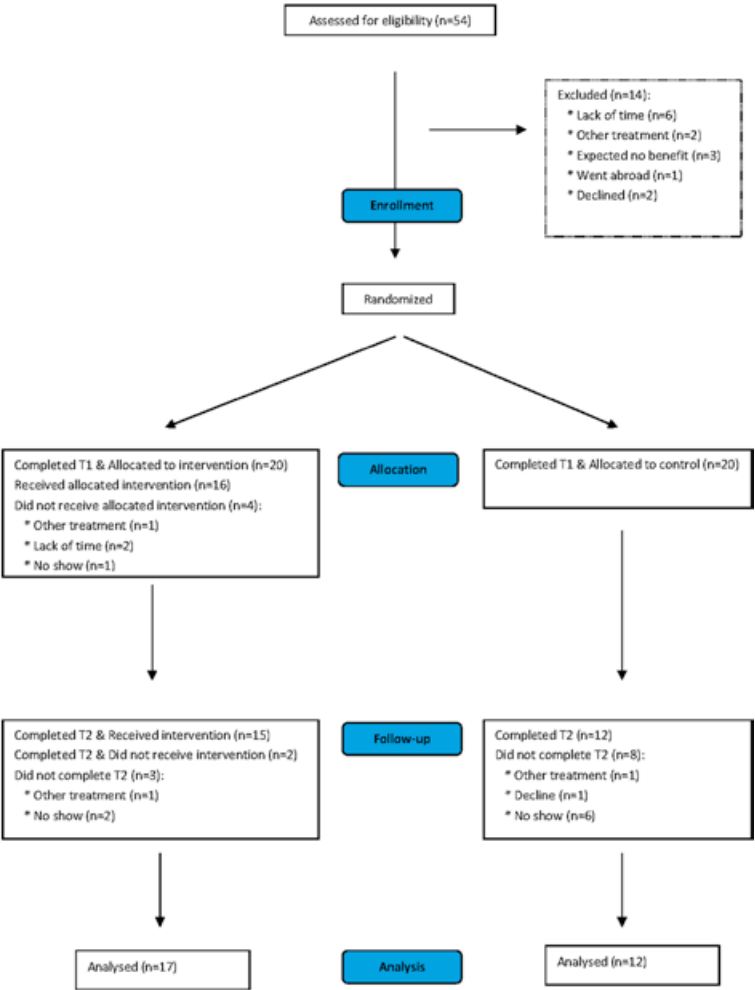
Statistical analyses comparing the two groups were performed in SPSS (version 20). Independent samples *t*-tests and chi-square tests were used to assess differences between the intervention group and the control group at baseline and between those who did or did not complete all measures.

An intention to treat analysis was used to test the effectiveness of the intervention. Independent samples *t*-tests were performed with group (intervention/control) as independent variables and the difference between T1 (pre-intervention) and T2 (post-intervention) on SECS subscales and EDEQ total as dependent variables. To assess clinical significance of outcomes, the between-groups effect size (Cohens *d*) was calculated by dividing the mean differences of both groups by the pooled standard deviation of the intervention and control group at baseline (Cumming, 2012). Confidence intervals indicate the likely range of the magnitude of any differences in the performance of the two groups. The available norm scores of the SECS (Van Elderen et al., 1994) were used as frame of reference for the scores of the trial participants.

Results

Participants

In this study, a total of 54 female patients were assessed for eligibility, of which 40 agreed to participate, and were randomized and allocated to either the intervention condition (20) or the control condition (20) (Figure 1). Twenty-nine women completed questionnaires at T2: 12 in the control group and 17 in the intervention group. Of these, 20 women also completed the EDE-Q in the independent assessment procedure for all eating disorder patients of the institute: nine in the control group and 11 in the intervention group. Four of the 20 women randomized to the intervention group did not start with the intervention. Two of them did complete T2 (for intention to treat analysis). One woman started the intervention but did not complete T2. So, in the end, 17 women with complete data (85%) could be analyzed in the intervention group. Out of 15 of these women who started the intervention, nine attended all six sessions of the module, five attended five sessions and one attended four sessions.



Baseline measures

Dropout analysis at baseline showed that those with post-treatment (T2) data (SECS 29, EDE-Q 20) did not significantly differ at baseline from those for whom T2 data were missing on SECS Anger In [t(38) = 1.12, $p=0.27$], SECS Anger Out [t(38) = -1.01, $p=0.32$], EDEQ total score [t(31) = -0.87, $p=0.39$], age [t(38) = -0.83, $p=0.41$], duration of previous treatment [t(37) = -0.78, $p=0.44$].

In the groups with both pre-treatment and post-treatment data (SECS: $n=17$ intervention/ 12 control and EDE-Q: $n=11$ intervention/ nine control), there were no differences at baseline on the SECS Anger In scale [t(27) = 0.81, $p=0.43$], the Anger Out scale [t(15.43) = -1.39, $p=0.18$], and EDEQ total score [t(11.19) = -1.25, $p=0.24$].

Although there were differences between intervention and control group with regard to the mean age of participants, variation in diagnosis and duration of previous treatment, these differences did not reach significance (Table 1). In neither group stress disorder or depressive disorder was diagnosed as a DSM-IV Axis I disorder. There were no differences in motivation between groups. The frequency of supportive contacts during the intervention period, apart from those with the psychomotor therapist, did not differ significantly between both groups. The same holds true for the total sum of contacts in both groups: the difference between both

Table 1
Differences between analyzed groups: participant age, diagnosis, duration of previous treatment, motivation at baseline, and number of contacts during intervention period

	Intervention (n=17)	Control (n=12)	p
Age (mean)	25.12 (SD=6.60)	30.75 (SD=11.04)	0.09 ^a
Diagnosis (n, AN;BN;BED)	3;11;3	6;5;1	0.17 ^b
Duration of previous treatment (years)	4.94 (SD=4.93)	8.17 (SD=7.31)	0.17 ^a
Motivation for intervention (n, motivated;neutral;not motivated)	14;3;0	8;4;0	0.33 ^b
Frequency of supportive contacts	6.29 (SD=5.89)	8.75 (SD=5.71)	0.17 ^c
Frequency of contacts in intervention	4.88 (SD=1.93) ^d	Not applicable	
Sum of contacts	11.17 (SD=6.09)	8.75 (SD=5.71)	0.29 ^a
Treatment length (weeks)	11.76 (SD=3.96)	13.08 (SD=3.20)	0.35 ^a

AN Anorexia Nervosa, BN Bulimia Nervosa, BED Binge Eating Disorder

^a T-test

^b Chi-square

^c Mann-Whitney

^d For those who started the intervention (n=15) 5.53 (SD=0.64)

groups due to the extra contacts of patients in the intervention group with their psychomotor therapist did not reach significance. No difference between groups was found for the treatment length (number of weeks) between baseline assessment (T1) at the beginning of the intervention period and the post treatment assessment at the end of the intervention period (T2).

Primary outcome measures

The main outcome measures are presented in Table 2. The intention to treat analysis showed a significant change in SECS Anger In score for participants in the intervention group with lower scores on T2 than on T1 [M(post-treatment - pre-treatment) = -2.59, SE = 1.76]when compared to those in the control group, who scored higher on T2 than on T1 [M(post-treatment - pre-treatment) = 2.75, SE = 1.19]. This difference (M = 5.34, 95% CI = 0.55–10.13) was significant [t(27) = 2.29, *p* = 0.03]. The subscale for Anger Out of the SECS showed no significant differences between groups [t(27) = -1.28, *p* = 0.21].

The decrease in EDE-Q total score was greater for the participants in the intervention group [M(post-treatment - pre-treatment) = -0.97, SE = 0.29] than for those in the control group [M(post-treatment - pre-treatment) = -0.06, SE = 0.19]; this difference between groups (M = 0.91, 95% CI = 0.14–1.67) was significant [t(18) = 2.50, *p* = 0.022].

The results on Anger In and EDE-Q total showed high effect sizes (Cohens *d*), 0.78 and 0.76, respectively.

Table 2
Mean scores on outcome measures and the results of the t-tests on differences in change between pre and post treatment

Outcome measure	Pre-assessment (T1)				Post-assessment (T2)			
	Intervention		Control		Intervention		Control	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
SECS anger-in	26.82	6.66	24.75	7.05	24.24	5.72	27.50	7.50
SECS anger out	18.29	4.19	21.75	7.86	18.76	3.33	20.08	6.08
EDE-Q total	3.82	0.23	3.13	0.50	2.85	0.36	3.07	0.41

Sample sizes for the intervention group: SECS n=17, EDE-Q n=11; and for the control group: SECS n=12, EDE-Q n=9
ES= effect size
a T-test of mean differences

Patient satisfaction

All 15 patients who received the intervention filled in the 10 point Likert Scale on satisfaction. Mean score was 7.80 (SD = 1.21). Individuals appreciated the relational qualities of the therapist (seven times) and the support of co-participants (five times). The following topics were mentioned more than once: Satisfied; exercises to practice expression (eight times), awareness or recognition of body tension or emotion (six times); not satisfied, not enough sessions (four times), duration of individual sessions too short (four times), no match (two times).

Twelve out of 15 participants replied that they would recommend others strongly to participate in the module, two thought they possibly would and one was in doubt.

Discussion

This study is the first RCT to evaluate a targeted treatment of aggression dysregulation in patients with an eating disorder. A relatively brief therapy intervention with a body and movement oriented approach of aggression regulation yielded an immediate effect. Compared with supportive contact only, the intervention in combination with supportive contact led to the proposed effect: a decrease of anger internalization. Moreover, the intervention resulted in a significantly greater reduction in eating disorder related psychopathology compared with supportive therapy only.

The main limitation of this RCT was the relatively small sample size. Especially where the changes in eating disorders are concerned, the study was presumably underpowered. Nevertheless, significant results were obtained, which may stand for robust findings. Changes in differences between groups, however, should be interpreted with caution. Comparison of the participants in intervention and control group revealed no significant differences, but the intervention group did contain relatively more young patients with a shorter history of previous treatment and more patients with bulimia. This over-representation of participants who are potentially more susceptible to treatment could possibly have influenced results. The trial was conducted in a clinical practice setting with various organizational changes challenging the continuity of our program. This had a negative impact on the long term follow-up and resulted in insufficient data to assess changes over a longer follow-up period of time. Especially the implementation of a new assessment procedure to obtain routine EDE-Q measurements by email, resulted in higher non-response for this measure. However, an advantage of the assessment by the institutional routine outcome measurement was that the eating disorder pathology assessment was completely independent from the study. Still the number of participants who could be analyzed was too small to allow for multiple testing necessary for extra analyses to differentiate between subscales of the EDE-Q. Another limitation was that the use of self-report measures in this trial could have resulted in bias, for example, the aforementioned social desirability. Negative connotations about aggression may lead to underreporting anger problems out of shame, guilt, fear or taboo, or a tendency to please others. We tried to limit consequences of possible bias by applying randomization and a separate assessor. Although the research dropout was relatively high, possibly partly due to the organizational factors mentioned previously, it was a strength of our study that there was no treatment dropout, despite literature showing that dropout is common in the treatment of eating disorders, especially in an outpatient facility (Fassino, Pierò, Tomba, & Abbate-Daga, 2009). The role of anger in emotional dysregulation might be a factor associated with dropout. Research showed that bulimic patients that drop out from brief psychotherapy seem to be more predisposed to anger and less cooperative (Fassino, Abbate-Daga, Piero, Leombruni, & Rovera, 2003). Our preliminary proposition is that acknowledging the role of anger in the eating disorder and lowering the threshold for body-felt anger expression contributed to therapy adherence and cooperation, and at the same time may have contributed to the improvement of eating disorder pathology.

In our approach, instead of being a barrier for treatment, self-directed anger was a target of treatment and considered to be directly related to the eating disorder. This probably added to our result showing an improvement of eating disorder pathology, which indeed is in line with the results of a number of studies indicating a relationship between anger and eating disorders (Engel et al., 2007; Fox & Power, 2009; Harrison et al., 2010; Ioannou & Fox, 2009; Quinton & Wagner, 2005). Reduced emotional expression in eating disorders is found to be strongly correlated with perception of threat from anger (Ioannou & Fox, 2009). Unhealthy core beliefs have impact on eating pathology by means of increasing the tendency to suppress anger (Waller *et al.*, 2003). Starting point of the intervention was to reappraise and redirect aggression. The effect on anger internalization corresponds with our clinical experiences over the past 15 years and confirms the trend in the pilot

study prior to this trial. The positive result on eating pathology makes sense from a clinical point of view. Patients made a start in overcoming anger internalization by experiencing anger expression redirected against (parts of) the eating disorder in a body and movement oriented way (Boerhout et al., 2013). It has been suggested in the literature that by helping girls to develop expression skills they may begin to feel more confident about themselves and their bodies and may thus engage in less disordered eating behavior (Norwood et al., 2011). An indirect aim of the intervention is to empower self-esteem by helping overcome avoidance behaviour. For example, patients with anorexia nervosa must learn to cope with stress by focusing on problem solving instead of focusing on avoiding emotional tension by internalizing anger (Brytek-Matera, 2007). In general, body awareness of anger-related interoceptive stimuli needs to be improved before one is able to express emotions. Interoceptive awareness can be considered the result of the process of perception and recognition of the visceral sensations associated both with physical (e.g. muscle tension, body temperature and heartbeat) and emotional stimuli. Many authors have suggested an interoceptive awareness deficit in eating disorders (Truglia *et al.*, 2006).

The high baseline score on Anger In in our study is in line with previous research findings (Truglia et al., 2006; Zaitsoff, Geller, & Srikaneswaran, 2002). Before treatment, the intervention group scored three deciles higher than the Anger In norm scores of a Dutch general population of women in the same age group ($M = 22.1$, $SD = 7.0$; Van Elderen et al., 1994). At post-treatment assessment, the Anger In score had dropped one decile. The control group started two deciles above average on Anger In, and this score increased with one decile at post-treatment assessment. Although the intervention made a significant and substantial difference on anger internalization, at the same time, the outcome underscored the persistence of anger suppression in eating disorders as the mean score still remained above average of the norm population at post-treatment assessment. For patients in an initial phase of outpatient treatment, this might not be surprising, because there had been no explicit treatment of anger internalization, despite of previous healthcare experience.

This trial did not detect a direct change on Anger Out, as we had expected from the significant increase of anger externalization in the pilot study. Apparently, it is not one on one that if someone reduces the hiding of anger, she will also show more outwardly directed anger. One explanation could be that there is an association between reported level of Anger Out and the level of social desirability, as was found earlier (Bartz, Blume, & Rose, 1996). Generally, behaviour outcome expectancies may have a suppressing influence on Anger Out, because of the negative consequences that people, who tend to act and answer in a socially acceptable way, expect from behaving aggressively (Van Coillie & Van Mechelen, 2006). It could well be that the negative content of most Anger Out items of the SECS could have increased the threshold for a higher score: 'I say nasty things', 'I make sarcastic remarks to others', 'I'm a nuisance to others', 'I say hateful things'. In fact, these items do not represent positive aggression as pursued in the intervention. A minority of Anger Out items could be interpreted in a positive way: 'I express my anger', 'I express clearly how I feel', 'I make sure that my anger is shown'. Regarding the SECS scales, positive aggression is more akin to a high score on another subscale focusing on Control Anger Out. A high score on this subscale means that patients

express their anger in a socially acceptable way, so that they do not engage in conflict situations, which would keep their anger levels up. In the non-controlled pilot study prior to the current study, a short-term increase in Anger Out score was shown.

However, the pilot involved more severe inpatients who were possibly more triggered to extreme emotions by the ongoing interactions within the therapeutic community (24 h a day, five days a week) (Boerhout & Van der Weele, 2007).

A recent review on emotional difficulties in the context of eating disorders indicated that positive emotions need more attention in helping patients to focus on their strengths and resources (Tchanturia, Dapelo, Harrison, & Hambrook, 2015). We like to add that anger should not be labeled one-sided as a negative emotion, for that would reinforce a taboo on expression and overlook the positive clinical worth of learning patients to reappraise and express anger feelings, which are a resource in building a stronger identity and in defending personal territory (Boerhout *et al.*, 2013).

It remains to be investigated whether inadequate anger expression and skill deficits in dealing with anger are features of the eating disorder itself or predisposing risk factors. Anger may have an etiological role or may be a barrier for treatment by maintaining psychopathology and should therefore be addressed in treatment (Krug *et al.*, 2008). Although suggestions have been made to apply elements of existing cognitive-behavioural approaches, a specific intervention protocol targeted at aggression regulation is still missing (Boerhout *et al.*, 2013).

With this trial, we provided initial evidence that a targeted treatment of anger and aggression in eating disorders may profit from a body and movement oriented approach. For application in clinical practice, it is crucial to address anger inhibition as an integral part of the eating disorder and not as an isolated problem. Letting patients physically hit a bag is no mere solution, just as venting anger on another person does not solve a problem. The therapist needs to acknowledge the patients' fears for losing control, losing contact, or feeling empty or frustrated. It should be explained to patients and colleagues that anger and aggression need a relational approach, that is, an awareness of the significance of interactions with others, with momentary circumstances, with individual and cultural norms, mediated by present and past body experiences (Boerhout *et al.*, 2013).

The intervention seems to be a viable add-on for treatment as usual. It potentially may enhance the patients' responsiveness to further psychotherapeutic treatment because it tackles a difficult emotion to treat that may have a role in blocking the entire process of treating eating disorders. Although an extension of sessions or a multidisciplinary commitment might be most efficient, the brief intervention in this study already appears to be effective and therefore of interest in terms of cost-effectiveness.

Additional research with more participants across various settings is needed to generalize the results of this study. Furthermore, studies with a homogenous patient population are necessary to shed more light on possible differences in effect of aggression regulation between specific diagnostic groups.

Conclusion

The findings of this study support our hypothesis that body and movement oriented therapy may contribute significantly to improvement in internalization of anger and is well appreciated by patients. Moreover, the significant and substantial decrease of eating disorder symptoms in the intervention group supports the premise that anger and aggression belong to the core of eating disorder problems. Follow-up research with larger sample sizes is needed to confirm these first findings.

Acknowledgements

The authors wish to thank psychomotor therapists Marieke Dorhout and Bianca Boomsma; research assistants Maria Sluiter, Sija Speelman and Martha Messchendorp; psychiatrist Marion Bakker; dietician Marieke Raatgever; and colleagues and staff of the Lentis Psychiatric Institute, for their highly appreciated contribution to this trial. We thank Henk Hallie for the data entry and Dr Daphne van Hoeken for her very helpful comments on the manuscript. Last but not least: special thanks to the patients who were willing to participate in this study.

References

- Attia, E., Becker, A.E., Bryant-Waugh, R., Hoek, H.W., Kreipe, R.E., Marcus, M.D., *et al.* (2013). Feeding and eating disorders in DSM-5. *American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1237-1239. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030326
- Bartz, A.E., Blume, N.E., & Rose, J. (1996). Gender differences in self-report measures of anger: The role of social desirability and negative affect. *Journal of Social Behavior and Personality*, 11(5), 241-253.
- Berg, K.C., Peterson, C.B., Frazier, P., & Crow, S.J. (2012). Psychometric evaluation of the eating disorder examination and eating disorder examination-questionnaire: A systematic review of the literature. *International Journal of Eating Disorders*, 45(3), 428-438. doi: 10.1002/eat.20931
- Boerhout, C., Van Busschbach, J.T., Wiersma, D., & Hoek, H.W. (2013). Psychomotor therapy and aggression regulation in eating disorders. *Body, Movement and Dance in Psychotherapy*, 8(4), 241-253. doi: 10.1080/17432979.2013.833134
- Boerhout, C., & Van der Weele, K. (2007). Psychomotorische therapie en agressieregulatie; een pilotonderzoek. [Psychomotor therapy and aggression regulation; a pilot study]. *Tijdschrift voor Vaktherapie*, 2(4), 11-18.
- Brytek-Matera, A. (2007). Anorexia nervosa among French adolescent females in relation to self-esteem, coping strategies, anger expression and anger control. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 9(4), 53-57.
- Claes, L., Jiménez-Murcia, S., Santamaría, J.J., Moussa, M.B., Sánchez, I., Forcano, L., *et al.* (2012). The facial and subjective emotional reaction in response to a video game designed to train emotional regulation (Playmancer). *European Eating Disorders Review*, 20(6), 484-489. doi: 10.1002/erv.2212
- Cumming, G. (2012). *Understanding the new statistics: Effect sizes, confidence intervals, and meta-analysis*. New York: Routledge.
- Engel, S.G., Boseck, J.J., Crosby, R.D., Wonderlich, S.A., Mitchell, J.E., Smyth, J., *et al.* (2007). The relationship of momentary anger and impulsivity to bulimic

- behavior. *Behaviour Research and Therapy*, 45(3), 437-447. doi: 10.1016/j.brat.2006.03.014
- Espeset, E., Gulliksen, K.S., Nordbø, R.H.S., Skårderud, F., & Holte, A. (2012). The link between negative emotions and eating disorder behaviour in patients with anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 20(6), 451-460. doi: 10.1002/erv.2183
 - Fairburn, C.G., & Beglin, S.J. (1994). Assessment of eating disorders: Interview or self-report questionnaire? *International Journal of Eating Disorders*, 16(4), 363-370.
 - Fassino, S., Abbate-Daga, G., Piero, A., Leombruni, P., & Rovera, G.G. (2003). Dropout from brief psychotherapy within a combination treatment in bulimia nervosa: role of personality and anger. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 72(4), 203-210. doi: 10.1159/000070784
 - Fassino, S., Daga, G.A., Piero, A., & Rovera, G.G. (2002). Dropout from brief psychotherapy in anorexia nervosa. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(4), 200-206. doi: 10.1159/000063645
 - Fassino, S., Pierò, A., Tomba, E., & Abbate-Daga, G. (2009). Factors associated with dropout from treatment for eating disorders: a comprehensive literature review. *BMC Psychiatry*, 9(1), 67. doi: 10.1186/1471-244X-9-67
 - Fox, J.R.E., & Power, M.J. (2009). Eating disorders and multi-level models of emotion: an integrated model. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 16(4), 240-267. doi: 10.1002/cpp.626
 - Harrison, A., Sullivan, S., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2010). Emotional functioning in eating disorders: attentional bias, emotion recognition and emotion regulation. *Psychological Medicine*, 40(11), 1887. doi: 10.1017/S0033291710000036
 - Ioannou, K., & Fox, J.R.E. (2009). Perception of threat from emotions and its role in poor emotional expression within eating pathology. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 16(4), 336-347. doi: 10.1002/cpp.632
 - Joos, A.A.B., Gille, M., Hartmann, A., Unterbrink, T., Wetzler-Burmeister, E., Scheidt, C., et al. (2012). Emotional perception in patients with eating disorders in comparison with depressed patients. *European Eating Disorders Review*, 20(6), 468-475. doi: 10.1002/erv.1132
 - Krug, I., Bulik, C.M., Vall-Llovera, O.N., Granero, R., Agüera, Z., Villarejo, C., et al. (2008). Anger expression in eating disorders: Clinical, psychopathological and personality correlates. *Psychiatry Research*, 161(2), 195-205. doi: 10.1016/j.psychres.2007.10.003
 - Miotto, P., De Coppi, M., Frezza, M., Petretto, D.R., Masala, C., & Preti, A. (2003). Eating disorders and aggressiveness among adolescents. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(3), 183-189. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00121.x
 - Norwood, S.J., Bowker, A., Buchholz, A., Henderson, K.A., Goldfield, G., & Flament, M.F. (2011). Self-silencing and anger regulation as predictors of disordered eating among adolescent females. *Eating Behaviors*, 12(2), 112-118. doi: 10.1016/j.eatbeh.2011.01.009
 - Peterson, C.B., Crosby, R.D., Wonderlich, S.A., Joiner, T., Crow, S.J., Mitchell, J.E., et al. (2007). Psychometric properties of the eating disorder examination-questionnaire: Factor structure and internal consistency. *International Journal of Eating Disorders*, 40(4), 386-389. doi: 10.1002/eat.20373
 - Probst, M., Knapen, J., Poot, G., & Vancampfort, D. (2010). Psychomotor therapy and psychiatry: what is in a name. *The Open Complementary Medicine Journal*, 2, 105-113. doi: 10.2174/1876391X01002010105

- Quinton, S., & Wagner, H.L. (2005). Alexithymia, ambivalence over emotional expression, and eating attitudes. *Personality and Individual Differences*, 38(5), 1163-1173. doi: 10.1016/j.paid.2004.07.013
- Röhricht, F. (2009). Body oriented psychotherapy – the state of the art in empirical research and evidence based practice: a clinical perspective. *Body, Movement and Dance in Psychotherapy*, 4(2), 135-156. doi: 10.1080/17432970902857263
- Röhricht, F. (2015). Body psychotherapy for the treatment of severe mental disorders – an overview. *Body, Movement and Dance in Psychotherapy*, 10(1), 51-67.
- Tchanturia, K., Dapelo, M.A., Harrison, A., & Hambrook, D. (2015). Why study positive emotions in the context of eating disorders? *Current Psychiatry Reports*, 17(1), 537. doi: 10.1007/s11920-014-0537-x
- Truglia, E., Mannucci, E., Lassi, S., Rotella, C.M., Faravelli, C., & Ricca, V. (2006). Aggressiveness, anger and eating disorders: a review. *Psychopathology*, 39(2), 55-68. doi: 10.1159/000090594
- Van Coillie, H., & Van Mechelen, I. (2006). Expected consequences of anger-related behaviours. *European Journal of Personality*, 20(2), 137-154. doi: 10.1002/per.580
- Van Elderen, T., Maes, S., Komproe, I., & Van Der Kamp, L. (1997). The development of an anger expression and control scale. *British Journal of Health Psychology*, 2(3), 269-281. doi: 10.1111/j.2044-8287.1997.tb00541.x
- Van Elderen, T., Maes, S., Van der Kamp, L., Van der Ploeg, H., Ensink, J., & Spielberger, C.D. (1994). Handleiding bij de Zelf-Expressie en Controle vragenlijst. [Instruction to the Self-Expression and Control Scale] Leiden: Leiden University.
- Van Elderen, T., Verkes, R.-J., Arkesteijn, J., & Komproe, I. (1996). Psychometric characteristics of the self-expression and control scale in a sample of recurrent suicide attempters. *Personality and Individual Differences*, 21(4), 489-496. doi: 10.1016/0191-8869(96)00096-7
- Vancampfort, D., Vanderlinden, J., De Hert, M., Adámkova, M., Skjaerven, L.H., Catalán-Matamoros, D., et al. (2013). A systematic review on physical therapy interventions for patients with binge eating disorder. *Disability and Rehabilitation*, 35(26), 2191-2196. doi: 10.3109/09638288.2013.771707
- Vancampfort, D., Vanderlinden, J., De Hert, M., Soundy, A., Adámkova, M., Skjaerven, L.H., et al. (2014). A systematic review of physical therapy interventions for patients with anorexia and bulimia nervosa. *Disability and Rehabilitation*, 36(8), 628-634. doi: 10.3109/09638288.2013.808271
- Vansteelandt, K., Claes, L., Muehlenkamp, J., De Cuyper, K., Lemmens, J., Probst, M., et al. (2013). Variability in affective activation predicts non-suicidal self-injury in eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 21(2), 143-147. doi: 10.1002/erv.2220
- Waller, G., Babbs, M., Milligan, R., Meyer, C., Ohanian, V., & Leung, N. (2003). Anger and core beliefs in the eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 34(1), 118-124. doi: 10.1002/eat.10163
- Zaitsoff, S.L., Geller, J., & Srikameswaran, S. (2002). Silencing the self and suppressed anger: Relationship to eating disorder symptoms in adolescent females. *European Eating Disorders Review*, 10(1), 51-60. doi: 10.1002/erv.418

Metabool risico in mensen met psychotische aandoeningen

*Samenvatting proefschrift**

Joanneke Bruins

Introductie

Een verhoogd metabool risico is een ernstig en veelvoorkomend probleem bij mensen met een psychotische aandoening. Patiënten hebben een verhoogde kans op het metabool syndroom¹, hart- en vaatziekten en een levensverwachting die 13-30 jaar korter is dan in de algemene bevolking (De Hert et al., 2011; Hennekens, Hennekens, Hollar, & Casey, 2005; Ratliff, Palmese, Reutenauer, Srihari, & Tek, 2013). Er zijn verschillende factoren die bijdragen aan het verhoogde risico van deze patiëntengroep, waaronder biologische, leefstijl- en omgevingsfactoren, maar ook de organisatie van gezondheidszorg.

Metabole risicofactoren ontwikkelen zich bij deze patiënten tien tot vijftien jaar eerder dan in de algemene bevolking (J. Bobes et al., 2012). Diverse genen die een rol spelen bij de ontwikkeling van psychotische klachten zijn ook betrokken bij de ontwikkeling van diabetes (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2005; Zhu, Deng, Wu, Tang, & Lei, 2015), obesitas (Devaney et al., 2011) en een verhoogd metabool risico (Devaney et al., 2011; Miller, Culpepper, & Rapaport, 2014). Ook een te laag vitamine D is geassocieerd met zowel de ontwikkeling en ernst van psychotische aandoeningen (Eyles, Burne, & McGrath, 2013; Torrey, Miller, Rawlings, & Yolken, 1997; Zittermann, Schleithoff, & Koerfer, 2005) als met een verhoogd metabool risico (Ford, Zhao, Li, & Pearson, 2009; Geleijnse, 2011; Hyppönen, Boucher, Berry, & Power, 2008; Jorde & Grimnes, 2011; Saneai, Salehi-Abargouei, & Esmailzadeh, 2013; Scragg, Sowers, & Bell, 2007).

Een lage socio-economische status is een omgevingsfactor die geassocieerd wordt met minder bewegen, ongezond eten en financiële problemen die het moeilijk maken om bijvoorbeeld een sportschool te bezoeken of deel te nemen aan dagactiviteiten waarvoor een vergoeding wordt gevraagd (Pampel, Krueger, & Denney, 2010). Ook zelfstigma en de stigmatiserende houding van anderen kunnen een belemmering zijn om dergelijke activiteiten te ondernemen (Soundy et al., 2014; Vancampfort et al., 2012). Daarnaast vormen de interne afdelingen van gezondheidszorginstellingen vaak een 'obesogene' omgeving waarin het lastig kan zijn voor patiënten om gezonde keuzes te maken (Swinburn, Egger, & Raza, 1999).

Onvoldoende kennis over gezond leven draagt bij aan het maken van ongezonde

1 Een combinatie van ten minste drie van de volgende risicofactoren: buikomvang ≥ 88 (vrouw)/102 cm (man), bloeddruk $\geq 130/85$ mmHg, HDL cholesterol < 1.3 (vrouw)/1.3 mmol/l (man), triglyceriden ≥ 1.7 mmol/l en nuchtere glucose ≥ 6.1 mmol/l (Grundy et al., 2005)

*Promotie Medische Faculteit, Rijksuniversiteit Groningen; (co)promotores: dr. Marieke Pijnenborg (GGZ Drenthe, RUG), dr. Frederike Jörg (GGZ Friesland), Richard Bruggeman (UCP) en Edwin van den Heuvel (Technische Universiteit Eindhoven)

keuzes en een ongezond eetpatroon, wat het metabole risico van patiënten verergert (L. A. Hahn et al., 2014; L. Hahn, Rigby, & Galletly, 2014; Roick et al., 2007; Scott & Happell, 2011; Simonelli-Muñoz et al., 2012). Daarnaast bewegen ze gemiddeld minder dan mensen in de algemene bevolking (Lindamer et al., 2008), roken en drinken ze vaker alcohol en gebruiken ze vaker cannabis (J. Bobes, Arango, Garcia-Garcia, & Rejas, 2010; Hartz et al., 2014; Regier et al., 1990). Persoonlijke keuzes van patiënten zijn hierin zeker belangrijk, maar deze gedragingen worden sterk beïnvloed door omgevingsfactoren en de symptomen van een psychotische stoornis en zijn dus niet noodzakelijk een vrijwillige leefstijlkeuze. Cognitieve beperkingen en negatieve symptomen maken het managen van een gezonde leefstijl erg lastig. Ook is het moeilijk om gezonde keuzes te maken op het gebied van fysieke activiteit als de mogelijkheden om te bewegen beperkt zijn of zelfs geheel afwezig. Ook roken en drugsgebruik wordt sterk beïnvloed door factoren als socio-economische status en persoonlijke leefomgeving (L. Hahn et al., 2014).

Toename van het metabole risico is ook een belangrijke bijwerking van anti-psychotica gebruik (Bushe, Slooff, Haddad, & Karagianis, 2013; Chadda, Ramshankar, Deb, & Sood, 2013; Werner & Coveñas, 2014), waarbij olanzapine en clozapine het grootste risico vormen (American Diabetes Association, 2004; Chadda et al., 2013; Leucht et al., 2013; Newcomer, 2005; Rummel-Kluge et al., 2010). Deze bijwerkingen worden vooral toegeschreven aan een verandering in en een toename van eetlust (Reynolds & Kirk, 2010; Starrenburg & Bogers, 2009) en een verstoorde insuline productie in het lichaam (Reynolds & Kirk, 2010; Weston-Green, Huang, Lian, & Deng, 2012). Daarnaast kunnen antipsychotica een sederende werking hebben en op die manier de negatieve symptomen versterken die bijdragen aan verminderde fysieke activiteit en een verhoogd metabool risico (Reynolds & Kirk, 2010).

Het metabole risico van mensen met psychotische aandoeningen is lange tijd genegeerd, maar heeft de laatste jaren steeds meer aandacht gekregen (Montejo, 2010; The Lancet Psychiatry, 2014). Toch hebben onderzoeken herhaaldelijk aangetoond dat metabole risicofactoren van mensen met psychotische aandoeningen vaak niet behandeld worden (Correll et al., 2010; Nasrallah et al., 2006).

PHAMOUS

Routine Outcome Monitoring (ROM) is de laatste jaren in vele instellingen voor geestelijke gezondheidszorg geïmplementeerd. PHAMOUS is een langlopend ROM-cohort bestaande uit patiënten met een psychotische aandoening van diverse instellingen uit Noord-Nederland. Sinds 2006 nemen deze patiënten deel aan een jaarlijkse screening van hun gezondheid. Naast een evaluatie van de geestelijke gezondheid en sociale omstandigheden bestaat PHAMOUS ook uit een somatische screening. De opzet van PHAMOUS is dusdanig dat de data, met toestemming van patiënten, geanonimiseerd gebruikt kan worden voor wetenschappelijk onderzoek. Met behulp van PHAMOUS zijn enkele onderzoeken verricht naar de ernst van het metabole risico bij patiënten met psychotische aandoeningen en of een vitamine D tekort en cannabisgebruik hierbij een rol spelen.

De ernst en onderbehandeling van metabole risicofactoren

Met behulp van PHAMOUS zijn de metabole risicofactoren (i.e. bloeddruk, cholesterol en nuchtere glucose) van 1259 patiënten driemaal gemeten met bij benadering een jaar tussen iedere meting. Bij elke meting is geregistreerd of er farmacotherapie was voorgeschreven voor deze risicofactoren.

Op alle drie de metingen werd het metabool syndroom vastgesteld bij meer dan de helft van de patiënten. In de algemene populatie Nederlandse volwassenen ligt de prevalentie rond 22%. Volgens internationale richtlijnen met betrekking tot de behandeling van metabole risicofactoren, was behandeling met antihypertensiva, antidiabetica en/of cholesterolverlagers aanbevolen voor meer dan de helft van de patiënten in PHAMOUS. De aanbevolen cholesterolverlagers werden voorgeschreven in 56% van alle patiënten met dyslipidemie en van de patiënten met diabetes kreeg 74% de aanbevolen antidiabetica. De behandelpercentages met antihypertensiva voor de patiënten met hypertensie stegen van 31% naar 38% gedurende de drie ROM-PHAMOUS metingen.

Belangrijk is dat ernstig verhoogde risicowaarden werden gevonden bij één derde van de patiënten waarbij de aanbevolen farmacotherapie niet was voorgeschreven, met een systolische bloeddruk ≥ 155 mmHg, LDL-cholesterol ≥ 4.0 mmol/l en/of een nuchtere glucose ≥ 8.5 mmol/l, waarbij dus wel degelijk indicatie was voor een farmacotherapeutische behandeling.

Vitamine D

Vitamine D heeft vele functies en beïnvloedt diverse pathofysiologische processen die betrokken zijn bij inflammatie, demyelinisatie, cardiovasculaire aandoeningen en diabetes (Fernandes de Abreu, Eyles, & Féron, 2009; Kalueff & Tuohimaa, 2007; Strange, Shipman, & Ramachandran, 2015). Daarnaast interacteert vitamine D met cholinergische, dopaminergische en noradrenergische neurotransmitters in de hersenen, die een rol spelen bij psychotische aandoeningen (Eyles et al., 2013). Een laag vitamine D gehalte wordt met name geassocieerd met de ernst van negatieve symptomen (Cieslak et al., 2014; Graham et al., 2015; Ottesen Berg et al., 2010; Yüksel et al., 2014).

Vitamine D waarden waren te laag (< 50 nmol/l) in 63% van de patiënten in PHAMOUS. Dit is hoger dan in de algemene bevolking van Nederlandse volwassenen, waarin 40% vitamine D insufficiëntie heeft. Een laag vitamine D gehalte was geassocieerd met een verhoogd metabool risico, een relatie die werd gemedieerd door de ernst van negatieve symptomen in patiënten. Het mediator effect van negatieve symptomen verdween wanneer er gecorrigeerd werd voor antipsychotica gebruik. Het is mogelijk dat de sederende effecten van antipsychotica de ernst van negatieve symptomen verergeren (Bushe et al., 2013; Chadda et al., 2013; Werner & Coveñas, 2014).

Vitamine D waarden waren het hoogst in de zomer en het laagst in de winter, maar het metabole risico en de negatieve symptomen van patiënten volgden niet de seizoensfluctuatie van vitamine D. Patiënten die vitamine D suppletie gebruikten hadden hogere vitamine D waarden dan patiënten zonder suppletie, met waarden boven de insufficiëntiegrens van 50 nmol/l ongeacht het seizoen. In deze patiënten

werden geen associaties gevonden tussen vitamine D, metabool risico en negatieve symptomen. Dit suggereert dat de relatie tussen vitamine D tekort, metabool risico en negatieve symptomen deel uitmaakt van een complex model waarin antipsychotica en een ongezonde leefstijl met een gebrek aan bewegen en activiteiten in de buitenlucht een rol spelen.

Cannabis

Eerdere studies naar cannabisgebruik in mensen met psychotische aandoeningen hebben zich vooral geconcentreerd op de gevolgen voor psychotische klachten (Green, Young, & Kavanagh, 2005; Henquet et al., 2010). Er is weinig bekend over de effecten van cannabis op metabole risicofactoren in deze patiënten, hoewel cannabisgebruik in de algemene bevolking is geassocieerd met een lagere BMI, buikomvang, nuchtere insuline en hogere HDL cholesterol (Le Strat & Le Foll, 2011; Penner, Buettner, & Mittleman, 2013; Smit & Crespo, 2001; Warren, Frost-Pineda, & Gold, 2005).

De prevalentie van cannabisgebruik in het PHAMOUS cohort was 11.3%, wat aanzienlijk hoger is dan de 4.2% cannabisgebruikers in de algemene Nederlandse bevolking tussen de 15-64 jaar (EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2012). PHAMOUS patiënten die cannabis gebruikten hadden een lagere BMI, een smallere buikomvang en lagere diastolische bloeddruk dan patiënten die geen cannabis gebruikten. Na een jaar waren bij de patiënten die gestopt waren met cannabis de BMI, buikomvang, diastolische bloeddruk en triglyceride waarden meer toegenomen dan bij andere patiënten.

Een mogelijke verklaring voor de relatie tussen cannabis en metabool risico ligt in de samenstelling van de cannabisplant. Van de CB1 receptor agonist (*-trans-Δ9-tetrahydrocannabinol* (THC)) is bekend dat het de eetlust vergroot en de opslag van vet in het lichaam stimuleert (Di Marzo & Matias, 2005; Hillig & Mahlberg, 2004). Daarentegen kunnen CB1 receptor antagonist zoals cannabidiol en tetrahydrocannabivarin de eetlust en voedselinname juist verminderen (Christopoulou & Kiortsis, 2011). Tevens is het mogelijk dat patiënten die gestopt zijn met cannabis proberen om het gevoel van vrijgemaakte dopamine na cannabisgebruik na te bootsen door te overeten of ongezonde 'comfort foods' te nuttigen (Small, Jones-Gotman, & Dagher, 2003).

Eerdere bevindingen over de relatie tussen cannabisgebruik en psychotische klachten (Green et al., 2005; Henquet et al., 2010) werden in PHAMOUS gerepliceerd: patiënten die cannabis gebruikten hadden ernstigere psychotische symptomen. Na een jaar was de ernst van de psychotische klachten meer afgenomen bij de patiënten die gestopt waren dan bij patiënten die bleven gebruiken.

De relatie tussen cannabisgebruik en een lagere BMI werd ook gevonden in het GROUP cohort, bestaande uit mensen met psychotische aandoeningen waarin ook genetische profielen zijn bepaald. Het *AKT1* gen is genoemd als een mogelijke mediator voor de relatie tussen cannabisgebruik en BMI, omdat THC en cannabinoiden *AKT1* kunnen activeren (Ozaita, Puighermanal, & Maldonado, 2007; Sanchez, Ruiz-Llorente, Sanchez, & Diaz-Laviada, 2003). Mensen met het rs2494732 *AKT1* genotype hebben een grotere kans om schizofrenie te ontwikkelen wanneer zij

cannabis gebruiken (Di Forti et al., 2012; Van Winkel & Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, 2011) en het *AKT1* genotype rs1130214 is geassocieerd met een grotere kans op het metabool syndroom (Devaney et al., 2011; Harmon et al., 2010).

In patiënten van het GROUP cohort was het *AKT1* genotype rs2494732 inderdaad geassocieerd met cannabisgebruik, maar werd *AKT1* niet geïdentificeerd als mediator van de relatie tussen cannabisgebruik en BMI.

Leefstijlinterventies

Onderzoeken in zowel de algemene bevolking als in de psychiatrie suggereren dat leefstijlinterventies die gericht zijn op gezonde voeding, meer bewegen en/of gedragsinterventies het metabole risico kunnen verminderen (Gabriele, Dubbert, & Reeves, 2009; Mueser, Deavers, Penn, & Cassisi, 2013; Plourde & Prud'homme, 2012; Verhaege, De Maeseneer, Maes, Van Heeringen, & Annemans, 2011). Een systematische review en meta-analyse laat zien dat leefstijlinterventies inderdaad leiden tot een afname van lichaamsgewicht, buikomvang, triglyceridewaarden en nuchtere glucose, en dat zij gewichtstoename kunnen voorkomen. Daarentegen werden er geen verbeteringen gevonden in bloeddruk en cholesterolwaarden. Dit suggereert dat leefstijlinterventies alleen niet voldoende zijn om deze risicofactoren te verminderen en dat andere behandeling, bijvoorbeeld met farmacotherapie, noodzakelijk kan zijn.

Discussie en klinische implicaties

Hoewel het metabole risico van mensen met psychotische aandoening steeds meer wordt erkend en de Inspectie voor de Gezondheidszorg richtlijnen heeft gecreëerd voor somatische screening van deze patiënten (Meeuwissen, Hermens, & Van Gool, 2014) is dit nog geen verplicht ROM onderdeel, wat de behandeling van risicofactoren bemoeilijkt. ROM is echter geen doel op zich, maar slechts de eerste stap in het proces van het behandelen van metabole risicofactoren. Het is een hulpmiddel om patiënten te monitoren, waardoor een verhoogd risico geïdentificeerd kan worden en de betreffende patiënten doorverwezen kunnen worden naar de huisarts of somatisch arts binnen de gezondheidszorginstelling, die vervolgens de uiteindelijke behandeling op zich neemt. Verwarring en misconcepties over wie verantwoordelijk is voor welke stap zijn factoren die dit proces bemoeilijken (Cohn & Sernyak, 2006; M. De Hert, van Winkel, Silic, Van Eyck, & Peuskens, 2010; Larsen et al., 2011; Mangurian et al., 2013; Marder et al., 2004; Montejo, 2010). Het is daarom verstandig om de verantwoordelijkheid voor iedere stap in het monitor- en behandelproces duidelijk te definiëren om patiënten van adequate behandeling te voorzien.

Bij het vaststellen van het metabole risico dient rekening gehouden te worden met het feit dat metabole risicofactoren zich tot vijftien jaar eerder ontwikkelen in patiënten dan in de algemene bevolking (J. Bobes et al., 2012). Er is al sprake van een verhoogd metabool risico vóór patiënten met een eerste psychotische episode met antipsychotica worden behandeld (Fernandez-Egea et al., 2009; Ryan, Collins,

& Thakore, 2003; Termorshuizen et al., 2013; Thakore, Mann, Vlahos, Martin, & Rezek, 2002). Leeftijd is een belangrijke predictor in het SCORE model, dat in Nederland gebruikt wordt om cardiovasculair risico te meten (Conroy et al., 2003). Deze is echter gebaseerd op de algemene bevolking en stelt dat mensen jonger dan 40-45 jaar geen verhoogd cardiovasculair risico hebben, ongeacht de ernst van hun metabole risicofactoren. De multidisciplinaire richtlijn schizofrenie adviseert daarom om vijftien jaar bij de leeftijd van patiënten op te tellen bij het vaststellen van het metabole risico (Van Alphen et al., 2012). Hoewel dit een pragmatische oplossing is, zijn er recentelijk nieuwe risicomodellen ontwikkeld speciaal voor psychiatrische patiënten die een betrouwbaardere schatting kunnen geven van hun metabole risico (Osborn et al., 2015). In deze PRIMROSE modellen, de ene gebaseerd op BMI en de andere op lipiden, zijn de psychiatrische diagnose en het gebruik van antipsychotica en antidepressiva toegevoegd als predictoren van metabool risico bovenop de bestaande predictoren leeftijd, geslacht, roken, bloeddruk en cholesterol. Bij de behandeling van patiënten is het belangrijk om informatie te verstrekken over de metabole bijwerkingen van bepaalde antipsychotica en eventueel alternatieven aan te bieden, zodat patiënten hier ook zelf een keuze in kunnen maken (Madsen & Fraser, 2015). Met behulp van motivational interviewen kunnen patiënten gestimuleerd worden om te stoppen met cannabis, wat een verergering van psychotische klachten kan voorkomen en de klachten zelfs kan verminderen. Door tegelijkertijd leefstijlinterventies aan te bieden kan een verslechtering van de metabole gezondheid door het stoppen van cannabisgebruik wellicht worden voorkomen.

Het is tijd om de traditionele scheiding van geestelijke en lichamelijke gezondheidszorg in te ruilen voor een meer holistische benadering. Er is geen geestelijke gezondheid zonder lichamelijke gezondheid.

References

- American Diabetes Association. (2004). Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 27(suppl 1), s91-s93. doi:10.2337/diacare.27.2007.S91
- Bobes, J., Arango, C., Aranda, P., Carmenta, R., Garcia-Garcia, M., & Rojas, J. (2012). Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: Results from the CLAMORS study. *European Psychiatry*, 27(4), 267-274. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.09.001>
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., & Rojas, J. (2010). Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: An analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophrenia Research*, 119(1-3), 101-109. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1030>
- Bushe, C. J., Slooff, C. J., Haddad, P. M., & Karagianis, J. L. (2013). Weight change by baseline BMI from three-year observational data: Findings from the worldwide schizophrenia outpatient health outcomes database. *Journal of Psychopharmacology*, 0(0), 1-8. doi:10.1177/0269881112473789

- Chadda, R. K., Ramshankar, P., Deb, K. S., & Sood, M. (2013). Metabolic syndrome in schizophrenia: Differences between antipsychotic naïve and treated patients. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(3), 176-186. doi:10.4103/0976-500X
- Christopoulou, F. D., & Kiortsis, D. N. (2011). An overview of the metabolic effects of rimonabant in randomized controlled trials: Potential for other cannabinoid 1 receptor blockers in obesity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 36(1), 10-18. doi:10.1111/j.1365-2710.2010.01164.x
- Cieslak, K., Feingold, J., Antonius, D., Walsh-Messinger, J., Dracxler, R., Rosedale, M., . . . Malaspina, D. (2014). Low vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 159(2-3), 543-545. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.08.031
- Cohn, T. A., & Sernyak, M. J. (2006). Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51(8), 492-501.
- Conroy, R. M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., . . . Graham, I. M. (2003). *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The SCORE project* doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
- Correll, C. U., Druss, B. G., Lombardo, I., O'Gorman, C., Harnett, J. P., Sanders, K. N., . . . Cuffel, B. J. (2010). Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. *PS*, 61(9), 892-898. doi:10.1176/ps.2010.61.9.892
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: Dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics*, 42(3), 193-204. doi:10.1136/jmg.2005.030718
- De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., . . . Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10(1), 52-77.
- De Hert, M., van Winkel, R., Silic, A., Van Eyck, D., & Peuskens, J. (2010). Physical health management in psychiatric settings. *European Psychiatry*, 25, Supplement 2(0), S22-S28. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(10)71702-8
- Devaney, J. M., Gordish-Dressman, H., Harmon, B. T., Bradbury, M. K., Devaney, S. A., Harris, T. B., . . . Hoffman, E. P. (2011). AKT1 polymorphisms are associated with risk factors for metabolic syndrome. *Human Genetics*, 129(2), 129-139. doi:10.1007/s00439-010-0910-8
- Di Forti, M., Iyegbe, C., Sallis, H., Kolliakou, A., Falcone, M. A., Paparelli, A., . . . Murray, R. M. (2012). Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biological Psychiatry*, 72(10), 811-816. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.020
- Di Marzo, V., & Matias, I. (2005). Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience*, 8, 585-589. doi:doi:10.1038/nn1457
- EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2012). *2012 annual report on the state of the drugs problem in europe*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Eyles, D. W., Burne, T. H. J., & McGrath, J. J. (2013). Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 34(1), 47-64. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.07.001

- Fernandes de Abreu, D. A., Eyles, D., & Féron, F. (2009). Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 34, Supplement 1, S265-S277. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.023
- Fernandez-Egea, E., Bernardo, M., Donner, T., Conget, I., Parellada, E., Justicia, A., . . . Kirkpatrick, B. (2009). Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(5), 434-438. doi:10.1192/bjp.bp.108.052605
- Ford, E. S., Zhao, G., Li, C., & Pearson, W. S. (2009). Serum concentrations of vitamin D and parathyroid hormone and prevalent metabolic syndrome among adults in the united states. *Journal of Diabetes*, 1(4), 296-303. doi:10.1111/j.1753-0407.2009.00046.x
- Gabriele, J., Dubbert, P., & Reeves, R. (2009). Efficacy of behavioural interventions in managing atypical antipsychotic weight gain. *Obesity Reviews*, 10, 442-455. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00570.x
- Geleijnse, J. M. (2011). Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: A review of the current evidence. *American Journal of Hypertension*, 24(3), 253-262. doi:10.1038/ajh.2010.199
- Graham, K. A., Keefe, R. S., Lieberman, J. A., Calikoglu, A. S., Lansing, K. M., & Perkins, D. O. (2015). Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(5), 397-405. doi:10.1111/eip.12122
- Green, B., Young, R., & Kavanagh, D. (2005). Cannabis use and misuse prevalence amongst people with psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 187, 306-313. doi:10.1192/bjp.187.4.306
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., . . . Costa, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An american heart Association/National heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
- Hahn, L. A., Galletly, C. A., Foley, D. L., Mackinnon, A., Watts, G. F., Castle, D. J., . . . Morgan, V. A. (2014). Inadequate fruit and vegetable intake in people with psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(11), 1025-1035. doi:10.1177/0004867414553950
- Hahn, L., Rigby, A., & Galletly, C. (2014). Determinants of high rates of smoking among people with psychosis living in a socially disadvantaged region in south australia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(1), 70-79. doi:10.1177/0004867413491158
- Harmon, B. T., Devaney, S. A., Gordish-Dressman, H., Reeves, E. K., Zhao, P., Devaney, J. M., & Hoffman, E. P. (2010). Functional characterization of a haplotype in the AKT1 gene associated with glucose homeostasis and metabolic syndrome. *Human Genetics*, 128(6), 635-645. doi:10.1007/s00439-010-0891-7
- Hartz, S. M., Pato, C. N., Medeiros, H., Cavazos-Rehg, P., Sobell, J. L., Knowles, J. A., . . . Pato, M. T. (2014). Comorbidity of severe psychotic disorder with measures of substance use. *Journal of the American Medical Association*, 71(3), 248-254. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3726

- Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., & Casey, D. E. (2005). Schizophrenia and increased risk of cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 150, 1115-1121.
- Henquet, C., van Os, J., Kuepper, R., Delespaul, P., Smits, M., Campo, J. à., & Myin-Germeys, I. (2010). Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: An experience sampling study. *The British Journal of Psychiatry*, 196(6), 447-453. doi:10.1192/bjp.bp.109.072249
- Hillig, K. W., & Mahlberg, P. G. (2004). A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in cannabis (cannabaceae) doi:10.3732/ajb.91.6.966
- Hyppönen, E., Boucher, B. J., Berry, D. J., & Power, C. (2008). 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: A cross-sectional study in the 1958 british birth cohort. *Diabetes*, 57(2), 298-305. doi:10.2337/db07-1122
- Jorde, R., & Grimnes, G. (2011). Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Progress in Lipid Research*, 50(4), 303-312. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2011.05.001
- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2007). Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 10(1)
- Larsen, J. T., Fagerquist, M., Holdrup, M., Christensen, B., Sigalin, C., & Nilsson, P. M. (2011). Metabolic syndrome and psychiatrists' choice of follow-up interventions in patients treated with atypical antipsychotics in denmark and sweden. *Nord J Psychiatry*, 65(1), 40-46. doi:10.3109/08039488.2010.486443
- Le Strat, Y., & Le Foll, B. (2011). Obesity and cannabis use: Results from 2 representative national surveys. *American Journal of Epidemiology*, 174(8), 929-933. doi:10.1093/aje/kwr200
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., . . . Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951-962. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3
- Lindamer, L. A., McKibbin, C., Norman, G. J., Jordan, L., Harrison, K., Abeyesinhe, S., & Patrick, K. (2008). Assessment of physical activity in middle-aged and older adults with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 104(1-3), 294-301. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.040
- Madsen, C., & Fraser, A. (2015). Supporting patients in shared decision making in clinical practice. *Nursing Standard*, 29(31), 50-57. doi:doi: 10.7748/ns.29.31.50.e8570
- Mangurian, C., Giwa, F., Shumway, M., Fuentes-Afflick, E., Pérez-Stable, E. J., Dilley, J. W., & Schillinger, D. (2013). Primary care providers' views on metabolic monitoring of outpatients taking antipsychotic medication. *PS*, 64(6), 597-599. doi:10.1176/appi.ps.002542012
- Marder, S. R., Essock, S. M., Miller, A. L., Buchanan, R. W., Casey, D. E., Davis, J. M., . . . Shon, S. (2004). Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *AJP*, 161(8), 1334-1349. doi:10.1176/appi.ajp.161.8.1334
- Meeuwissen, J. A. C., Hermens, M. & Van Gool, R. (2014). Somatische screening bij patiënten met een ernstige psychische aandoening (EPA). Retrieved from www.ggzrichtlijnen.nl

- Miller, B. J., Culppepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-reactive protein levels in schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 7(4), 223-230. doi:10.3371/CSRP.MICU.020813
- Montejo, A. L. (2010). The need for routine physical health care in schizophrenia. *European Psychiatry*, 25, Supplement 2(0), S3-S5. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(10)71699-0
- Mueser, K. T., Deavers, F., Penn, D. L., & Cassisi, J. (2013). Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9(25), 25.1-25.33. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185620
- Nasrallah, H. A., Meyer, J. M., Goff, D. C., McEvoy, J. P., Davis, S. M., Stroup, T. S., & Lieberman, J. A. (2006). Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophrenia Research*, 86(1-3), 15-22. doi:10.1016/j.schres.2006.06.026
- Newcomer, J. W. (2005). Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects - A comprehensive literature review. *CNS Drugs*, 19(1), 1-93.
- Osborn, D. P. J., Hardoon, S., Omar, R. Z., Holt, R. I. G., King, M., Larsen, J., . . . Petersen, I. (2015). Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: Results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry*, 72(2), 143-151. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2133
- Ottesen Berg, A., Melle, I., Torjesen, P. A., Lien, L., Hauff, E., & Andreassen, O. A. (2010). A cross-sectional study of vitamin D deficiency among immigrants and norwegians with psychosis compared to the general population. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12), 1598-1604. doi:10.4088/JCP.09m05299yel
- Ozaita, A., Puighermanal, E., & Maldonado, R. (2007). Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 pathway by cannabinoids in the brain. *Journal of Neurochemistry*, 102(4), 1105-1114. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04642.x
- Pampel, F. C., Krueger, P. M., & Denney, J. T. (2010). Socioeconomic disparities in health behaviors. *Annual Review of Sociology*, 36, 349-370. doi:10.1146/annurev.soc.012809.102529
- Penner, E. A., Buettner, H., & Mittleman, M. A. (2013). The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *The American Journal of Medicine*, 126(7), 583-589. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.03.002
- Plourde, G., & Prud'homme, D. (2012). Managing obesity in adults in primary care. *Canadian Medical Association Journal*, 184(9), 1039-1044. doi:10.1503/cmaj.111640
- Ratliff, J. C., Palmese, L. B., Reutenauer, E. L., Srihari, V. H., & Tek, C. (2013). Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness. *Psychosomatics: Journal of Consultation Liaison Psychiatry*, 54(1), 67-73. doi:10.1016/j.psych.2012.03.001
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *Journal of the American Medical Association*, 264(19), 2511-2518. doi:10.1001/jama.1990.03450190043026

- Reynolds, G. P., & Kirk, S. L. (2010). Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, 125(1), 169-179. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.010>
- Roick, C., Fritz-Wieacker, A., Matschinger, H., Heider, D., Schindler, J., Riedel-Heller, S., & Angermeyer, M. C. (2007). Health habits of patients with schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42(4), 268-276.
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C. A., . . . Leucht, S. (2010). Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 225-233. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
- Ryan, M. C. M., Collins, P., & Thakore, J. H. (2003). Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *AJP*, 160(2), 284-289. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.284
- Sanchez, M. G., Ruiz-Llorente, L., Sanchez, A. M., & Diaz-Laviada, I. (2003). Activation of phosphoinositide 3-kinase/PKB pathway by CB1 and CB2 cannabinoid receptors expressed in prostate PC-3 cells. involvement in raf-1 stimulation and NGF induction. *Cellular Signalling*, 15(9), 851-859. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0898-6568\(03\)00036-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0898-6568(03)00036-6)
- Saneei, P., Salehi-Abargouei, A., & Esmailzadeh, A. (2013). Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 14(5), 393-404. doi:10.1111/obr.12016
- Scott, D., & Happell, B. (2011). The high prevalence of poor physical health and lifestyle behaviours in individuals with severe mental illness. *Issues in Mental Health Nursing*, 32, 589-597.
- Scragg, R., Sowers, M., & Bell, C. (2007). Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey. *American Journal of Hypertension*, 20(7), 713-719. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.01.017
- Simonelli-Muñoz, A. J., Fortea, M. I., Salorio, P., Gallego-Gomez, J. I., Sánchez-Bautista, S., & Balanza, S. (2012). Dietary habits of patients with schizophrenia: A self-reported questionnaire survey. *International Journal of Mental Health Nursing*, 21(3), 220-228. doi:10.1111/j.1447-0349.2012.00821.x
- Small, D. M., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *NeuroImage*, 19(4), 1709-1715. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00253-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00253-2)
- Smit, E., & Crespo, C. J. (2001). Dietary intake and nutritional status of US adult marijuana users: Results from the third national health and nutrition examination survey. *Public Health Nutrition*, 4(03), 781-786. doi:10.1079/PHN2000114
- Soundy, A., Freeman, P., Stubbs, B., Probst, M., Coffee, P., & Vancampfort, D. (2014). The transcending benefits of physical activity for individuals with schizophrenia: A systematic review and meta-ethnography. *Psychiatry Research*, 220(1-2), 11-19. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.083>
- Starrenburg, F. C. J., & Bogers, J. P. A. M. (2009). How can antipsychotics cause diabetes mellitus? insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *European Psychiatry*, 24(3), 164-170. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.01.001>

- Strange, R. C., Shipman, K. E., & Ramachandran, S. (2015). Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World Journal of Diabetes*, 6(7), 896-911. doi:10.4239/wjd.v6.i7.896
- Swinburn, B., Egger, G., & Raza, F. (1999). Dissecting obesogenic environments: The development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Preventive Medicine*, 29(6), 563-570. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/pmed.1999.0585>
- Termorshuizen, F., Wierdsma, A. I., Smeets, H. M., Visser, E., Drukker, M., Nijman, H., & Sytema, S. (2013). Cause-specific mortality among patients with psychosis: Disentangling the effects of age and illness duration. *Psychosomatics*, 54(6), 536-545. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2013.05.011>
- Thakore, J. H., Mann, J. N., Vlahos, I., Martin, A., & Reznick, R. (2002). Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *International Journal of Obesity*, 26(1), 137-141. doi:10.1038/sj/ijo/0801840
- The Lancet Psychiatry. (2014). Physical and mental health: Activate and integrate. *The Lancet Psychiatry*, 1(3), 163. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70322-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70322-0)
- Torrey, E. F., Miller, J., Rawlings, R., & Yolken, R. H. (1997). Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: A review of the literature. *Schizophrenia Research*, 28(1), 1-38. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00092-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00092-3)
- Van Alphen, C., Ammeraal, M., Blanke, C., Boonstra, N., Boumans, H., Bruggeman, R., . . . Van Zon, N. (2012). In Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (Ed.), *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie*. Utrecht: De Tijdstroom.
- Van Winkel, R., & Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. (2011). Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: Sibling analysis and proband follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 148-157. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.152
- Vancampfort, D., De Hert, M., Skjerven, L. H., Gyllenstein, A. L., Parker, A., Mulders, N., . . . Probst, M. (2012). International organization of physical therapy in mental health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. *Disability and Rehabilitation*, 34(1), 1-12. doi:10.3109/09638288.2011.587090
- Verhaege, N., De Maeseneer, J., Maes, L., Van Heeringen, C., & Annemans, L. (2011). Effectiveness and cost-effectiveness of lifestyle interventions on physical activity and eating habits in persons with severe mental disorders: A systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 8(28)
- Warren, M., Frost-Pineda, K., & Gold, M. (2005). Body mass index and marijuana use. *Journal of Addictive Diseases*, 24(3), 95-100. doi:10.1300/J069v24n03_08
- Werner, F., & Coveñas, R. (2014). Safety of antipsychotic drugs: Focus on therapeutic and adverse effects. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(8), 1031-1042. doi:10.1517/14740338.2014.935761
- Weston-Green, K., Huang, X., Lian, J., & Deng, C. (2012). Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *European Neuropsychopharmacology*, 22(5), 364-373. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.09.003>

- Yüksel, R. N., Altunsoy, N., Tikir, B., Cingi Külük, M., Unal, K., Goka, S., . . . Goka, E. (2014). Correlation between total vitamin D levels and psychotic psychopathology in patients with schizophrenia: Therapeutic implications for add-on vitamin D augmentation. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(6), 268-275. doi:10.1177/2045125314553612
- Zhu, X., Deng, F., Wu, L., Tang, Z., & Lei, S. (2015). Functional mechanisms for type 2 diabetes-associated genetic variants. *Journal of Diabetes and its Complications*, 29(4), 497-501. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.02.007>
- Zittermann, A., Schleithoff, S. S., & Koerfer, R. (2005). Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *British Journal of Nutrition*, 94(04), 483-492. doi:10.1079/BJN20051544

Clientveiligheid

Zelfstigmatisering bij psychische aandoeningen: een barrière in herstel!

Stynke Castelein, Idelette Kruidhof, Gerard Lohuis

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet/kunt u:

- wat zelfstigma is;
- hoe vaak zelfstigmatisering voorkomt bij psychische aandoeningen;
- kunt u het proces van zelfstigmatisering beschrijven;
- de gevolgen van zelfstigma benoemen;
- welke behandeling het best werkt bij zelfstigmatisering;
- de do's en don'ts in de dagelijkse praktijk van zelfstigma noemen.

Trefwoorden

psychiatrie, geestelijke gezondheidszorg, ernstige psychische aandoeningen, zelfstigma

De casus in dit artikel laat zien hoe zelfstigmatiserende gedachten het dagelijks leven van iemand met een psychische aandoening negatief beïnvloeden. Behandelinterventies laten tot nu toe een klein tot gemiddeld effect zien. Als verpleegkundige is het van belang om rekening te houden met het grote effect dat zelfstigma kan hebben op iemands herstel op velerlei gebieden. Het is goed om dit te monitoren met bestaande meetinstrumenten op het moment dat zelfstigma speelt. De do's en don'ts voor alle disciplines aan het eind van het artikel geven enkele concrete handvatten voor de dagelijkse praktijk.

Casus Inge

Ik werk nu zo'n anderhalf jaar met Inge in het FACT-team en heb haar leren kennen als een deskundige en betrouwbare collega met wie ik graag mensen thuis bezoek. Ze heeft op voorlichtingsavonden op indrukwekkende wijze over haar ervaringen met trauma en depressies gesproken en ik heb veel van haar geleerd. Ze heeft cliënten geleerd hoe ze kunnen herstellen. 'Maar vertel ze niet dat je ervan kunt genezen', aldus Inge.

Ze is enkele dagen niet op haar werk verschenen, iets wat vaker gebeurt. 'Wat mij betreft vaker dan me lief is', zegt Inge wanneer ik haar thuis opzoek. Ze had nooit aan de klus moeten beginnen, want ze wist eigenlijk al vanaf het begin dat ze te weinig draagkracht heeft. 'Ik krijg mijn leven gewoonweg niet op de rails en het werk bij jullie is alleen maar een vlucht om mijn eigen leed niet onder ogen te hoeven zien. Ik ben door mijn trauma's gewoonweg niet in staat om stabiel te leven en een bijdrage te leveren aan de continuïteit van zorg in jullie team. De nieuwe stagiaire psychologie vroeg me vorige week of ik mijn verleden echt achter me kan laten, dus niet.' Ik sta versteld. Is dat nu dezelfde Inge die voor groepen presentaties houdt? En ze praat steeds over 'jullie team', alsof ze er geen deel van uitmaakt.

1 Dit artikel is eerder gepubliceerd in Nurse Academy GGZ nummer 1/2016



Algemene beschrijving van zelfstigma

Inge in de casus is een vrouw met capaciteiten die dagelijks anderen helpt bij het leren herstellen. Opeens is haar zelfvertrouwen weg en heeft ze last van zelfstigmatiserende gedachten. Maar wat is zelfstigma eigenlijk? We spreken van *zelfstigma* of *geïnternaliseerd stigma* als mensen bestaande negatieve vooroordelen en verwachtingen uit de maatschappij op zichzelf betrekken en verinnerlijken. Corrigan en collega's beschrijven het proces van zelfstigmatisering aan de hand van vier fasen.¹ De eerste fase is bewustzijn (awareness) van de bestaande opvattingen in de maatschappij (bijvoorbeeld 'mensen met een psychische aandoening kunnen niet werken'). Vervolgens is diegene het eens (agreement) met een of meerdere stereotiepe opvattingen en past deze op zichzelf toe (application) ('ik kan geen bijdrage leveren aan *jullie* team'). Dit leidt vervolgens tot een verminderd zelfvertrouwen en demoralisatie (het why-try-effect) ('ik krijg mijn leven toch niet op de rails').

Feiten en cijfers

Uit onderzoek is bekend dat ongeveer de helft van de mensen met een psychische aandoening last heeft van zelfstigma.^{1,2} Bij het tegengaan van zelfstigma spelen zelfwaardering en empowerment een belangrijke rol. Hoe meer empowered iemand zich voelt, des te minder speelt zelfstigma een rol.³ In een overzichtsstudie zijn alle zelfstigmabehandelingen voor mensen met een psychische aandoening geëvalueerd op effectiviteit.⁴ De veertien geïnccludeerde interventiestudies lieten alle een klein tot gemiddeld effect zien. Meestal bestond de behandeling uit (groeps)psycho-educatie met een vorm van cognitieve gedragstherapie. De behandeling die het meeste effect

had op het verminderen van zelfstigma was cognitieve gedragstherapie gericht op demoralisatie.⁵ Gedeelde besluitvorming in de behandeling is eveneens van belang voor het empoweren van de patiënt.⁶

Protocollen

Er zijn vele internationale initiatieven om stigma te bestrijden. Er bestaat echter geen algemeen geldende (inter)nationale richtlijn voor het bestrijden van zelfstigma bij psychische aandoeningen. Wel is recentelijk het *Handboek destigmatisering bij psychische aandoeningen: Principes, perspectieven en praktijken* verschenen.⁷ In dit eerste Nederlandstalige standaardwerk wordt in drie delen (theorie, praktijk en verdieping) ingegaan op publiek stigma, zelfstigma en stigma in de hulpverlening. Op basis van dit handboek is een module destigmatisering in ontwikkeling.



Risico's zelfstigma

Het internaliseren van negatieve vooroordelen leidt tot een laag zelfbeeld en de overtuiging dat men niet capabel is om adequaat of succesvol te handelen in een gegeven situatie.

Dit kan uiteenlopende gevolgen hebben. Het leidt onder andere tot chronische stress, minder zelfvertrouwen, demoralisatie, hopeloosheid, minder ervaren sociale steun en een lagere kwaliteit van leven.⁸ Mensen zijn geneigd zich terug te trekken en hun psychische klachten of problemen geheim te houden. De drempel naar de gezondheidszorg is door zelfstigma hoog, waardoor men niet snel zelf hulp zoekt. Het geringe vertrouwen in eigen kunnen maakt dat mensen meer moeite hebben om zich te verbinden aan een behandeling. Dit alles hangt samen met een toename

van psychische klachten. Het lage zelfbeeld en de geringe verwachtingen van zichzelf leiden ertoe dat mensen kansen op sociale activiteiten of kansen op werk niet aangrijpen. Ze ervaren hun leven als minder betekenisvol en hebben moeite om persoonlijke doelen na te streven.⁹ De gevolgen van zelfstigma staan dan ook in schril contrast met de kenmerken van persoonlijk herstel.

Casus Inge (vervolg)

De dag erop spreek ik Inge op kantoor en uit mijn verbazing over haar reactie. Er volgt een gesprek waarin Inge vertelt dat ze soms zo overtuigd is van haar negatieve gedachten. Gedachten als: 'Ik ben geen volwaardige collega' en 'Ik zal mijn leven nooit echt op de rails krijgen'. Sinds een aantal maanden is ze opnieuw gestart met cognitieve gedragstherapie. De focus ligt daar specifiek op haar stigmatiserende en belemmerende gedachten. Ze merkt dat het haar weer beter lukt om deze gedachten te toetsen en los te laten. Ze is zich bewuster geworden van haar denkpatronen en ook van haar eigen kracht. De krachtgerichte houding van haar behandelaar motiveert haar enorm. Ze krijgt weer nieuwe hoop. 'Ik merk dat ik de neiging heb om terug te vallen in oude denkpatronen. Ik weet nu dat ik niet aan mezelf hoeft te twijfelen.'

Do's en don'ts in relatie met zelfstigma

De volgende do's en don'ts gelden voor alle disciplines die werkzaam zijn in de zorg. Ongeveer een kwart van de cliënten heeft namelijk met stigmatiserende attitudes van zorgverleners te maken.¹⁰

Do's

- » Probeer onbevooroordeeld te luisteren naar wat iemand ervaart. Kom samen tot een beslissing over de behandeling.
- » Wees u bewust van uw eigen taalgebruik en de wijze van communiceren over diagnoses. Aan DSM-diagnoses kleven vooroordelen. Het is beter om te spreken over mensen met schizofrenie dan wel psychosegevoeligheid, dan over 'schizofrenen' en 'psychoten', wat buiten de ggz nog veel gebeurt.
- » Verricht diagnostiek naar zelfstigma en stigma in de omgeving en monitor dit gedurende de behandeling, zodat hierop kan worden gestuurd en zodat herstel niet negatief wordt beïnvloed door zelfstigma.
- » Pas (principes van) cognitieve gedragstherapie toe. Dit heeft het meest effect op demoralisatie. Effecten van andere interventies om zelfstigma te verminderen zijn wisselend.⁷
- » Stimuleer rehabilitatie. Het oppakken van werk dan wel studie, vrijetijdsbesteding leidt tot meer zelfvertrouwen en minder zelfstigma.

Don'ts

- » Neem verantwoordelijkheden van cliënten niet onnodig over. Laat cliënten zelf instanties bellen in plaats van dit overnemen. Dit bevordert namelijk zelfstigmatiserende gedachten ('zie je wel, ook mijn hulpverlener denkt dat ik niks zelf kan').
- » Schrijf somatische klachten niet toe aan de psychische aandoening. Daardoor ontstaat kans op onderbehandeling.

Tips

- » Zelfstigma kan het best gemeten worden met de Internalized Stigma of Mental Illness schaal (ISMI), Participation Scale (PS) of Stigma Scale (SS). Alle drie hebben goede psychometrische kwaliteiten en zijn beschikbaar in het Nederlands. Zie voor meer informatie *Handboek destigmatisering bij psychische aandoeningen*.⁷
- » Bekijk het verhaal van Herma over zelfstigma gemaakt door Bureau Ervaringsdeskundigheid Lentis (BEL) (<https://www.youtube.com/watch?v=uqLr30CsBk>).

Literatuur

- 1 Corrigan PW, Larson JE, Rüsch N. Self-stigma and the 'why try' effect: Impact on life goals and evidence-based practices. *World Psychiatry* 2009;8(2):75-81.
- 2 Corrigan PW, Rafacz JD, Rüsch, N. Examining a progressive model of selfstigma and its impact on people with serious mental illness. *Psychiatry Res.* 2011;189(3):339-43.
- 3 Zelst C van, Nierop M van, Oorschot M, Myin-Germeyns I, Os J van, Delespaul P, GROUP. Stereotype awareness, self-esteem and psychopathology in people with psychosis. *PLoS One* 2014;9(2):e88586. doi: 10.1371/ journal.pone.0088586
- 4 Mittal D, Sullivan G, Chekuri L, Allee E, Corrigan PW. Empirical studies of self-stigma reduction strategies: A critical review of the literature. *Psychiatr Serv.* 2012;63(10):974-81.
- 5 Staring AB, Huurne MA ter, Gaag M van der. Cognitive behavioural therapy for negative symptoms (CBT-N) in psychotic disorders: A pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiat.* 2013;44(3):300-6.
- 6 Schauer C, Everett A, del Vecchio P, Anderson L. Promoting the value and practice of shared decision-making in mental health care. *Psychiatr Rehabil.* 2007;31(1):54-61.
- 7 Weeghel J van, Pijnenborg M, Veer J van 't, Kienhorst G. Handboek destigmatisering bij psychische aandoeningen. Bussum: Uitgeverij Coutinho; 2015.
- 8 Livingston JD, Boyd JE. Correlates and consequences of internalized stigma for people living with mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med.* 2010;71(12):2150-61.
- 9 Corrigan PW, Rao D. On the self-stigma of mental illness: stages, disclosure, and strategies for change. *Can J Psychiat.* 2012;57(8):464-9.
- 10 Schulze B. Stigma and mental health professionals: A review of the evidence on an intricate relationship. *Int Rev Psychiat.* 2007;19(2):137-55.

Negatieve symptomen bij schizofrenie

Behandel mogelijkheden en achtergrond onderzoek met neuroimaging technieken

Jozarni Dlabac-de Lange

Woensdag 1 juni 2016 promoveerde Jozarni Dlabac-de Lange in Groningen. Het onderzoek waarop zij promoveerde is een mooie illustratie hoe regionale samenwerking tot klinisch relevant onderzoek kan leiden. Dit zelfde praktijkgerichte onderzoek wordt ook gebruikt om te proberen meer fundamentele wetenschappelijke vragen te beantwoorden. Aan het onderzoek werkten velen mee vanuit Lentis, de GGZ Friesland, de GGZ Drenthe, het Universitair Centrum Psychiatrie Groningen en het Neuroimaging Centrum van het Universitair Medisch Centrum in Groningen. Op verzoek van de redactie van GGZet Wetenschappelijk werd de samenvatting van haar proefschrift door haar omgewerkt tot onderstaand artikel. Het hele proefschrift is te vinden via deze link: Proefschrift Jozarni Dlabac-de Lange

Achtergrond

Schizofrenie is een ernstige psychiatrische aandoening, die gekenmerkt wordt door positieve symptomen, cognitieve functiestoornissen en negatieve symptomen. Positieve symptomen van schizofrenie zijn verschijnselen die bij gezonde mensen niet aanwezig zijn en negatieve symptomen zijn verschijnselen die bij gezonde mensen aanwezig zijn en bij mensen met schizofrenie ontbreken. Positieve symptomen zijn wanen, hallucinaties en verward denken. Deze positieve symptomen nemen over het algemeen in ernst af door behandeling met antipsychotica. Cognitieve functies zijn onder andere aandacht en concentratie, geheugen, planningsvaardigheden, snelheid van informatieverwerking en probleemoplossend vermogen. Cognitieve functiestoornissen zijn stoornissen in het opnemen en verwerken van informatie. Bij patiënten met schizofrenie kan er sprake zijn van een stoornis in één of meer van de cognitieve functies, bijvoorbeeld het plannen, wat problemen kan geven in het dagelijkse leven. Negatieve symptomen zijn vervlakking van het gevoelsleven (affect), onvermogen om te genieten (anhedonie), gedachte- en spraakarmoede, vermindering van initiatief of gebrek aan motivatie om een begonnen taak te voltooien (avolitie), verminderd enthousiasme of motivatie (apathie) en/of sociale terugtrekking. Negatieve symptomen zijn vaak hardnekkig. Ongeveer een kwart van alle patiënten met schizofrenie heeft last van ernstige en aanhoudende negatieve symptomen ¹. De behandel mogelijkheden van negatieve symptomen zijn beperkt en de effectiviteit van de behandelingen is gering ²⁻⁴. Positieve symptomen hebben een veel kleinere invloed op de prognose en het functioneren van patiënten met schizofrenie dan negatieve symptomen ⁸. De prognose van schizofrenie varieert. Ongeveer één derde van de patiënten met schizofrenie heeft een gunstige prognose. Hun toestand verbetert op den duur sterk ⁵, hun symptomen verminderen, en hun sociaal functioneren is op termijn redelijk tot goed. Eén derde van de patiënten heeft een matige prognose. Zij maken

terugkerende periodes met symptomen door waardoor hun sociale leven wordt verstoord. Eén derde van de patiënten heeft een slechte prognose. Hun symptomen verbeteren onvoldoende en ze kunnen zonder hulp niet in de maatschappij functioneren ⁶.

De aanwezigheid van negatieve symptomen maakt de prognose minder gunstig ⁵. Negatieve symptomen zijn een voorspeller van problemen in het sociaal functioneren, problemen op het gebied van werk en/of studie en problemen bij het leiden van een onafhankelijk bestaan ⁷⁻¹⁰. Omdat juist de negatieve symptomen van schizofrenie tot blijvende invaliditeit leiden, is het belangrijk om meer te weten te komen over processen die bij negatieve symptomen een rol spelen, onder andere in de hersenen (neurofysiologische processen), en om te zoeken naar effectieve behandelingen. Dit proefschrift bespreekt onderzoek naar een nieuwe behandeling om negatieve symptomen te verminderen: Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS). Daarnaast worden een aantal hersenonderzoeken naar negatieve symptomen gerapporteerd.

De indeling van negatieve symptomen

Negatieve symptomen worden onderverdeeld in primaire en secundaire negatieve symptomen ¹¹. Primaire negatieve symptomen worden toegeschreven aan het ziekteproces zelf, secundaire negatieve symptomen worden toegeschreven aan andere factoren, zoals bijwerkingen van medicatie. Vervlakking van het gevoelsleven kan bijvoorbeeld een bijwerking zijn van antipsychotica ¹². In de praktijk is het moeilijk om onderscheid te maken tussen primaire en secundaire negatieve symptomen. Bovendien kunnen primaire en secundaire negatieve symptomen naast elkaar bestaan.

Negatieve symptomen werden vroeger gezien als één geheel. De afgelopen jaren is echter uit onderzoek gebleken dat er meerdere soorten negatieve symptomen bestaan ^{5,13,14}. In de meeste onderzoeken zijn twee soorten van negatieve symptomen gevonden: expressieve afwijkingen (zoals gedachte- of spraakarmoede) en sociaal-emotioneel terugtrekgedrag/avolitie ^{5,14,15}. Het verleggen van het focus van onderzoek van negatieve symptomen als één geheel naar de twee soorten van negatieve symptomen, vergroot onze kennis over negatieve symptomen ^{15,16}. Deze nieuwe kennis kan hopelijk bijdragen aan het ontwikkelen van effectievere behandelmethoden voor negatieve symptomen.

Hersenonderzoek naar negatieve symptomen

Hersenonderzoek naar het ontstaan van negatieve symptomen en apathie (pathofysiologie) richtte zich in eerste instantie op negatieve symptomen als één geheel. Verschillende hersenonderzoeken hebben de kennis over de pathofysiologie van negatieve symptomen vergroot. Zo heeft functioneel hersenonderzoek (functionele MRI en PET, waarmee hersenactiviteit weergegeven kan worden) aangetoond dat negatieve symptomen samenhangen met disfunctioneren van het gebied dat vooraan in de hersenen ligt, de prefrontale cortex (PFC). Met name één specifiek gebied van de PFC functioneert niet goed, de dorsolaterale prefrontale

cortex (DLPFC) ¹⁷⁻²². Daarnaast zijn er aanwijzingen voor het disfunctioneren van andere hersengebieden en de verbindingen tussen deze gebieden: de thalamus, de anterior cingulate cortex (ACC), het striatum en het frontostriatale netwerk ²³⁻²⁶. Hersengebieden die met elkaar verbonden zijn, werken samen in zogenaamde neuronale netwerken. Een aantal hersengebieden en netwerken die anders functioneren bij mensen met negatieve symptomen, zijn betrokken bij hersenprocessen voor motivatie en beloning. Een netwerk tussen de voorste hersengebieden (DLPFC) en meer centraal in de hersenen gelegen gebieden (het frontostriatale netwerk) speelt een belangrijke rol bij motivatie, aandacht en gedrag. Het disfunctioneren van dit frontostriatale netwerk zou dus een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van negatieve symptomen.

Om inzicht te krijgen in de stofwisseling van de hersenen (het hersenmetabolisme) van patiënten met negatieve symptomen is er onderzoek naar chemische processen in de hersenen (neurochemisch onderzoek) verricht. Daarbij zijn concentraties van drie belangrijke stoffen in de hersenen onderzocht: dopamine, N-acetylaspartaat (NAA) en glutamaat. Dopamine is een belangrijke stof die een rol speelt bij het doorgeven van signalen tussen zenuwcellen (een neurotransmitter). Dopamine is nodig voor verschillende hersenfuncties waaronder het plannen en doelgericht handelen, het ervaren van genot en het reguleren van de motivatie. Een tekort aan dopamine leidt tot problemen. Er zijn sterke aanwijzingen dat een verminderde dopamine afgifte in de prefrontale cortex een rol speelt bij negatieve symptomen. Deze verminderde dopamine afgifte wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het disfunctioneren van D1 dopaminereceptoren in de prefrontale cortex ^{27,28}. Daarnaast is er een verband gevonden tussen de ernst van negatieve symptomen en de concentratie van N-acetylaspartaat (NAA) in de prefrontale cortex ²⁹⁻³¹. Glutamaat is een andere belangrijke neurotransmitter, die een stimulerende (excitatoire) werking op zenuwcellen heeft. Glutamaat speelt o.a. een rol in het reguleren van de stemming, en ook bij het leren en het onthouden van informatie. Patiënten met schizofrenie hebben mogelijk een verlaagde concentratie glutamaat in de prefrontale cortex ³². Er lijkt ook een verband te zijn tussen de ernst van de negatieve symptomen en de concentratie van glutamaat in de ACC.

Er zijn dus aanwijzingen dat het disfunctioneren van de prefrontale cortex en een afgenomen prefrontaal hersenmetabolisme samenhangen met negatieve symptomen. Toekomstige behandelingen zouden zich op het verbeteren van het functioneren van de prefrontale cortex kunnen richten.

Behandeling van negatieve symptomen

Negatieve symptomen bij schizofrenie zijn moeilijk te behandelen. Meta-analyses zijn onderzoeken waarbij de gegevens uit meerdere kleinere onderzoeken bij elkaar genomen worden, om bijvoorbeeld te bestuderen of een bepaalde behandeling zinvol is. In 2015 is er een grote meta-analyse gepubliceerd waarin resultaten van diverse behandelmogelijkheden voor negatieve symptomen werden samengevat, onder andere behandelingen met medicijnen en psychosociale interventies ³³. De onderzochte behandelingen met medicijnen betroffen tweede generatie antipsychotica, antidepressiva, combinaties van beide en medicijnen die aangrijpen op het glutaminerge systeem. Bij al deze behandelingen was er sprake van een

kleine (statistisch significante) afname van negatieve symptomen. De ernst van de negatieve symptomen nam weliswaar af, maar de afname had onvoldoende invloed op het dagelijks functioneren van de patiënten: de afname was klinisch onvoldoende relevant.

Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) is een veilige vorm van hersenstimulatie, die effectief is bij de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis ³⁴. TMS werkt via de principes van elektromagnetische inductie; een elektrische stroom gaat door de TMS spoel, waardoor er een sterk magnetisch veld wordt opgewekt. Door de spoel tegen het hoofd te houden, kan het magnetisch veld de schedel passeren en vervolgens in de onderliggende hersenschors een elektrische stroom opwekken. Hierdoor kan er elektrische ontlading van hersencellen plaatsvinden, tot een diepte van ongeveer 1-2 centimeter in de hersenschors.

Bij repetitieve Transcraniële Magnetische Stimulatie (rTMS) worden de TMS-pulsen herhaaldelijk toegediend. Afhankelijk van het aantal pulsen per seconde (in Hertz) kan rTMS een onderliggend hersengebied actiever (bij een hoge frequentie van pulsen, 5 Hz of hoger) of juist minder actief maken (bij een lage frequentie van pulsen). Hoogfrequente rTMS verhoogt de hersenactiviteit in de hersengebieden onder de spoel. Echter, deze beïnvloeding blijft niet beperkt tot het direct betrokken hersengebied, maar breidt zich uit naar het daarmee samenhangende neurale netwerk ^{35,36}. Zo kan rTMS van de prefrontale cortex leiden tot een toename van dopamine-activiteit dieper gelegen hersengebieden, zoals het striatum. Het voordeel van rTMS is dat geen operatie nodig is (niet-invasief) en dat het een min of meer plaatselijke (focale) behandeling is. rTMS heeft minder bijwerkingen dan veel medicijnen, o.a. omdat alleen specifieke hersengebieden gestimuleerd worden. Bijwerkingen zijn vooral hoofdpijn en pijn gedurende de behandeling op de plek waar de hersenstimulatie plaatsvindt, na de behandeling zijn deze klachten snel verdwenen. Uitgebreide veiligheidsonderzoeken hebben aangetoond dat behandeling met rTMS veilig is, mits men zich houdt aan de internationale veiligheidsnormen. Een zeldzame bijwerking van rTMS behandeling is een epileptische aanval. De internationale veiligheidsnormen raden af om mensen die in het verleden ooit een epileptisch insult hebben gehad een rTMS behandeling te geven.

In de afgelopen decennia zijn er diverse onderzoeken gedaan naar behandeling van negatieve symptomen met rTMS, waarbij er vooral gekeken is naar de effectiviteit van hoogfrequente rTMS van de voorste hersendelen, met name de DLPFC. Tot op heden zijn er vijf meta-analyses gedaan van onderzoeken naar de effecten van de behandeling van negatieve symptomen met hersenstimulatie. Eén meta-analyse met vijf studies vond geen significante verbetering van negatieve symptomen ³⁷. Eén meta-analyse die alle vormen van niet-invasieve hersenstimulatie onderzocht, ook transcraniële Direct Current Stimulatie (in totaal acht studies), vond evenmin een significante verbetering van negatieve symptomen na hersenstimulatie ³³. Een derde meta-analyse van zeven studies liet een trend tot verbetering van negatieve symptomen zien ³⁸. De andere twee meta-analyses, met negen en dertien studies, vonden een significante verbetering van negatieve symptomen ^{39,40}. In hoofdstuk 2 van het proefschrift wordt één van deze meta-analyses met negen studies uitgebreid beschreven ³⁹.

Het effect van rTMS op negatieve symptomen en op hersenactiviteit bij schizofrenie

In 2009 is een rTMS behandelstudie voor negatieve symptomen bij schizofrenie gestart in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), in samenwerking met de noordelijke GGZ-instellingen (Lentis, GGZ Drenthe, GGZ Friesland). Hierbij werd onderzocht of hoogfrequente 10 Hz rTMS behandeling van zowel de rechter als de linker voorste hersenen, de DLPFC, effectief was als behandeling voor negatieve symptomen. Het was een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek waaraan 32 patiënten met negatieve symptomen deelnamen. Gerandomiseerd betekent dat het lot beslist of een deelnemer de echte of de placebo (“nep”) behandeling krijgt. Dubbelblind houdt in dat zowel de deelnemende patiënten en de onderzoekers gedurende de uitvoering van het onderzoek niet weten of er een echte of een placebo behandeling wordt toegepast. Alleen degene die de behandeling uitvoert weet dit en houdt dit geheim. De behandelgroep bestond uit 16 deelnemers die de “echte” rTMS behandeling kregen, en de controlegroep bestond uit 16 deelnemers die de placebo rTMS behandeling kregen.

De deelnemende patiënten werden gedurende drie weken behandeld (op drie maal vijf dagen in twee sessies per dag; in de ochtend werd de linker DLPFC behandeld en in de middag de rechter DLPFC)⁴¹. Bij de placebo behandeling van patiënten van de controlegroep werden precies dezelfde handelingen uitgevoerd als bij de “echte” rTMS behandeling, maar de hersenen werden niet daadwerkelijk gestimuleerd. Voor en na de behandelperiode en na vier weken en drie maanden follow-up werd de ernst van negatieve symptomen gemeten. Deze metingen werden gedaan met specifieke interviews (meetinstrumenten) die de ernst van negatieve symptomen kunnen vaststellen, namelijk de negatieve subschaal van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)⁴² en de Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)⁴³. Daarnaast vond er voor en na de behandeling hersenonderzoek plaats om veranderingen in hersenactiviteit te meten.

In dit onderzoek leidde een rTMS-behandeling van zowel de linker als de rechter (bilaterale) DLPFC gedurende drie weken met een frequentie van 10 Hz in vergelijking met placebo behandeling tot een (statistisch significante) vermindering van negatieve symptomen. Na behandeling met rTMS namen de negatieve symptomen in ernst af. Dit effect was tot drie maanden na het beëindigen van de behandeling nog meetbaar met de SANS (hoofdstuk 3 van het proefschrift)⁴¹. Hoewel het behandel-effect lang aanhield, was het effect klein. Toch was het optreden van verbetering bij deze patiënten hoopgevend, omdat het patiënten betrof die langdurig en ernstig ziek waren, en die veelal verschillende soorten psychofarmaca gelijktijdig gebruikten. Ruim een kwart van de patiënten was niet in staat om zelfstandig te wonen en verbleef op een woonafdeling van de GGZ. De rTMS behandeling werd goed verdragen en de bijwerkingen van de behandeling waren mild. Er deden zich tijdens het onderzoek geen ernstige incidenten voor. Om meer inzicht te krijgen in de werking van de rTMS behandeling, hebben wij onze behandelstudie gecombineerd met hersenonderzoek, namelijk een fMRI studie (hoofdstuk 4 van het proefschrift)⁴⁴ en een ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy (¹H-MRS) studie (hoofdstuk 5 van het proefschrift). In de fMRI studie hebben wij onderzocht of bilaterale prefrontale rTMS bij negatieve symptomen van invloed was op de hersenactiviteit tijdens het verrichten van een planningstaak (Tower of

London)⁴⁴. In totaal waren er 24 patiënten met negatieve symptomen van wie fMRI data beschikbaar was, bij de overige 8 deelnemers was er om diverse redenen geen fMRI data van de planningstaak beschikbaar. Zo was er bij een aantal deelnemers sprake van een technische storing tijdens het scannen en voor sommige deelnemers die veel last hadden van cognitieve functiestoornissen bleek de taak te moeilijk. Van de vierentwintig deelnemers bij wie data beschikbaar was, hadden elf van hen de rTMS behandeling gekregen en dertien van hen kregen de placebo behandeling. Na de behandeling, nam de hersenactiviteit in de behandelgroep in de rechter dorsolaterale prefrontale cortex en in de rechter gyrus frontalis medialis toe, in vergelijking met de placebogroep. In de behandelgroep nam de hersenactiviteit in de linker posterior cingulate af (een gebied midden in de hersenen), terwijl deze in de placebogroep toenam⁴⁴. Kortom, er zijn aanwijzingen dat prefrontale rTMS behandeling (taak-gerelateerde) hersenactiviteit in de voorste hersenen van patiënten met schizofrenie kan versterken.

Tijdens de ¹H-MRS studie, een speciale MRI techniek, zijn veranderingen in de concentraties van stoffen in de linker DLPFC onderzocht, waarbij specifiek is gekeken naar NAA, glutamaat en glutamine (Glx, neurotransmitter en zijn voorloper). Glutamaat en NAA spelen een belangrijke rol in de stofwisseling van de hersenen. Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met negatieve symptomen sprake is van een tekort van glutamaat en NAA in de voorste hersenen. Het is mogelijk dat de prefrontale rTMS behandeling een toename van de concentratie van NAA en/of Glx geeft. Daarom zijn de concentraties van Glx en NAA in de linker DLPFC van deelnemende patiënten voor en na de behandeling gemeten. Van de tweeëndertig deelnemers was er bij vierentwintig deelnemers ¹H-MRS data beschikbaar. Om de relatie tussen de behandelarm (echte rTMS of placebo) en de concentratie Glx en NAA te analyseren hebben wij een specifieke statistische techniek (lineair regressie model) toegepast. Hierbij werd er een verband gevonden tussen behandelarm en concentratie Glx. Bij de patiënten die de echte rTMS behandeling kregen, nam de concentratie Glx toe, bij patiënten die de placebo behandeling kregen nam deze af. Het soort behandeling (echte rTMS of placebo) was niet van invloed op veranderingen in de concentratie van NAA.

Een verhoogde concentratie Glx na prefrontale rTMS behandeling zou kunnen duiden op een verhoogd prefrontaal metabolisme. De aangetoonde verhoogde hersenactiviteit tijdens het doen van de planningstaak in de prefrontale cortex (fMRI data) gaat dus mogelijk ook gepaard met een verhoogd metabolisme in dat hersengebied (¹H-MRS data).

Zowel in onze behandelstudie, als in onze fMRI en ¹H-MRS studie zijn er aanwijzingen gevonden voor een positief effect van hoogfrequente rTMS behandeling voor negatieve symptomen van schizofrenie. Als in een wetenschappelijk onderzoek een statistisch significant effect gevonden is, is het erg belangrijk om na te gaan in hoeverre de bevindingen klinisch relevant zijn. In onderzoeken naar negatieve symptomen wordt vaak gesproken over een klinisch relevante verbetering van de symptomen bij een daling van 20% of meer op de diverse meetinstrumenten voor negatieve symptomen⁴⁵. In onze studie daalden de metingen van negatieve symptomen in de behandelgroep met 15%. Helaas is het effect van rTMS dus nog te klein om als klinisch relevant beschouwd te kunnen worden. Maar de resultaten zijn wel hoopgevend, omdat een rTMS behandeling

in potentie in staat is om negatieve symptomen te verminderen. Andere manieren van hersenstimulatie of een op andere wijze toepassen van rTMS zouden mogelijk het behandel-effect kunnen vergroten. Bij een rTMS behandeling zijn namelijk vele instellingen (parameters) van belang, zoals de frequentie, de intensiteit van de behandeling, de duur van de behandeling en de totale hoeveelheid TMS pulsen die worden toegediend. Deze parameters varieerden in de verschillende onderzoeken en we weten nog niet welke combinaties van parameters het meest effectief zijn. Daarnaast is er een nieuwe vorm van rTMS in opkomst, namelijk theta burst TMS⁴⁶. Tijdens theta burst stimulatie worden er korte series van hoogfrequente (bijvoorbeeld 50 Hz) pulsen toegediend. Uit onderzoek blijkt dat deze vorm van stimulatie mogelijk meer langdurige effecten heeft op het brein, mogelijk omdat theta burst stimulatie beter aansluit bij het natuurlijke ritme van het brein⁴⁷⁻⁵⁰. Daarnaast is de behandelduur per sessie korter (ongeveer 6 minuten ten opzichte van 20 minuten in onze studie) en zijn er aanwijzingen dat de behandeling bij depressie net zo effectief is als rTMS⁵¹ en bij negatieve symptomen effectiever dan rTMS⁵². Het onderzoeken van effectievere behandelparameters en van nieuwe TMS technieken zou mogelijk tot een effectievere behandeling, en dus een grotere daling van negatieve symptomen na behandeling, kunnen leiden. Daarnaast zou een combinatie van diverse behandelingen voor negatieve symptomen effectiever kunnen zijn dan de afzonderlijke behandelingen. Zo zou bijvoorbeeld hersenstimulatie gecombineerd kunnen worden met effectief gebleken psychosociale interventies. Sinds 2014 vindt er een groot onderzoek plaats vanuit het Neuroimaging Center van het Universitair Medisch Centrum in Groningen en de Rijksuniversiteit Groningen, in samenwerking met collega's en patiënten bij de instellingen voor geestelijke gezondheidszorg Lentis, Mediant, Dimence, GGZ Friesland en GGZ Drenthe, naar de behandeling van apathie. Apathie wordt hierbij gezien als één van de kernsymptomen van negatieve symptomen. De behandeling van apathie vindt opnieuw plaats met rTMS, in dit geval als theta burst stimulatie, waarbij verder de rTMS behandeling ook wordt gecombineerd met een gedragsactivatietraining (<https://apathiestudie.wordpress.com/>).

De pathofysiologische achtergrond van negatieve symptomen

Het vergroten van onze kennis over de pathofysiologische achtergrond van negatieve symptomen zou bij kunnen dragen aan verbeterde behandelmethoden van negatieve symptomen. Zoals eerder toegelicht, werden negatieve symptomen in het verleden beschouwd als één geheel, en hersenonderzoek richtte zich dan ook op negatieve symptomen als één geheel. Hersenonderzoek is zich de laatste jaren echter steeds meer gaan richten op de twee soorten van negatieve symptomen: expressieve afwijkingen en sociaal-emotioneel terugtrekgedrag. In het proefschrift worden twee onderzoeken besproken die zich richten op de pathofysiologische achtergrond van deze twee soorten negatieve symptomen. Het eerste onderzoek betrof een fMRI onderzoek naar emotionele perceptie (hoofdstuk 6 van het proefschrift) en het tweede onderzoek betrof een fMRI onderzoek naar een planningstaak (hoofdstuk 7 van het proefschrift)⁵³.

Bij het eerste onderzoek naar waarneming van emoties (emotionele perceptie) werd de "Wall of Faces" taak gebruikt. Tijdens deze taak kregen deelnemers

beelden te zien van tweeëndertig gezichten met emotionele uitdrukkingen (boos of blij). De aantallen boze en blij gezichten varieerden: er kon sprake zijn van een zelfde aantal boze en blij gezichten of van een ongelijk aantal boze of blij gezichten (zesentwintig boze en zes blij of zesentwintig blij en zes boze). De deelnemers kregen ieder plaatje korte tijd te zien. Daarna werd hen gevraagd of zij meer boze of meer blij gezichten hadden gezien (experimentele taak), of werd hen gevraagd of zij meer mannen of meer vrouwen hadden gezien (controle taak). Om na te gaan of er een verband was tussen emotionele perceptie enerzijds en één van de twee soorten negatieve symptomen anderzijds, werd een regressie analyse gebruikt. De twee soorten negatieve symptomen, één met vooral sociaal-emotioneel terugtrekking en de ander met vooral expressieve afwijkingen, waren gebaseerd op eerder onderzoek, namelijk een uitgebreide factor analyse van interviews van patiënten met schizofrenie met behulp van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)¹⁴. Uit het onderzoek bleek dat er een verband was tussen het aantal expressieve symptomen van een patiënt en een verlaagde hersenactiviteit in de bepaalde hersengebieden (frontalo-thalamische hersengebieden en de ventromediale prefrontale cortex) tijdens het verrichten van de Wall of Faces taak (emotionele perceptie). Tussen de ernst van sociaal-emotioneel terugtrekgedrag en hersenactiviteit werd geen verband gevonden bij het uitvoeren van deze taak. Dit wijst erop dat de pathofysiologische achtergrond van expressieve afwijkingen anders is dan de pathofysiologische achtergrond van sociaal-emotioneel terugtrekgedrag. Het is dus waarschijnlijk dat negatieve symptomen uit twee groepen symptomen bestaan, met een corresponderende neurale basis.

Het tweede onderzoek betrof een fMRI onderzoek naar planning, waarbij in de MRI scanner de Tower of London, een planningstaak, werd afgenomen. Tijdens dit onderzoek werd gezocht naar een verband tussen sociaal-emotioneel terugtrekgedrag en hersenactiviteit tijdens het verrichten van een planningstaak. Bij analyse van de gevonden gegevens werd een verband gevonden tussen sociaal-emotioneel terugtrekgedrag en activiteit in bepaalde hersengebieden: de lobulus parietalis inferior, de precuneus en de thalamus. Een grotere mate van sociaal-emotioneel terugtrekgedrag ging samen met een lagere activiteit in de besproken hersengebieden (lobulus parietalis inferior, de precuneus en de thalamus). Onze bevindingen sluiten aan bij een ander hersenonderzoek waarin is aangetoond dat de twee verschillende domeinen van negatieve symptomen andere pathofysiologische achtergronden hebben⁵⁴. Het is mogelijk dat expressieve afwijkingen meer samenhangen met afwijkingen in de waarneming van emoties (emotionele perceptie) en dat sociaal-emotioneel terugtrekgedrag/avolentie meer samenhangt met afwijkingen in planning en het kunnen verlangen (in de anticipatie op o.a. genot)⁵⁴. Het herkennen van de verschillende domeinen van negatieve symptomen en verder onderzoek ernaar is veelbelovend. Kennis uit dergelijk onderzoek kan mogelijk worden toegepast om het effect van de behandeling, o.a. met hersenstimulatie, te vergroten. Meer kennis kan bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe of verbeterde behandelmethoden, wat uiteindelijk kan leiden tot een betere kwaliteit van leven en een beter maatschappelijk functioneren voor mensen met schizofrenie.

De originele artikelen van het proefschrift werden geschreven samen met: André Aleman, Rikus Knegtering, Leonie Bais, Edith Liemburg, Remco Renken, Edwin van den Heuvel, Elly de Lange-de Klerk, Frank van Es, Bert Visser, Bertil Bakker, Els Reinink, Aida van de Poel-Mustafayeva en Matthias van Osch.

Referenties

- 1 Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007;33(4):1013-22
- 2 Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35(1):51-68
- 3 Gasquet I, Haro JM, Novick D, et al. Pharmacological treatment and other predictors of treatment outcomes in previously untreated patients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(4):199-205
- 4 Murphy BP, Chung YC, Park TW, et al. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):5-25
- 5 Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* 2006;32(2):238-45
- 6 Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2006;36(10):1349-62
- 7 Ventura J, Subotnik KL, Gitlin MJ, et al. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr Res* 2015;161(2-3):407-13
- 8 Ventura J, Helleman GS, Thames AD, et al. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;113(2-3):189-99
- 9 Rabinowitz J, Berardo CG, Bugarski-Kirola D, et al. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: A CATIE analysis. *Schizophr Res* 2013;150(2-3):339-42
- 10 Lin CH, Huang CL, Chang YC, et al. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):231-7
- 11 Carpenter WT, Jr, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 1985;11(3):440-52
- 12 Mas S, Gasso P, Fernandez de Bobadilla R, et al. Secondary nonmotor negative symptoms in healthy volunteers after single doses of haloperidol and risperidone: a double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *Hum Psychopharmacol* 2013;28(6):586-93
- 13 Peralta V, Cuesta MJ. Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *Am J Psychiatry* 1995;152(10):1450-7
- 14 Liemburg E, Castelein S, Stewart R, et al. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J Psychiatr Res* 2013;47(6):718-25
- 15 Messinger JW, Tremeau F, Antonius D, et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev* 2011;31(1):161-8
- 16 Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res* 2013;47(6):783-90
- 17 Schroder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, et al. Structural and functional correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Psychopathology* 1995;28(1):38-45
- 18 Potkin SG, Alva G, Fleming K, et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):227-37
- 19 Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, et al. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *J Nucl Med* 1997;38(2):181-8
- 20 Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(12):959-65
- 21 Gonul AS, Kula M, Esel E, et al. A Tc-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free schizophrenic patients with deficit and non-deficit syndrome. *Psychiatry Res* 2003;123(3):199-205
- 22 Gruber O, Chadha Santucci A, Aach H. Magnetic resonance imaging in studying schizophrenia, negative symptoms, and the glutamate system. *Front Psychiatry* 2014;5:32
- 23 Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW, 3rd. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34(3):468-86
- 24 Harvey PO, Armony J, Malla A, et al. Functional neural substrates of self-reported physical anhedonia in non-clinical individuals and in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2010;44(11):707-16
- 25 Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006;29(2):409-16
- 26 Min SK, An SK, Jon DI, et al. Positive and negative symptoms and regional cerebral perfusion in antipsychotic-naive schizophrenic patients: a high-resolution SPECT study. *Psychiatry Res* 1999;90(3):159-68
- 27 Tamminga CA. The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 9:9;13; discussion 36-42
- 28 Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(3):437-58
- 29 Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, et al. Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1646-51
- 30 Tanaka Y, Obata T, Sassa T, et al. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60(3):365-72

- 31 Sigmundsson T, Maier M, Toone BK, et al. Frontal lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 2003;64(1):63-71
- 32 Egerton A, Brugger S, Raffin M, et al. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(11):2515-21
- 33 Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2015;41(4):892-9
- 34 Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):131-47
- 35 Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003;126(Pt 12):2609-15
- 36 Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21(15):RC157
- 37 Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108(1-3):11-24
- 38 Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010;71(7):873-84
- 39 Dlabac-de Lange JJ, Knegeting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71(4):411-8
- 40 Shi C, Yu X, Cheung EF, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2013
- 41 Dlabac-de Lange JJ, Bais L, van Es FD, et al. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015;45(6):1263-75
- 42 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261-76
- 43 Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(7):784-8
- 44 Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, et al. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: A proof-of-principle study. *Schizophr Res* 2015
- 45 Spina E, De Domenico P, Ruello C, et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(4):281-5
- 46 Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45(2):201-6
- 47 Hill AJ. First occurrence of hippocampal spatial firing in a new environment. *Exp Neurol* 1978;62(2):282-97

- 48 Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1986;368(2):347-50
- 49 Staubli U, Lynch G. Stable hippocampal long-term potentiation elicited by 'theta' pattern stimulation. *Brain Res* 1987;435(1-2):227-34
- 50 Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, et al. Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *Neuroreport* 1996;7(7):1235-40
- 51 Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, et al. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul* 2015;8(2):208-15
- 52 Zhao S, Kong J, Li S, et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014;26(1):15-21
- 53 Liemburg EJ, Dlabac-De Lange JJ, Bais L, et al. Neural correlates of planning performance in patients with schizophrenia - Relationship with apathy. *Schizophr Res* 2015;161(2-3):367-75
- 54 Kirschner M, Hager OM, Bischof M, et al. Ventral striatal hypoactivation is associated with apathy but not diminished expression in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40(5):140383

Seksualiteit bij mensen met psychiatrische problemen

Thalia Herder, Marrit de Boer en Rikus Knegtering

Inleiding

Psychiatrische ziektebeelden gaan vaak gepaard met veranderingen in de seksuele behoefte en de seksuele respons. Seksuele functies kunnen ook beïnvloed worden door medicatie die wordt gebruikt. Veranderingen in het seksueel functioneren kunnen de kwaliteit van leven en het psychosociaal functioneren van mensen beïnvloeden en de therapietrouw bij medicatiegebruik verminderen. Dit artikel gaat in op de seksuele problemen bij mensen met psychiatrische problemen. De prevalentiecijfers die we gebruiken zijn grotendeels ontleend aan het Nederlandse NEMESIS bevolkingsonderzoek. Het gaat daarbij om de levenslange prevalentie, de kans dat een volwassene (18 tot 64 jaar) een bepaalde psychiatrische stoornis ooit zal krijgen. De psychiatrische stoornis wordt steeds beknopt besproken en waar zinvol wordt ook de DSM-5 classificatie aangegeven. In onderstaande volgorde worden de volgende psychiatrische classificaties in relatie tot het seksueel functioneren besproken.

- 1 Depressies
- 2 Bipolaire stoornissen
- 3 Psychotische stoornissen
- 4 Angststoornissen
- 5 Obsessieve-compulsieve stoornissen
- 6 Posttraumatische stressstoornissen
- 7 Eetstoornissen
- 8 Neurodegeneratieve aandoeningen (Ziekte van Parkinson, vormen van dementie)
- 9 Autismespectrum stoornissen
- 10 Aandachtsdeficiëntie-hyperactiviteitsstoornis (ADHD)
- 11 Borderline persoonlijkheidsstoornis en andere persoonlijkheidsstoornissen
- 12 Andere 'neuropsychiatrische beelden'
- 13 Seksualiteit in psychiatrische/psychotherapeutische dagbehandeling of klinieksetting
 - 13.1. Attitude van de omgeving
 - 13.2. Recht op seksualiteit
 - 13.3. Recht op bescherming
 - 13.4. Positieve effecten van seks
 - 13.5. Negatieve effecten van seks
 - 13.6. Misbruik in de hulpverlening
- 14 Conclusies en uitdagingen

1 Depressie

In de DSM-5 classificatie zijn depressies (o.a. depressieve stoornis, dysthymie) en bipolaire stoornissen in aparte hoofdstukken ondergebracht, een lijn die in dit artikel wordt gevolgd. In de DSM-5 is een aparte categorie premenstruele stemmingsstoornis (premenstrual dysphoric disorder) opgenomen, waarin (hormonale) cyclusgerelateerde veranderingen en stemmingsstoornissen aan elkaar worden gerelateerd.

Een depressief of *down* gevoel is tot op zekere hoogte een normale variant in de emotionele bandbreedte. Daarnaast bestaat ook de ernstiger vorm van een gedaalde stemming met soms grote consequenties voor de kwaliteit van leven en het dagelijks functioneren: de depressieve stoornis (*major depressive disorder*) genoemd.

Deze ontstaat vaak op jongvolwassen tot middelbare leeftijd en wordt, naast de kernsymptomen van een sombere stemming en/of het verlies van interesse of plezier, gekenmerkt door klachten als slaapproblemen, moeheid, verandering van eetlust, concentratieproblemen en suicidaliteit. Tot de groep van stemmingsstoornissen behoort ook de dysthyme stoornis die zich kenmerkt door minder depressieve symptomen dan de depressieve stoornis, maar die minimaal twee jaar bestaat. Depressie is de meest voorkomende diagnose in de psychiatrie bij volwassenen. In Nederland is de lifetime-prevalentie 15.4% (20% voor vrouwen en 11% voor mannen). Het ontstaan van een depressie is multifactorieel, en wordt vaak gezien als een samenspel van gen- en omgevingsfactoren. Tijdens een depressie is er vaak sprake van een afgenomen seksueel verlangen. Bij onbehandelde depressie blijkt slechts 50% van de vrouwen en 75% van de mannen in de voorafgaande maand seksueel actief.¹ Het seksueel verlangen tijdens een depressie is afgenomen bij meer dan 40% van de mannen en 50% van de vrouwen.¹ In een Frans onderzoek onder 4557 patiënten met depressie (waarvan 1637 niet behandeld werden met een antidepressivum) komt bij de onbehandelde patiënten in 65% van de gevallen seksuele disfunctie voor tegenover 71% in de groep die werd behandeld met een antidepressivum.² Opwindingsproblemen komen voor bij 40% van de mannen en 50% van de vrouwen met depressie.¹ In een Amerikaanse studie onder veertig- tot zeventigjarige mannen komen matige tot ernstige erectiestoornissen 1,8 maal vaker voor in de aanwezigheid van depressieve symptomen. Bij de Franse depressieve patiënten die geen antidepressiva gebruikten, meldde 24% problemen met erectie/lubricatie. Depressie gaat bij een deel van de mannen gepaard met verminderde nachtelijke erecties of afwezigheid (16%) van nachtelijke (ochtend)erecties tijdens de REM-slaap. Orgasme problemen komen voor bij 15% van de mannen en 20% van de onbehandelde vrouwen met een depressie.¹

De samenhang tussen depressie en seksueel functioneren loopt via verschillende lijnen. De seksuele disfunctie kan rechtstreeks het gevolg zijn van de depressie, aangezien vaak weinig plezier kan worden beleefd aan stimuli in het algemeen, en vaak ook aan seksuele stimuli. Daarnaast horen bij een depressie ook symptomen die indirect de zin in seks kunnen verminderen, zoals gedaalde zelfwaardering, toegenomen schuldgevoel, moeheid en onbehagen. Depressie, met name indien ernstig, gaat ook vaak gepaard met neurofysiologische verstoringen, vooral van het autonome zenuwstelsel, die het moeilijker kunnen maken om te ontspannen en daarmee ook het seksueel functioneren kunnen bemoeilijken.

Sommigen gebruiken, ook tijdens een depressie, seks om uit een negatieve stemming

te komen. De bevestiging die ontstaat door contact met de ander, wat vervolgens tot seksueel contact leidt kan hierbij een rol spelen. Masturbatie wordt bij gevoelens van somberheid minder gebruikt als copingmechanisme. Soms zou masturbatie juist bij depressie horende gevoelens van eenzaamheid kunnen versterken.³ Het fatalistische gevoel bij somberheid ('wat kan het mij schelen?'), kan incidenteel leiden tot riskant seksueel gedrag, wellicht gerelateerd aan boosheid en onuitgewerkte suïcidale tendensen.⁴

Aangezien depressie tweemaal zo vaak voorkomt bij vrouwen als bij mannen, wordt gedacht aan relaties tussen geslachtshormonen (zoals oestrogenen en testosteron) en stemming. De literatuur is hierover echter niet eenduidig.⁵ Vaak is een relatie gesuggereerd tussen hormoonconcentraties in het bloed mogelijk meer bepalend zijn dan de absoluut gemeten hoeveelheden.⁶ Een nog niet gerepliceerde studie rapporteert dat vrouwen die coïteren zonder condoom een betere stemming hebben en depressieve klachten toenemen naarmate langer niet gecoïteerd is. De auteurs suggereren dat semen in de vrouwelijke genitalia antidepressieve eigenschappen zou kunnen hebben.⁷

Psychosociale problemen, zoals rouw, scheiding en partnerrelatieproblemen, kunnen bijdragen aan zowel depressie als seksuele disfuncties. Andersom trekt een depressie vaak een zware wissel op de relatie en er ontstaat gemakkelijk een vicieuze cirkel van depressie, relatieproblemen en seksuele problemen. In lijn met het voorgaande, kan een seksuele disfunctie niet alleen het gevolg zijn van de depressie, maar ook een oorzaak ervan. Seksueel disfunctioneren kan ook betekenen dat niet wordt voldaan aan een beeld van zichzelf of van de partner en dat kan het gevoel van zelfwaardering ernstig verstoren en zo bijdragen aan een depressie. In dat geval kan het verstandiger zijn om primair de seksuele disfunctie te behandelen in plaats van de depressie. Gezien de complexe interactie tussen stemmingsstoornissen, seksueel functioneren en relationeel functioneren, zal bij zowel diagnostiek als behandeling van depressie en gerelateerde seksuele problemen zowel het psychologische, medische als het relationele perspectief betrokken moeten worden.

2 Bipolaire stoornissen

Naast unipolaire stemmingsstoornissen, zoals de depressieve stoornis, wordt met de term bipolaire stoornis uitgedrukt dat zowel depressieve als manische of hypomane episoden kunnen optreden. De manische fasen worden gekenmerkt door een abnormale en voortdurend verhoogde, expansieve of prikkelbare stemming die leidt tot problemen in het sociaal en beroepsmatig functioneren. Hypomane episodes duren per definitie korter en veroorzaken minder problemen. De levenslange prevalentie van bipolaire stoornis is 1,8%.

Tijdens manische fasen is er vaak sprake van een toename van seksuele behoefte en activiteit. De literatuur meldt dat bij 57% van de patiënten sprake is van hyperseksualiteit tijdens een manische episode, bij 40% periodes van promiscuïteit en 30 tot 78% een hogere coïtusfrequentie met de eigen of een andere partner.⁸ Dit leidt tot een verhoogd risico op seksueel overdraagbare ziektes, ongewenste zwangerschappen, en seksueel misbruik. Daarnaast leidt hyperseksueel gedrag tot extra belasting voor beide partners, onder andere vanwege schaamte en/of

schuldgevoel, vaak vooral na afloop van een manisch episode. Evenals bij depressie kan er bij manische symptomatologie ook sprake zijn van een verband met o.a. geslachtshormonen. Suprafysiologische doses testosteron (zoals illegaal gebruikt in sportcentra) kunnen leiden tot hypomaan gedrag.⁹ Tijdens de depressieve fasen in het kader van een bipolaire stoornis rapporteert tot 77% van de patiënten verlies aan seksueel verlangen, gecorreleerd met de ernst van de depressie.⁹ Veel van wat bij depressie gemeld wordt, geldt ook voor de depressieve fase van bipolaire stoornissen.

3 Psychotische stoornissen

Combinaties van verstoorde waarneming, zoals het horen van stemmen, en verstoord denken, zoals wantrouwend zijn of verward denken, worden psychotische stoornissen genoemd. Langdurige psychotische stoornissen met o.a. gevolgen zoals een verminderd sociaal functioneren worden in de DSM-5 classificatie aangeduid als o.a. schizofrenie, schizofreniforme stoornis of een schizoaffectieve stoornis. De symptomen worden vaak onderverdeeld in positieve (psychotische) symptomen, negatieve symptomen (apathie, verlies aan initiatief) en cognitieve symptomen (problemen in geheugen, probleemoplossend vermogen en om de aandacht vast te houden).

Mensen met schizofrenie en aanverwante psychotische stoornissen maken vaak meerdere periodes met psychotische symptomen mee. Men spreekt wel van psychosegevoeligheid. Ook tussen de psychotische episoden ervaren patiënten vaak beperkingen in hun dagelijks functioneren, waarbij de negatieve en cognitieve symptomen een belangrijke rol spelen.

In Nederland heeft rond de 3 à 4% van de mensen periodes met psychotische symptomen, waarbij ongeveer 0,7% ooit in hun leven aan de (DSM-IV-TR) criteria voor schizofrenie voldoet. Bij mannen komt de ziekte frequenter, op jongere leeftijd en in een ernstiger vorm voor. Bij mannen is de gemiddelde leeftijd van eerste symptomen 23 jaar en bij vrouwen 26 jaar. Hoewel de ziekte doorgaans ontstaat (of zich voor het eerst manifesteert) in de adolescentie, is bij een deel van de patiënten al lang (soms zelfs al levenslang) sprake van beperkte mogelijkheden zich te kunnen handhaven in de sociale omgeving. Vrouwen met een psychotische stoornis hebben vaker en langere relaties en vaker kinderen dan mannen met een psychotische stoornis. In het verleden verbleven veel mensen met psychosen in psychiatrische instellingen. De komst van antipsychotica, verbetering in psychotherapeutische mogelijkheden, en veranderende visies in zorg en maatschappij maken dat een steeds groter deel van de mensen met een psychotische kwetsbaarheid buiten instituten min of meer zelfstandig functioneert.

De interesse in seks verschilt bij mensen met psychosen, inclusief schizofrenie, waarschijnlijk weinig van mensen in de algemene bevolking.¹⁰ Het seksueel functioneren van patiënten met schizofrenie wordt echter vaak belemmerd door een aantal factoren, zoals de symptomen van de ziekte, samenhangend met de ernst van psychotische symptomen, (seksueel) misbruik in de voorgeschiedenis, problemen in de sociale interactie, lichamelijke ziekten, sociale factoren en het gebruik van antipsychotica.¹⁰ Seksuele functiestoornissen komen bij ongeveer de helft van de mensen voor die een verhoogd risico hebben om een psychose te ontwikkelen. Dit geldt ook indien ze geen antipsychotica gebruiken. Ook bij mensen waarbij de

psychose voldoet aan de criteria voor schizofrenie meldt ongeveer vijftig procent seksuele functiestoornissen. Ook bij mensen die geen antipsychotica gebruiken treden vaak seksuele functiestoornissen op.^{10,11}

Mensen met psychosen rapporteren in 16% tot 60% van de gevallen problemen in het seksueel functioneren die volgens hen gerelateerd zijn aan het gebruik van antipsychotica. Seksuele bijwerkingen kunnen problematisch zijn bij seks met een partner of bij zelfbevrediging. De kans op seksuele bijwerkingen verschilt sterk tussen verschillende antipsychotica, o.a. afhankelijk van de farmacologische eigenschappen van de verschillende middelen, en tussen personen.¹⁰ Seksuele functiestoornissen zijn een belangrijke reden tot staken van de behandeling met antipsychotica en kunnen daardoor leiden tot het hernieuwd optreden van psychotische symptomen. Zo vinden mannen de erectiestoornissen die het gevolg zijn van de medicatie bijna even erg als bijvoorbeeld de achtervolgingswanen waar deze medicatie voor werd gestart.¹⁰

Bij een aantal mensen met schizofrenie maakt een gebrek aan sociaal inzicht al dan niet samen met een beperkt ziekte-inzicht dat er een relatief groot risico bestaat op ongewenst ouderschap of het krijgen van seksueel overdraagbare aandoeningen (soa). Naast de aanpak van seksuele problemen, is dan ook goede voorlichting en preventie nodig om de kans op soa, zwangerschap en seksueel misbruik te verminderen. De vroeger bestaande vrees dat veel mensen met schizofrenie gesprekken over seksualiteit moeilijk zouden vinden, blijkt ongegrond.¹⁰ Veruit de meeste mensen met schizofrenie, mits niet te zeer beperkt door acute psychotische symptomen, blijken uitstekend in staat om een gesprek over seksualiteit te voeren. Zij onderscheiden zich in dit opzicht nauwelijks van mensen zonder psychiatrische problemen. Hoewel nog onvoldoende onderzocht, lijken interventies gericht op het optimaliseren van seksuele relaties en hiv-preventie bij mensen met psychotische stoornissen dan ook zinvol.¹²

4 Angststoornissen

Angststoornissen (conform de DSM-5 classificatie o.a. paniekstoornis, sociale angst, specifiek fobie en agorafobie) komen frequent voor (levenslange prevalentie 15%), bij vrouwen tweemaal vaker dan bij mannen. Voor de totale groep van patiënten met angstproblematiek geldt dat de aanwezigheid van angst gepaard gaat met een verhoogde alertheid, moeite hebben met ontspannen en niet kunnen genieten zonder zorgen en vaak ook vermijden waar men angstig voor is. Hoewel faalangst en ook de angst voor penetratie van sommige vrouwen met vaginisme in de DSM-5 niet bij angststoornissen worden geclassificeerd is het zinvol deze angsten toch ook hier te bespreken.

Angst, in de vorm van faalangst, is een bekend fenomeen binnen de seksuologie. Bij vrouwen kan dit samenhangen met anorgasmie. Bij mannen is er een opvallend verschil te zien in de mate van faalangst tussen seksueel functionele en seksueel disfunctionele mannen. Bij dreiging gerelateerd aan “*performance demand*” rapporteert de functionele groep een beter vermogen tot het krijgen en behouden van een erectie en de disfunctionele groep een slechter erectiel vermogen. Bancroft’s onderzoeksgroep vroeg bij mannen die in het heden of verleden significante angst en/of stress hadden ervaren wat het effect hiervan op hun seksuele

interesse en erectie was.^{3,4} Naast diegenen die reageren met een verminderde interesse en respons blijkt een aanzienlijk deel juist te reageren met meer interesse en een beter vermogen om een erectie te krijgen en te behouden. Het lijkt erop dat seks bij hen ook de functie heeft van stemmingsregulator, waarbij masturbatie als stemmingsregulator bij stress veel frequenter werd gebruikt dan bij depressie. Figueira en collega’s onderzochten het seksuele functioneren van patiënten met paniekaanvallen.¹³ Driekwart van hen geeft seksuele stoornissen aan en de helft seksuele aversie. Bij de doorsnee populatie bedraagt dit laatste slechts 2%. Hoewel deze patiënten zeggen seks te vermijden uit angst voor een paniekaanval, was dat slechts bij een derde van de mannen ooit gebeurd en bij geen van de vrouwen. Die vermijding strekt zich vaak ook uit naar masturbatie, want slechts één op de zeven mannen en één op de veertien vrouwen durft dat nog te doen.

Figueira en collega’s evalueerden ook het seksuele leven van mensen met een sociale angst.¹³ Van hen heeft één derde een seksuele stoornis. Bovenstaande maakt duidelijk dat het systematisch evalueren van seksueel functioneren bij mensen met angststoornis erg relevant is bij de diagnostiek en het opstellen van een behandelplan.

5 Obsessieve-compulsieve stoornis

De obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) viel in de DSM-IV onder de categorie van de angststoornissen, maar vormt in de DSM-5 een aparte categorie. Bij OCS is er sprake van dwangmatigheid in de vorm van dwanghandelingen en/of dwanggedachten, zoals tellen, wassen of controleren. In geval van wasdwang en smetvrees zal seks vaak als vies worden beleefd. Dwanggedachten kunnen inhoudelijk gaan over taboeerelateerde onderwerpen, zoals seks of geweld. Daarbij komt ook vaak het verschijnsel voor dat het hebben van een gedachte voelt als het bewijs dat dit waar is. Een voorbeeld is de gedachte pedofiel te zijn bij het toevallig kijken naar kinderen. Het gevoel dat deze gedachte waar is, in combinatie met het feit dat de gedachte egodystoon is (d.w.z. dat de persoon van zichzelf geen pedoseksuele voorkeur kent), zal over het algemeen zeer veel spanning oproepen. Aksaray en collega’s vonden bij vrouwen met OCS minder sensualiteit, meer vermijdingsgedrag en meer moeite met het krijgen van een orgasme dan bij vrouwen met een gegeneraliseerde angststoornis.¹⁴ Daarnaast melden klinici dat er ook sprake zijn kan van seksuele dwanggedachten of -handelingen. Dit kan zich presenteren als hyperseksueel gedrag, hoewel hier geen sprake is van hyperseksualiteit (mondelinge mededelingen).

6 Posttraumatische-stressstoornis (PTSS)

Symptomen van posttraumatische-stressstoornis (PTSS) kunnen onder andere bestaan uit herbelevingen, nachtmerries, dissociatie en een verhoogde arousal/ reactiviteit, alle gerelateerd aan traumatische gebeurtenis(sen). Een belangrijke wijziging ten opzichte van DSM-IV, is dat PTSS in de DSM-5 niet meer onder de angststoornissen valt, maar onder de nieuwe groep psychotrauma- en stressorgerelateerde stoornissen. De belangrijkste reden is dat PTSS steeds minder

als een zuivere angststoornis wordt gezien, maar ook kenmerken van onder meer stemmingsstoornissen in zich heeft.

Voor de volwassen leeftijd is er een aantal stoornissen gedefinieerd namelijk: PTSS, acute stressstoornis, aanpassingsstoornis met diverse subtypen en twee restcategorieën, te weten de ‘Andere gespecificeerde trauma- of stressorgerelateerde stoornis’ en de ‘Ongespecificeerde trauma- of stressorgerelateerde stoornis’. PTSS is in de seksuologie vooral bekend in het kader van seksueel misbruik en eventueel daarmee samenhangende problemen in het seksuele en sociale functioneren. PTSS kan echter ook optreden na een groot scala van andere trauma’s. Ook kunnen trauma’s en PTSS gepaard gaan met andere psychiatrische problemen zoals depressies en psychotische stoornissen. Relatief veel onderzoek is gedaan bij Amerikaanse oorlogsveteranen met PTSS klachten. Zo blijkt dat bij soldaten met PTSS versus soldaten zonder PTSS klachten significant vaker seksuele problemen optreden wat betreft orgasme, satisfactie en erectie, terwijl de zin in seks niet duidelijk verschilt.^{15,16}

De meeste onderzoeken zijn gedaan bij mannen, maar onderzoek naar de samenhang tussen PTSS en seksuele functiestoornissen bij vrouwelijke slachtoffers van seksueel en niet seksueel geweld suggereert dat veel vrouwen met PTSS een verminderde interesse in seks, angst voor seks, verminderde opwindingsproblemen en pijn bij de gemeenschap melden. Indien de bron van het trauma seksueel van aard is, is de kans extra groot dat dit impact heeft op het seksueel functioneren.

Interacties bestaan tussen interpersoonlijke traumata, seksuele traumata, een verhoogde kans op het ontstaan van PTSS en/of verslavingsproblemen.¹⁷ Complex is het oplopen van seksuele trauma’s in intercollegiale situaties, zoals bijvoorbeeld het leger, waarbij er ook nog doorgewerkt moet worden met degene die ongewenste en/of gewelddadige seksuele handelingen verrichtte.¹⁵

Soms is moeilijk te achterhalen wat de oorzaken van de seksuele functiestoornissen bij PTSS kunnen zijn, aangezien zowel traumagebonden mechanismen als ook de frequent voorgeschreven antidepressiva hierbij een rol kunnen spelen.¹⁵ Kennis van traumaproblematiek, seksuologie en farmacologie zijn alle nodig om tot een optimale zorgverlening te komen.

7 Eetstoornissen

Eetstoornissen, zoals anorexia nervosa, boulimia nervosa en eetbuistoornis (DSM-5), komen hoofdzakelijk voor bij jonge vrouwen. Bij vrouwen is de lifetime-prevalentie van anorexia nervosa 0,2% en van boulimia nervosa 0,6%. Bij mannen liggen de cijfers ongeveer 20x lager. Er zijn globaal drie verschillende patiëntengroepen te onderscheiden. Een eerste groep omvat patiënten bij wie de psychoseksuele ontwikkeling normaal verloopt en tijdens het beloop van de eetstoornis geen seksuele disfunctie ontstaat. Bij de tweede groep patiënten staan trauma’s op de voorgrond, vaak seksuele trauma’s. In deze groep zijn de problemen op seksueel gebied vaak vergelijkbaar met die bij patiënten zonder anorexia en met seksueel misbruik in de voorgeschiedenis. Een derde groep bestaat uit patiënten met een eetstoornis bij wie de seksualiteitsontwikkeling gestagneerd is. Seksuele problemen komen gemiddeld meer voor bij patiënten met een eetstoornis,

bijvoorbeeld in de vorm van verminderde libido en seksuele activiteit, naast toegenomen seksuele angst en ontevredenheid. Het vertekende lichaamsbeeld kan resulteren in vermijden van seks.¹⁸ Patiënten met anorexia nervosa staan vaak meer negatief tegenover seksualiteit en hebben een hoger libidoverlies in vergelijking met patiënten met boulimia nervosa, die meer experimenteren met seks. Ondergewicht en vermindering in seksueel gedrag hangen bij anorexia nervosa veelal samen.¹⁹ Bij anorexia nervosa is de stofwisseling veelal veranderd door het vasten en ondergewicht, soms zo sterk dat een te lage hoeveelheid geslachtshormonen in het bloed (hypogonadisme) optreedt. Daardoor komen zowel de menstratiecyclus als het seksuele verlangen vaak stil te liggen. Relaties tussen eetproblemen en hoeveelheid geslachtshormonen zijn complex, aangezien geslachtshormonen ook weer een invloed hebben op eetgedrag en gewicht.²⁰ Boulimie wordt gekenmerkt door afwisselend vreetbuien en vasten. Daarbij is minder frequent sprake van seksuele verstoring en als dit optreedt wellicht vooral in relatie tot depressieve symptomen.^{19,21}

Zowel bij vrouwen met anorexia als met boulimia blijkt de coïtusfrequentie niet duidelijk gerelateerd aan perioden van afvallen, maar een lage masturbatiefrequentie wel. Naarmate vrouwen in de herstelfase van boulimia of anorexia meer op gewicht komen, wordt hun hormonale huishouding normaler en neemt veelal ook het seksuele verlangen toe.²²

Bij mannen met eetstoornissen is minder bekend over de relatie met seksueel functioneren. Bij mannen met boulimie had 42% een homoseksuele of biseksuele oriëntatie. Bij de anorexiagroep werd 58% als asexueel beoordeeld.²¹ Bij mannen met anorexia zijn vaker kleinere testes en verlaagde testosteron- en gonadotrofinespiegels gevonden, evenals libidoverlies gerelateerd aan het ondergewicht.¹⁹

Zowel bij mannen als bij vrouwen met ernstig ondergewicht lijkt gewichtstoename een belangrijke, maar niet de enige, voorwaarde voor herstel van het seksueel functioneren.

8 Neurodegeneratieve aandoeningen

Dementie is vooral een ouderdomsziekte die progressief de hersencellen en daarmee de hersenfuncties aantast. De bekendste vormen zijn de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie. Dementie kan echter ook optreden in vormen waarbij bepaalde hersengebieden het meest aangetast zijn, zoals bij frontotemporale dementie en Lewy Body dementie. De aantasting van specifieke hersengebieden kan samenhangen met specifieke gedragsveranderingen. Hoewel bij een beginnende ziekte van Parkinson een algemene cognitieve achteruitgang niet op de voorgrond hoeft te staan, kan vaak later in het beloop er ook een dementieel beeld ontstaan. Dit beeld kan moeilijk af te grenzen zijn van bijvoorbeeld Alzheimer dementie. De diagnostische begrenzing tussen verschillende soorten dementie is niet altijd mogelijk en/of rationeel. In Nederland ontstaat dementie jaarlijks bij ongeveer dertigduizend mensen en het totale aantal patiënten bedroeg in 2015 ongeveer tweehonderdzesduizend, van wie 71% vrouwen. De voortschrijding van dementie kan niet met medicatie worden afgeremd, hoogstens kunnen de symptomen van Alzheimer dementie worden verminderd. De patiënt raakt bij voortschrijden van de

dementie steeds verder gehandicapt en kan zich steeds minder in het dagelijkse leven zelfstandig handhaven. Ook het seksuele leven wordt door dat proces beïnvloed. Afhankelijk van welke hersengebieden betrokken zijn in het dementiële proces kunnen specifieke gedragsafwijkingen ontstaan, die zowel kunnen leiden tot verminderd initiatief als ontremming van gedrag, inclusief seksueel gedrag.^{23,24} Sommige onderzoeken suggereren dat vooral bij frontotemporale dementieën, meer dan bij Alzheimer, ontremming van seksueel gedrag kan optreden.²⁵ Bij de ziekte van Parkinson speelt dat sommige medicijnen (dopamine agonisten) tot een verhoogde impulsiviteit, gedragsproblemen en een toegenomen seksueel initiatief kunnen leiden.²⁶ Dit laatste kan tot een problematische interactie in intieme relaties leiden.

De afgrenzing tussen de verschillende dementiële ziektebeelden blijkt uit recent onderzoek veel minder scherp dan vroeger werd gedacht. Toch zijn er zekere karakteriseringingen mogelijk ook voor het seksueel gedrag in relatie tot dementie. Ruim de helft van de mannen met Alzheimer verliest zijn erectiecapaciteit en dat percentage ligt bij vasculaire dementie waarschijnlijk nog hoger. De grote meerderheid van de patiënten met Alzheimer, maar ook mensen met een frontotemporale dementie worden seksueel minder actief. Een minderheid wordt juist seksueel actiever en kan seksueel ontremd of impulsief gedrag vertonen. Mogelijke oorzaken voor veranderingen in seksueel gedrag zijn schade aan de regulerende centra in de cerebrale cortex, medicijngebruik en ook het gegeven dat men vergeten is dat men kort tevoren al seks had. Dergelijke veranderingen kunnen zowel bij mannen als bij vrouwen optreden, hoewel de uitingen bij mannen doorgaans agressiever zijn. Vooral als het gedrag gaat lijken op seksuele intimidatie kan het erg belastend zijn voor familie, medepatiënten of verzorgenden.

De effecten op de relatie met de partner zijn zeer divers en sterk afhankelijk van de wijze waarop de seksuele relatie zich in de loop van de jaren heeft ontwikkeld. Sommige stellen gaan lang door met seks en beleven dat als laatste goede vorm van contact. Bij anderen zal seks nu als ongewenst ervaren worden. Het kan uiterst frustrerend zijn als men bij seksueel contact niet meer als partner wordt herkend, maar ook afwijzing, desinteresse, verdriet en wrok maken deze levensfase voor patiënt en partner soms moeilijk. Extra pijnlijk kan het zijn als hulpverlening in het contact met de patiënt en diens partner het thema seksualiteit achterwege laat. In Nederland probeert o.a. de stichting Alzheimer Nederland te bevorderen dat open over seksualiteit wordt gesproken. Er ligt een opdracht voor opleidingen in de zorg en management van zorgorganisaties om personeel te helpen bij omgaan met vraagstukken rond seksualiteit in de zorg voor mensen met een dementie.²⁷⁻²⁹

9 Autismespectrumstoornissen

Autismespectrumstoornissen (ASS) betreft een groep ontwikkelingsstoornissen die zich kenmerkt door moeilijkheden op drie gebieden: de omgang met anderen, de communicatie en het vermogen zich in anderen te verplaatsen. Mensen met autisme nemen vaak communicatie letterlijk en de betekenis van non-verbale of impliciete boodschappen wordt vaak niet goed begrepen. Autistische kenmerken manifesteren zich al vóór het derde levensjaar, maar de diagnose wordt bij kinderen die niet opvallend problematisch functioneren meestal pas later in het leven gesteld. Het

komt volgens Amerikaanse gegevens voor bij ongeveer 1 op de 68 mensen, vaker bij mannen.³⁰ Van de mensen die voldoen aan de diagnose autistische stoornis scoort 2/3 lager dan gemiddeld wat betreft intelligentie.

Zowel hoger als lager sociaal en intellectueel functionerende mensen met een autismespectrumstoornis laten seksueel verlangen zien. Daarbij streven ze niet zelden seksuele relaties na en/of vertonen ze vormen van seksueel gedrag. Lang werd weinig wetenschappelijke belangstelling getoond voor seksualiteit bij mensen met autisme, waardoor er op dit gebied nog veel te onderzoeken is.³¹

Hellemans en collega's interviewden 24 goed functionerende mannelijke adolescenten en jongvolwassenen met autisme. Het merendeel van hen had ervaring met masturbatie. De meesten hebben interesse in seks en zoeken fysiek contact met anderen maar ervaren onvoldoende sociale vaardigheden om een seksuele relatie uit te bouwen.^{30,32}

Biseksuele oriëntatie komt voor bij 13%. Sommigen vertonen parafilieën, anderen een ritueel gebruik van specifieke objecten bij de masturbatie of een fascinatie voor sensorische prikkels die voor hen een seksuele connotatie hebben.³² Bij de groep die voldoende tot communicatie in staat is, is tijdens puberteit en adolescentie adequate seksuele voorlichting erg belangrijk, zowel vanuit het oogpunt van zelfrespect en kwaliteit van leven, als om schade en onaangepast seksueel gedrag in het openbaar te voorkomen.³³ Zowel voor ouders als voor hulpverleners blijkt het een uitdaging om tijdig in gesprek te gaan over seksualiteit. Dat geldt waarschijnlijk in het algemeen, maar zeker ook indien het iemand met een autismespectrumstoornis betreft.³⁰

10 Aandachtsdeficiëntie-hyperactiviteitsstoornis (ADHD)

Aandachtsdeficiëntie- en hyperactiviteitsstoornissen zijn ontwikkelingsstoornissen die zich kenmerken door aandachtsproblemen, impulsiviteit en hyperactiviteit. In geval aandachtsproblemen aanwezig zijn, maar hyperactiviteit niet duidelijk aanwezig is, wordt gesproken van het overwegend onoplettendheidstype, ook wel aandachtstekortstoornis (Attention Deficit Disorder) ADD genoemd. In vergelijking met hun leeftijdsgenoten hebben mensen met ADHD eerder hun eerste seksuele ervaring, en hebben twee keer zoveel seksuele partners gedurende hun leven.³⁴ Seksueel risicovol gedrag lijkt gerelateerd aan de mate van gedragsproblemen en verslavingsproblemen.³⁵

11 Borderline persoonlijkheidsstoornis en andere persoonlijkheidsstoornissen

Bij mensen met een borderline persoonlijkheidsstoornis (BPS) is sprake van een langer bestaand patroon van innerlijke ervaringen en gedragingen dat leidt tot lijdensdruk en/of problemen in het functioneren. Er is weinig onderzoek gedaan naar de relaties tussen grensoverschrijdend seksueel gedrag en seksueel misbruik in de jeugd en het ontstaan van persoonlijkheidsproblematiek.³⁶ De relatie tussen beide staat niet zondermeer vast. Veel sterker lijkt de relatie tussen o.a. affectieve verwaarlozing of fysieke mishandeling en het ontwikkelen van persoonlijkheidsproblematiek.³⁶ Wel kan persoonlijkheidsproblematiek zich (ook)

uiten in het intieme en seksuele leven. Hiermee in lijn is dan ook dat bij mensen die wegens seksueel gedrag een justitiële veroordeling hebben, relatief vaak persoonlijkheidsproblematiek wordt gezien, evenals angstgerelateerde en antisociale problemen.³⁷ Er is weinig systematisch onderzoek hiernaar gedaan. Het meeste onderzoek betreft de relatie tussen borderline persoonlijkheidsstoornissen (BPS) en seksuele problematiek. BPS komt voor bij ongeveer 3,5% van de volwassenen en daarbij gaat het voor 75 tot 80% om vrouwen. Bij vergelijking tussen jonge vrouwen met en zonder BPS meldt 50% van de BPS-groep een verleden met seksueel misbruik en fysieke mishandeling, terwijl 15% van de controlegroep dat aangeeft. Ook bij andere persoonlijkheidsproblemen zoals de schizotypische persoonlijkheidsstoornis, worden vergelijkbaar hoge cijfers gevonden van seksueel misbruik.^{38,39} In hoeverre er echter een oorzakelijk verband is tussen grensoverschrijdend seksueel gedrag of misbruik op de kindertijd en het optreden van persoonlijkheidsstoornissen, inclusief BPS, is niet duidelijk.^{36,40}

Centraal bij patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis staan problemen op het gebied van identiteit, impulscontrole, stemmingsregulatie, vermeende angst voor verlating en interactionele hypersensitiviteit. Mensen met een BPS hebben vaak op jongere leeftijd eerste seksuele ervaringen, hebben vaker kortdurende seksuele relaties en hebben gedurende hun leven vaak meer sekspartners dan mensen zonder BPS.⁴¹

BPS kan gepaard gaan met onder andere de volgende verschijnselen op het gebied van seksualiteit en relaties:

- » Impulsiviteit. Op seksueel vlak kan dit leiden tot promiscue gedrag, buitenechtelijke relaties en onveilig vrijen. Zo blijkt dat 46% van de vrouwen met BPS impulsief seksuele relaties aangaat met mannen die ze nauwelijks kennen.³⁸ Daarnaast wordt verslavingsgedrag gezien bij patiënten met hyperseksualiteit en seksverslaving, waarbij de nadruk ligt op lustbeleving en minder op intimiteit. De interactie tussen verslavingsgedrag en seksuele impulsiviteit vergroot de kans op risicovolle seksuele activiteiten o.a. ten aanzien van seksueel overdraagbare aandoeningen en ongewenste zwangerschappen;⁴²
- » Het seksualiseren van contacten en relaties komt vaak voor, ook in het behandelcontact. Dit geldt vooral voor patiënten die als kind misbruikt zijn;
- » Angst voor verlating wordt vaak gezien. Bij een aantal patiënten die erg jaloers of achterdochtig zijn kan dit zich uiten in het steeds controleren van de partner, controleren of die bijvoorbeeld niet vreemd gaat;
- » Seksuele vermijding wordt bij 61% van de patiënten gezien. Dit gaat vooral op voor patiënten die als kind seksueel zijn misbruikt en een seksuele aversie hebben ontwikkeld.

Er is onderzoek gedaan naar de seksuele oriëntatie van patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis. Uit deze onderzoeken blijkt dat bij mannelijke patiënten meer homoseksualiteit voorkomt (22%) dan in de algemene bevolking.³⁸ Bij vrouwen is er geen verschil in de seksuele voorkeur vergeleken bij mensen zonder BPS. Een opvallende bevinding is dat patiënten vaak onzeker zijn over hun seksuele identiteit. Zo kan de identiteit wisselen, bijvoorbeeld door er als vrouw een periode erg masculien uit te zien en daarna erg feminien, soms wisselen periodes met homoseksuele relaties en heteroseksuele relaties elkaar af. Een visie hierop is dat het hierbij mogelijk niet zozeer gaat over de seksuele identiteit, maar dat dit samenhangt met de algemene identiteitsproblematiek die bij veel mensen met een BPS speelt.

BPS-patiënten maken meer dan gemiddeld indruk in de seksuologische hulpverlening. Zij zijn vaak intens bezig met seksualiteit en relaties. Hun interpersoonlijke relaties zijn in het algemeen weinig stabiel, terwijl die juist erg belangrijk zijn voor hun zelfbeeld en stemming. Vanuit de sterke emotionele instabiliteit en het onvermogen om met kritiek om te gaan ontwikkelen zich in de hulpverlening snel lastige interacties in de therapeutische relaties (overdrachtsverschijnselen). Er is weinig onderzoek gedaan omtrent interventies die specifiek aansluiten op de seksuele problematiek bij mensen met een BPS.

12 Andere 'neuropsychiatrische beelden'

Enkele psychiatrische beelden hebben rechtstreeks te maken met het thema genitaliteit en seksualiteit. Koro (ook wel genitaal retractiesyndroom genoemd) is een beeld dat gekenmerkt wordt door de acute waan dat het genitaal krimpt en in het lichaam zal verdwijnen. Het beeld komt vooral voor bij mannen in Zuidoost-Azië, maar soms ook in het Westen na gebruik van marihuana.⁴³

Er is verder een vorm van depressie die steeds weer optreedt nadat de heftige roes van verliefdheid over is. De vrouwen die dit treft lijden aan een soort dwangmatige verliefdheid die als een soort antidepressivum lijkt te werken. Dit fenomeen wordt ook wel hysteroïde dysforie genoemd en wordt soms gezien als een vorm van atypische depressie.⁴⁴

Er is ook het beeld van de erotomanie (het syndroom van De Clérambault) waarbij de patiënt het waandenkbeeld heeft dat een ander verliefd op hem/haar is, meestal iemand met een hoge(re) maatschappelijke status. Vaak zoekt de persoon contact, wat ook kan leiden tot stalken. Als duidelijk is dat de liefde niet beantwoord wordt, kan dit leiden tot boosheid en zelfs wraakzucht, waarbij mannen vaker dan vrouwen geneigd zijn om naar hun ideeën te handelen. Hierdoor kunnen problemen met politie of justitie ontstaan, en is er overlap met de forensische psychiatrie.⁴⁵

Bij organisch cerebraal lijden kan er uitval ontstaan van een deel van structuren die nodig zijn voor het controleproces en de fijne afstemming. Dit kan tot uiting komen als 'psychiatrische problematiek'. Een voorbeeld hiervan is een gedragsstoornis die verstoring van de seksuele beheersing als gevolg heeft, bijvoorbeeld ten gevolge van een verminderde impulsregulatie. Onderliggende oorzaken kunnen o.a. een cerebraal vasculair accident (CVA), bij sommige vormen van temporale epilepsie, een frontale hersentumor en het syndroom van Gilles de la Tourette zijn.

Bij traumatisch hersenletsel van met name de temporaal kwabben kan het Klüver Bucy-syndroom ontstaan met de neiging om mensen aan te raken en lichaamsdelen of prullaria (zoals bijvoorbeeld planten) in de mond te stoppen, en met vergroving van het eetgedrag, agitatie en verstoorde seksuele impulsbeheersing.

Controle van de seksuele impulsen kan ook verstoord raken door metabole ontregeling (onder andere vitamine B12-gebrek) en intoxicatie door bepaalde medicijnen, alcohol of drugs.

13 Seksualiteit in psychiatrische/ psychotherapeutische dagbehandeling of klinieksetting

In de psychiatrie zijn mensen niet zelden langdurig opgenomen of wonen in beschermde woonvormen. Door factoren als gedragsstoornissen, ontremming, eenzaamheid of gewoon behoefte aan contact en het dicht op elkaar leven is de kans tamelijk groot dat seksuele handelingen en contacten plaatsvinden. De effecten daarvan wisselen van soms positief tot soms negatief. Het is dan ook merkwaardig dat in de literatuur het thema seksualiteit bij opgenomen patiënten weinig aandacht krijgt. Dit hoofdstuk gaat kort in op een aantal relevante thema's.

13.1 Attitude van de omgeving

Mensen met psychiatrische problemen worden door de omgeving vaak beschouwd als hetzij asexueel, hetzij hyperseksueel. In het eerste geval kan het thema seks genegeerd worden. In het tweede geval wordt het gedrag (al dan niet medicamenteus) vaak onderdrukt. Daarmee krijgt het seksuele functioneren evenmin de aandacht die het verdient. Mensen, en dus ook mensen met psychiatrische problemen, hebben echter seksuele behoeftes en behoefte aan intimiteit. Amerikaans onderzoek rapporteert seksuele contacten bij één derde tot driekwart van de psychiatrische patiënten.⁴⁶ Familieleden en zorgverleners hebben hier niet zelden moeite mee. In een Belgische enquête onder personeel van psychiatrische centra vroeg men naar het omgaan met seksualiteit van patiënten.⁴⁷ Driekwart van de ondervraagden was getuige van 'seksuele activiteiten' (en bij 52% hadden die nog in de voorafgaande vier weken plaatsgevonden). Men ziet vooral 'normale activiteiten' en beoordeelt de motieven daartoe als begrijpelijk. Toch reageren velen zeer huiverig op de vraag wat te doen bij seksueel contact tussen patiënten onderling. Het is belangrijk dat begeleidend en behandelend personeel goed zicht heeft op de eigen positie, het eigen seksuele functioneren en de eigen seksuele oriëntatie om op een gezonde manier om te kunnen gaan met de seksualiteit van hun patiënten.

13.2 Recht op seksualiteit

Tot de seksuele revolutie van de jaren zestig werden mannen en vrouwen in de psychiatrie gescheiden behandeld. Dat deed velen tekort. Inmiddels heeft verregaande integratie tussen de seksen plaatsgevonden zowel tijdens acute opnames als bij beschermd wonen.

Bij velen is het besef ontstaan dat ook mensen met psychiatrische problemen recht hebben op seksueel contact en seksueel genot. Een van de noodzakelijke condities hiervoor is het recht op privacy. De medespeler kan de partner zijn, een medebewoner of iemand uit de seksuele dienstverlening, gespecialiseerd in omgaan met mensen met een psychiatrische achtergrond. In een bepaalde setting betekent recht op seksualiteit ook recht op experimenteren met relaties en emoties.

13.3 Recht op bescherming

Opgenomen mensen met psychiatrische problemen zijn meer dan gemiddeld kwetsbaar. Bij hen is vóór het achttiende jaar 43% van de vrouwen en 21% van de mannen seksueel misbruikt.⁴⁸ Misbruik vergroot de kans op hernieuwd misbruik. Veel psychiatrische patiënten kunnen onvoldoende inschatten hoe betrouwbaar de ander is. Vooral bij gebruik van benzodiazepinen kan amnesie optreden (men

kan zich het gebeuren niet meer herinneren), waardoor geen correctie op dat gedrag kan plaatsvinden. Daarnaast krijgen mensen binnen de psychiatrie in hun dagelijkse leven veel meer dan gemiddeld te maken met agressie en heftige seksuele impulsen van anderen. Ook de eigen seksuele impulsen kunnen leiden tot seksueel gebruikt-worden, met het risico op schade (soa, zwangerschap) en schuld- en schaamtegevoelens achteraf. De risicogroepen bevinden zich waarschijnlijk vooral onder de vrouwen, onder de mensen met schizofrenie en onder de mensen in een manische fase. In de VS bleek dat twee derde tot driekwart van de psychiatrische patiënten onveilig vrijt.⁴⁶ Het merendeel van deze mensen had bovendien veel te weinig adequate voorlichting gehad.

Toen de sekse-segregatie na de seksuele revolutie uit de psychiatrische centra verdween kwamen met de positieve kanten van seksualiteit ook de gevaren. Die gevaren werden in de eerste jaren onvoldoende onderkend, maar de afgelopen jaren lieten nieuwe ontwikkelingen zien. Psychiatrische centra begonnen zelf aangifte te doen van seksueel wangedrag door opgenomen bewoners. Dat leidde bijvoorbeeld tot celstraf voor een verkrachtende patiënt. Ook is een psychiatrisch centrum verantwoordelijk gesteld voor door verkrachting opgelopen schade, met als argument dat het centrum onvoldoende maatregelen had getroffen om misbruik te voorkomen. Het psychiatrisch ziekenhuis is in feite zowel voor het slachtoffer als voor de dader verantwoordelijk en moet derhalve beide partijen beschermen tegen grensoverschrijding en ongewenste gevolgen van seksueel gedrag. Goede voorlichting over preventie van zwangerschap en soa is een van de aspecten van goede psychiatrische zorg.

13.4 Positieve effecten van seks

Een klein deel van de psychiatrische patiënten maakt in Nederland gebruik van de sociaal erotische dienstverlening, een soort escortbureau voor psychiatrische patiënten en psychosociaal kwetsbaren. De klinische ervaring daarmee geeft aan dat dit voor een deel van deze mannen positief is. Onderzoek naar het effect van sociaal erotische dienstverlening bij vrouwelijke patiënten is voorsnog niet gedaan. Zij werden rustiger, hadden minder medicatie nodig en vertoonden op de afdeling ook minder seksueel belastend gedrag, zoals openlijke masturbatie, lastigvallen van het personeel en onderlinge prostitutie. Een verondersteld bijkomend voordeel is het lagere risico op soa/hiv-overdracht. Seks heeft een veelheid aan 'helende' functies, waaronder agressieregulatie, angstreductie, troost, zelfwaardering en het tegengaan van een gevoel van eenzaamheid. Daarnaast kan seks onderdeel zijn van een positief ontwikkelingsproces met contact leggen of grenzen verkennen.

13.5 Negatieve effecten van seks

Seks kan gepaard gaan met de normale negatieve effecten als teleurstelling, liefdesverdriet en jaloezie. Sommige patiënten ervaren die gevoelens bijzonder intensief. De verantwoordelijke behandelaars dienen zich ook bewust te zijn van de kans op ongewenste zwangerschap, soa, ongewenste seks en seksueel misbruik. Problematisch kan het ook zijn als de seksuele behoefte leidt tot onrust voor de patiënt of tot grote last voor de omgeving. In de psychotherapeutische setting gaat het vooral om andere negatieve effecten. Het experimenteren met relaties en seks kan groei bevorderen, maar kan ook een stagnatie in de ontwikkeling met zich meebrengen waarbij seks een vorm wordt van *acting out* of van vermijding.

13.6 Misbruik in de hulpverlening

Niet alleen patiënten hebben seksuele gevoelens. Ook psychiaters, psychologen, therapeuten en verpleegkundigen kunnen verward, verliefd, opgewonden of jaloers worden van het seksuele of verleidend gedrag van hun patiënten. Er zijn hulpverleners die vallen op kwetsbaar, onderdanig of seksueel wervend gedrag. Aan de andere kant raken sommige patiënten erotisch geprikkeld door de macht die een behandelaar over hen heeft, zijn sommigen door hun seksuele misbruikervaring echte *people pleasers* geworden en gedragen anderen zich vanuit hun psychose of borderline persoonlijkheid sterk verleidend. Dat samen kan leiden tot seksuele grensoverschrijdingen. Ongeveer 12% van de mannelijke en 3% van de vrouwelijke hulpverleners heeft seksueel contact gehad met een patiënt of cliënt.⁴⁹ De gevolgen daarvan zijn voor de patiënt bijna altijd desastreus. Voldoende 'rijping' wat betreft de eigen seksualiteit bij hulpverleners is een belangrijke eigenschap die zowel in opleidingsverband als in instellingsverband aandacht verdient. Ook hier heeft de instelling de verantwoordelijkheid om beide partijen te beschermen. Dat geldt ook voor de andere vorm van seksuele grensoverschrijding in de psychiatrie waarbij personeel lastig gevallen en/of misbruikt wordt door patiënten met een verstoorde seksuele impulsbeheersing. Door bestuurders van ziekenhuizen en instellingen kan grensoverschrijdend seksueel gedrag door het personeel deels worden voorkomen door dit actief en preventief bespreekbaar te maken. Hulpverleners die de verleiding ervaren dienen het als professioneel te ervaren actief hulp in te roepen via bijvoorbeeld intervisie en intercollegiale consultatie.

14 Conclusies en uitdagingen

Mensen met angststoornissen, depressies, bipolaire stoornissen en psychosen ervaren vaak problemen in het seksueel functioneren, onder andere door de sociale gevolgen van de problematiek en ongewenste bijwerkingen van sommige geneesmiddelen (zie het artikel Psychofarmaca en Seksualiteit in de volgende uitgave van GGZet Wetenschappelijk).

Aandacht voor seksualiteit bij mensen met psychiatrische stoornissen dient actief te worden gegeven vanuit de hulpverlening. Actief uitvragen van seksuele problemen geeft de opstap naar goede hulpverlening. Wat betreft mogelijke seksuele bijwerkingen van geneesmiddelen dreigt een verminderde therapietrouw en terugkeer van de symptomen of van de ziekte. Zo is de kans op hernieuwd optreden van de depressie of psychose in het eerste jaar na voortijdig afbreken van de medicatie 25 tot 70% groter. Kennis van seksuele farmacologie biedt veel mogelijkheden voor een betere hulpverlening.

Veel hulpverleners, zoals psychiaters, neurologen en huisartsen vinden het moeilijk om met hun patiënten over seks te praten. Hier ligt een voortdurende uitdaging, met name in opleidingen. Het is erg belangrijk dat seksuele geneeskunde (sexual medicine) in de opleidingen voldoende aan bod komt. Het bespreekbaar maken van medische, emotionele, relationele en sociale aspecten van de gevolgen van psychiatrische problemen is een noodzakelijke opstap naar betere hulpverlening. Een blijvende uitdaging is het omgaan met seksualiteit in de niet-ambulante setting. Het is van belang dat begeleiding, behandelteams, bewoners en andere betrokkenen open discussies aangaan en onderhouden en daarmee afspraken maken om de

risico's van seksueel contact zoveel mogelijk te vermijden maar ook juist ruimte te geven voor de positieve effecten van seksualiteit.

Het zal niet verwonderen dat tot besluit een oproep voor meer onderzoek wordt gedaan, waarbij meer onderzoek naar psychologische, sociale, medische en farmacologische aspecten van seksualiteit bij mensen met psychiatrische problemen een belangrijke bijdrage kan leveren aan het verbeteren van de kwaliteit van leven voor grote groepen mensen, waarbij ook aandacht dient te zijn voor sekse-specifieke aspecten.

Dankwoord

Met dank aan drs. Marion Bakker (psychiater, Lentis te Groningen) en dr. Liesbeth Visser (arts, psychiater in opleiding, Lentis te Groningen) voor het kritisch lezen van eerdere versies van deze tekst.

Literatuur

- Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord* 1999 Dec;56(2-3):201-208.
- Bonierbale M, Lancon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003;19(2):114-124.
- Bancroft J, Janssen E, Strong D, Carnes L, Vukadinovic Z, Long JS. The relation between mood and sexuality in heterosexual men. *Arch Sex Behav* 2003 Jun;32(3):217-230.
- Bancroft J, Janssen E, Strong D, Vukadinovic Z. The relation between mood and sexuality in gay men. *Arch Sex Behav* 2003 Jun;32(3):231-242.
- Johnson JM, Nachtigall LB, Stern TA. The effect of testosterone levels on mood in men: a review. *Psychosomatics* 2013 Nov-Dec;54(6):509-514.
- Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, Stika CS, Thurston RC, Clark CT, et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *Am J Psychiatry* 2015 Mar 1;172(3):227-236.
- Gallup GG, Jr, Burch RL, Platek SM. Does semen have antidepressant properties? *Arch Sex Behav* 2002 Jun;31(3):289-293.
- Segraves RT. Psychiatric illness and sexual function. *Int J Impot Res* 1998 May;10 Suppl 2:S131-3; discussion S138-40.
- Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 6:33-37.
- de Boer MK, Castelein S, Wiersma D, Schoevers RA, Knegtering H. The facts about sexual (Dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. *Schizophr Bull* 2015 May;41(3):674-686.
- Marques TR, Smith S, Bonaccorso S, Gaughran F, Kolliakou A, Dazzan P, et al. Sexual dysfunction in people with prodromal or first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2012 Aug;201:131-136.

- 12 Pandor A, Kaltenthaler E, Higgins A, Lorimer K, Smith S, Wylie K, et al. Sexual health risk reduction interventions for people with severe mental illness: a systematic review. *BMC Public Health* 2015 Feb 12;15:138-015-1448-4.
- 13 Figueira I, Possidente E, Marques C, Hayes K. Sexual dysfunction: a neglected complication of panic disorder and social phobia. *Arch Sex Behav* 2001 Aug;30(4):369-377.
- 14 Aksaray G, Yelken B, Kaptanoglu C, Oflu S, Ozaltin M. Sexuality in women with obsessive compulsive disorder. *J Sex Marital Ther* 2001 May-Jun;27(3):273-277.
- 15 Tran JK, Duncel G, Teng EJ. Sexual dysfunction in veterans with post-traumatic stress disorder. *J Sex Med* 2015 Apr;12(4):847-855.
- 16 Cosgrove DJ, Gordon Z, Bernie JE, Hami S, Montoya D, Stein MB, et al. Sexual dysfunction in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Urology* 2002 Nov;60(5):881-884.
- 17 Ullman SE, Relyea M, Peter-Hagene L, Vasquez AL. Trauma histories, substance use coping, PTSD, and problem substance use among sexual assault victims. *Addict Behav* 2013 Jun;38(6):2219-2223.
- 18 Castellini G, Lelli L, Lo Sauro C, Fioravanti G, Vignozzi L, Maggi M, et al. Anorectic and bulimic patients suffer from relevant sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2012 Oct;9(10):2590-2599.
- 19 Gonidakis F, Kravvariti V, Varsou E. Sexual function of women suffering from anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Sex Marital Ther* 2015;41(4):368-378.
- 20 Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas* 2012 Mar;71(3):248-256.
- 21 Carlat DJ, Camargo CA, Jr, Herzog DB. Eating disorders in males: a report on 135 patients. *Am J Psychiatry* 1997 Aug;154(8):1127-1132.
- 22 Morgan JF, Lacey JH, Reid F. Anorexia nervosa: changes in sexuality during weight restoration. *Psychosom Med* 1999 Jul-Aug;61(4):541-545.
- 23 Bardell A, Lau T, Fedoroff JP. Inappropriate sexual behavior in a geriatric population. *Int Psychogeriatr* 2011 Sep;23(7):1182-1188.
- 24 Guay DR. Inappropriate sexual behaviors in cognitively impaired older individuals. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008 Dec;6(5):269-288.
- 25 Mendez MF, Shapira JS. Hypersexual behavior in frontotemporal dementia: a comparison with early-onset Alzheimer's disease. *Arch Sex Behav* 2013 Apr;42(3):501-509.
- 26 Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* 2014 Dec;174(12):1930-1933.
- 27 Joller P, Gupta N, Seitz DP, Frank C, Gibson M, Gill SS. Approach to inappropriate sexual behaviour in people with dementia. *Can Fam Physician* 2013 Mar;59(3):255-260.
- 28 Mahieu L, Anckaert L, Gastmans C. Intimacy and Sexuality in Institutionalized Dementia Care: Clinical-Ethical Considerations. *Health Care Anal* 2014 Oct 1.
- 29 Tucker I. Management of inappropriate sexual behaviors in dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr* 2010 Aug;22(5):683-692.
- 30 Holmes LG, Himle MB, Sewell KK, Carbone PS, Strassberg DS, Murphy NA. Addressing sexuality in youth with autism spectrum disorders: current pediatric practices and barriers. *J Dev Behav Pediatr* 2014 Apr;35(3):172-178.
- 31 Byers ES, Nichols S, Voyer SD, Reilly G. Sexual well-being of a community sample

- of high-functioning adults on the autism spectrum who have been in a romantic relationship. *Autism* 2013 Jul;17(4):418-433.
- 32 Hellemans H, Colson K, Verbraeken C, Vermeiren R, Deboutte D. Sexual behavior in high-functioning male adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2007 Feb;37(2):260-269.
- 33 Holmes LG, Himle MB. Brief report: parent-child sexuality communication and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2014 Nov;44(11):2964-2970.
- 34 Rokeach A, Wiener J. The Romantic Relationships of Adolescents With ADHD. *J Atten Disord* 2014 Jun 27.
- 35 Sarver DE, McCart MR, Sheidow AJ, Letourneau EJ. ADHD and risky sexual behavior in adolescents: conduct problems and substance use as mediators of risk. *J Child Psychol Psychiatry* 2014 Dec;55(12):1345-1353.
- 36 Cohen LJ, Tanis T, Bhattacharjee R, Nesci C, Halmi W, Galynker I. Are there differential relationships between different types of childhood maltreatment and different types of adult personality pathology? *Psychiatry Res* 2014 Jan 30;215(1):192-201.
- 37 Leue A, Borchard B, Hoyer J. Mental disorders in a forensic sample of sexual offenders. *Eur Psychiatry* 2004 May;19(3):123-130.
- 38 Neeleman AJ. The relevance of sexuality in the treatment of borderline personality disorder. *Tijdschr Psychiatr* 2007;49(4):233-240.
- 39 Sansone RA, Sansone LA. Sexual behavior in borderline personality: a review. *Innov Clin Neurosci* 2011 Feb;8(2):14-18.
- 40 Zhang T, Chow A, Wang L, Dai Y, Xiao Z. Role of childhood traumatic experience in personality disorders in China. *Compr Psychiatry* 2012 Aug;53(6):829-836.
- 41 Strohl WR. Antibody discovery: sourcing of monoclonal antibody variable domains. *Curr Drug Discov Technol* 2014 Mar;11(1):3-19.
- 42 Sansone RA, Wiederman MW. Borderline personality symptomatology, casual sexual relationships, and promiscuity. *Psychiatry (Edgmont)* 2009 Mar;6(3):36-40.
- 43 Mattelaer JJ, Jilek W. Koro--the psychological disappearance of the penis. *J Sex Med* 2007 Sep;4(5):1509-1515.
- 44 Thase ME. New directions in the treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 2006 Dec;67(12):e18.
- 45 Vrieze E, Pieters G. De Clerambault syndrome. A case report and a review of the literature on the difference between primary and secondary erotomania. *Tijdschr Psychiatr* 2007;49(11):845-849.
- 46 Cook JA.
Sexuality and people with psychiatric disabilities. *Sex Disabil* 2000(18):195-206.
- 47 Jacobs VW. Seksualiteit van opgenomen psychiatrische patiënten: een enquête bij het personeel. *Tijdschr Psychiatr* 1998(40):615-622.
- 48 Nicolai NJ. Sexueel misbruik en psychiatrische stoornissen. *MGv* 1990(12):908-923.
- 49 Pope KS, Sonne JL, Holroyd J. De seksuele gevoelens van de psychotherapeut hanteren in plaats van ontkennen. Lisse: Swets & Zeitlinger; 1996.

Morele verantwoordelijkheid in TBS

Een onderzoek naar de opvattingen van TBS-patiënten

Esther Lammers

Samenvatting

De rechter oordeelt dat iemand niet (geheel) verantwoordelijk is voor zijn daden waarna hem TBS wordt opgelegd. In de behandeling wordt vervolgens van hem verwacht dat hij zijn verantwoordelijkheid neemt voor het delict. Dat lijkt tegenstrijdig. Wat is verantwoordelijkheid nou eigenlijk, en wanneer ben je verantwoordelijk? Het rechtssysteem en de behandelpraktijk lijken hier verschillende opvattingen in te hebben. Nu is dat niet erg, maar het is wel belangrijk om van elkaar te weten dat je iets anders bedoelt met hetzelfde woord. Want als je dit niet weet, communiceer je langs elkaar heen.

Omdat verantwoordelijkheid een rol speelt in de behandeling van TBS-patiënten, is in dit onderzoek in kaart gebracht hoe een groep patiënten (N=9) over verantwoordelijkheid denkt. Aan de hand van een aantal casussen uit de filosofie is hen gevraagd wie zij vinden dat in de betreffende situatie verantwoordelijk is. In dit artikel zal eerst de theoretische achtergrond van deze casussen besproken worden, waarna de onderzoeksopzet en de resultaten worden weergegeven. Vervolgens worden de resultaten geïnterpreteerd waarna een terugkoppeling naar de praktijk wordt gemaakt en de opvattingen van de patiënten worden vergeleken met de definitie van verantwoordelijkheid die in het risicotaxatie-instrument de HKT-R gebruikt wordt. Uiteindelijk wordt geconcludeerd dat de patiënten vrijwel unaniem aansluiten bij een filosofische visie die waarschijnlijk niet zo veel afwijkt van hoe jij en ik over verantwoordelijkheid denken.

Inleiding

Terbeschikkingstelling, ofwel TBS, is een maatregel die door de rechter kan worden opgelegd aan 'degene aan wie een strafbaar feit wegens de gebrekkige ontwikkeling of ziekelijke stoornis van zijn geestvermogens niet kan worden toegerekend' en die 'gevaarlijk is voor zichzelf, voor anderen, of voor de algemene veiligheid van personen of goederen' (art. 37 lid 1 Wetboek van Strafrecht, hierna: Sr.). Het delict kan deze persoon dus niet (geheel) worden toegerekend, hij is ontoerekeningsvatbaar.

Na de uitspraak van de rechter komen patiënten met TBS terecht in een omgeving met beperkte vrijheden en beperkte mogelijkheden voor het nemen van morele beslissingen. Vaak eerst in een gevangenis en vervolgens in een forensisch psychiatrisch centrum. Ze verblijven in een gesloten instelling en veel beslissingen worden voor hen genomen. Een onderdeel van de behandeling en risicotaxatie in TBS is ontwikkeling van verantwoordelijkheidsbesef voor het delict.

Hoewel de rechter bepaald heeft dat de patiënten niet (geheel) verantwoordelijk zijn voor het delict, is het in de behandeling vervolgens wel belangrijk dat patiënten hun verantwoordelijkheid voor het delict nemen. In de HKT-R, het risicotaxatie-instrument dat gebruikt wordt om een inschatting van het recidiverisico te maken, is bijvoorbeeld een item 'verantwoordelijkheid voor het delict' opgenomen.

Verantwoordelijkheid wordt in het proces van veroordeling tot behandeling op verschillende manieren geïnterpreteerd. Doordat verantwoordelijkheid een rol speelt in de behandeling en risico-inschatting, heeft het ook effect op het verloop van de resocialisatie van de patiënt. Het is dan ook belangrijk om te weten welke concepties patiënten van verantwoordelijkheid hebben, zodat hier in de behandeling en risicotaxatie aandacht voor is. Door verschillende opvattingen over verantwoordelijkheid kan miscommunicatie ontstaan, wat de behandeling niet ten goede komt. De hoofdvraag van dit onderzoek is dan ook: Welke concepties hebben TBS-patiënten van verantwoordelijkheid?

Een in de filosofie breed geaccepteerde opvatting over verantwoordelijkheid is dat iemand verantwoordelijk is als hij 'vrij handelt' (McKenna & Widerker, 2003). Over wat vrij handelen betekent en wanneer iemand vrij handelt is daarentegen veel onenigheid. Een belangrijk punt in deze discussie is 'The principle of alternative possibilities (PAP)', verdedigd door onder andere Widerker (2003) en Kane (2003). Dit principe houdt in dat iemand alleen verantwoordelijk is voor een handeling als hij de mogelijkheid heeft om anders te handelen. Frankfurt (1969) stelt dat PAP onjuist is en komt met een alternatieve kijk op vrije wil en verantwoordelijkheid. Volgens Susan Wolf (1988) is deze visie echter incompleet en zijn nog enkele aanpassingen nodig.

The 'principle of alternative possibilities'

Volgens het Principle of Alternative Possibilities is het, om verantwoordelijk te zijn voor je handelen, van belang dat je een mogelijkheid hebt om anders te handelen, of op z'n minst de handeling kon voorkomen. Als je kunt kiezen tussen verschillende mogelijke handelingen ben je verantwoordelijk voor wat je doet. Iemand die geen andere mogelijkheden heeft is volgens PAP dus niet verantwoordelijk voor wat hij doet.

PAP is een visie op verantwoordelijkheid die dichtbij onze intuïties staat (McKenna & Widerker, 2003) en bovendien aansluit bij het denken over vrij handelen en verantwoordelijkheid in onze maatschappij. 'Ik kon niet anders' is een bekend excuus dat op het eerste gezicht een acceptabele reden lijkt om iemand niet schuldig te achten (Copp, 1997). Het hebben van een keuze voor verschillende mogelijkheden lijkt dan ook een belangrijke vereiste om verantwoordelijk te kunnen zijn. En als iemand die keuze niet heeft, zijn we geneigd hem of haar als niet of minder schuldig te beoordelen (Copp, 1997). PAP is dan ook een sterk uitgangspunt dat moeilijk te betwisten lijkt.

Harry Frankfurt

Een belangrijke tegenstander van de opvatting dat een mogelijkheid om anders te handelen een vereiste voor morele verantwoordelijkheid is, is Harry Frankfurt. Hoewel PAP op het eerste gezicht een plausibele opvatting lijkt, laat Frankfurt met voorbeelden zien waarom hij vindt dat een mogelijkheid om anders te handelen niet vereist is om moreel verantwoordelijk te zijn.

'Jones decides for reasons of his own to do something, then someone threatens him with a very harsh penalty (so harsh that any reasonable person would submit to the threat) unless he does precisely that, and Jones does it.' (Frankfurt, 1988. p.3)

Ondanks dat Jones in de betreffende situatie niet anders kon handelen is hij volgens Frankfurt wel verantwoordelijk. Het feit dat hij niet anders kon heeft geen effect gehad op het verloop van de situatie. Jones heeft namelijk zelf, ongeacht de dwang, besloten om op deze manier te handelen. Jones' handelen is geheel gebaseerd op wat hij zelf wil en staat los van de omstandigheden en de vraag of hij wel of niet anders kon.

Als verantwoordelijkheid niet afhangt van iemands mogelijkheid om anders te handelen rijst de vraag wanneer iemand volgens Frankfurt dan wel verantwoordelijk is. Hij antwoordt hierop met een theorie die ook wel een 'Deep Self View' wordt genoemd (Wolf, 1988). De vraag of iemand zich identificeert met zijn tweede orde verlangens bepaalt volgens Frankfurt of iemand verantwoordelijk is voor zijn handelen (Frankfurt, 1969). Mensen onderscheiden zich volgens hem van dieren, doordat ze niet puur op basis van hun reflexen en verlangens (eerste orde) handelen maar doordat ze de mogelijkheid hebben om deze verlangens te evalueren en te overwegen of ze hier wel of niet naar willen handelen (tweede orde) (Frankfurt, 1971). Een voorbeeld van een eerste orde verlangen kan zijn dat iemand een diefstal wil plegen, omdat hij heel graag een nieuwe telefoon wil. Iemand die op basis van dit eerste orde verlangen kan handelen, en dus doet wat hij wil, kan vrij handelen. Naast eerste orde verlangens zijn er dus ook tweede orde verlangens. Tweede orde verlangens zijn een evaluatie van de eerste orde verlangens, en zijn een overweging van de vraag of iemand de eerste orde verlangens wel wil hebben. Je zou kunnen zeggen dat dit verlangens naar verlangens zijn. In het geval van bovenstaand voorbeeld van het stelen van een telefoon kan deze persoon overwegen dat hij inderdaad het verlangen wil hebben om een diefstal te plegen (eerste orde), maar kan hij ook vinden dat hij dit niet wil verlangen (eerste en tweede orde niet in overeenstemming). Eerste orde verlangens zijn dus impulsieve verlangens om een bepaalde handeling uit te voeren, meestal gericht op directe behoeftebevrediging. Bij tweede orde verlangens overweegt iemand of hij wil dat de eerste orde verlangens zijn verlangens zijn.

Mensen zijn volgens Frankfurt (1975) moreel verantwoordelijk als zij zich identificeren met hun tweede orde verlangens. Dat iemand zich met zijn verlangens identificeert betekent dat iemand achter deze verlangens staat en accepteert dat de verlangens bij hem als persoon horen. Het is dus niet vrij kunnen handelen maar identificatie met tweede orde verlangens die iemand verantwoordelijk maken. Het feit dat iemand wel of niet vrij kan handelen heeft geen effect op iemands identificatie met zijn tweede orde verlangens en dus ook niet op iemands verantwoordelijkheid.

Susan Wolf

De 'Deep Self view' is volgens Susan Wolf (1988) in sommige opzichten een zeer aantrekkelijke theorie, maar heeft een aantal belangrijke beperkingen. Een voordeel van de Deep Self view is dat hij aansluit bij de intuïties die wij over verantwoordelijkheid hebben. De Deep Self view verklaart waarom wij sommige mensen wel en anderen niet als verantwoordelijk beschouwen. Aan de andere kant

ontstaat bij deze visie de vraag: als de Deep Self iemand verantwoordelijk maakt, wat is dan de Deep Self? Wie of wat voert deze hogere reflecties van onze verlangens uit? Wolf (1988) stelt dat de Deep Self view hier verzuimt een duidelijke voorwaarde voor verantwoordelijkheid te geven. Aan de hand van de volgende casus over JoJo laat ze dit probleem en een mogelijke oplossing zien;

'JoJo is the favorite son of Jo the First, an evil, and sadistic dictator of a small undeveloped country. Because of his father's special feelings for the boy, JoJo is given a special education and is allowed to accompany his father and observe his daily routine. In the light of this treatment, it is not surprising that little JoJo takes his father as a role model and develops values very much like Dad's. As an adult he does many of the same sorts of things his father did, including sending people to prison or to death or to torture chambers on the basis of whim. He is not *coerced* to do these things, he acts according to his own desires. Moreover, these are desires he wholly *wants* to have. When he steps back and asks 'Do I really want to be this sort of person?' His answer is resoundingly 'Yes' for this way of life expresses a crazy sort of power that is part of his deepest ideal. (Wolf, 1988. p.53-54)

Vanuit het perspectief van de Deep Self view is duidelijk dat JoJo verantwoordelijk is voor wat hij doet. Zijn handelingen zijn immers niet alleen zijn primaire, eerste orde, verlangens, maar het zijn ook de verlangens die hij wil hebben. Volgens Wolf (1988) is dit standpunt echter discutabel. Gezien de invloed van zijn opvoeding op zijn gedrag (en op de reflectie van zijn verlangens en gedrag) is het volgens haar maar de vraag of JoJo verantwoordelijk is voor wat hij doet. JoJo heeft echter net zo veel, of weinig, invloed op zijn ontwikkeling en reflectie als ieder ander. Als dit een rol speelt bij de verantwoordelijkheid voor het handelen, en we vinden dat JoJo daardoor niet verantwoordelijk is, dan betekent dit dat niemand verantwoordelijk is.

De Deep Self view schiet hier tekort om een distictie te maken tussen 'normale mensen' en 'JoJo'. Volgens Wolf (1988) is het echter toch aannemelijk om JoJo als niet verantwoordelijk te beschouwen. Hoewel de Deep Self view een aantal belangrijke 'vrijheden' voor verantwoordelijkheid voorstelt, lijkt er nog een ander soort vrijheid nodig om het probleem dat JoJo laat zien op te lossen. Identificatie met ons gedrag en onze verlangens is vereist, maar niet voldoende voor verantwoordelijkheid. Hoewel we hier zelf (ook) geen invloed op hebben is 'geestelijke gezondheid' volgens Wolf toch vereist om verantwoordelijk te zijn. Onze Deep Self moet 'gezond' zijn. Deze 'Sane Deep Self view' biedt een oplossing voor het probleem dat de gewone Deep Self view had; het verbindt namelijk een voorwaarde voor verantwoordelijkheid aan het deel van onze reflecties dat door externe factoren wordt beïnvloed. Met deze toevoeging kan de Deep Self view wel verklaren waarom JoJo niet verantwoordelijk zou zijn voor zijn handelen en wat hem anders maakt dan 'normale mensen'; zijn 'Deep Self' is gestoord.

Wolf (1988) laat met de casus van JoJo zien dat er nuances zijn aan te brengen aan Frankfurts theorie. De casus is echter twijfelachtig in het aantonen van het belang van 'psychische gezondheid' voor verantwoordelijkheid. Faraci en Shoemaker (2010) laten in hun onderzoek bijvoorbeeld zien dat Amerikaanse studenten vinden dat JoJo wél verantwoordelijk is voor wat hij doet. Bovendien mag JoJo een slechte opvoeding hebben gehad, dit maakt hem nog niet per se psychisch gestoord. En als hij dan wel enige stoornis zou vertonen, is het nog de vraag of dit hem helemaal

ontslaat van verantwoordelijkheid. Een '(In)Sane Deep Self' lijkt een permanente 'staat'. Hoewel er zeker situaties en stoornissen zijn waarbij dit te beargumenteren is, is het te kort door de bocht om te stellen dat dit altijd zo is. Voor mensen met een psychotische stoornis is bijvoorbeeld te beargumenteren waarom zij tijdens een psychose niet verantwoordelijk zijn voor hun handelen. Maar op de momenten dat zij niet psychotisch zijn, zijn ze dan ook niet verantwoordelijk? Ze hebben wel een stoornis, maar die lijkt op dat moment geen effect te hebben op hun functioneren. Hetzelfde geldt voor stoornissen als autisme of persoonlijkheidsproblematiek. Wolf geeft bovendien geen duidelijke definitie van wanneer iemand nu wel of niet 'gestoord genoeg' is om niet verantwoordelijk te zijn.

Onderzoek in FPC Dr. S. van Mesdag

Opzet

Het 'Principle of Alternative Possibilities', Frankfurts theorie en Susan Wolf's aanvulling hierop vormen een belangrijk onderdeel van het filosofische debat over morele verantwoordelijkheid. Zowel Frankfurt als Wolf maken gebruik van heldere voorbeelden om hun theorie te ondersteunen. Deze voorbeelden zijn niet alleen een goed middel om een standpunt duidelijk te maken, maar ook erg geschikt om te onderzoeken of anderen dit standpunt delen. Om de opvattingen over verantwoordelijkheid van patiënten in FPC Dr. S. van Mesdag (verderop 'de Mesdag' genoemd) in kaart te brengen is gebruik gemaakt van de voorbeelden die Frankfurt en Wolf gebruiken om hun theorie uit te leggen. Hoewel er de nodige aanmerkingen zijn op de 'JoJo casus' van Susan Wolf is deze wel geschikt om in kaart te brengen hoe mensen denken over verantwoordelijkheid en welke factoren daarin een rol spelen. Door de patiënten te vragen wat zij van de casussen vinden en wie daarin volgens hen verantwoordelijk is wordt duidelijk of hun visie overeenkomt met de theorie van Widerker (PAP), Frankfurt, Wolf of misschien totaal iets anders. Nadat de visie van patiënten in kaart is gebracht zal deze vergeleken worden met de definitie van verantwoordelijkheid zoals die in de HKT-R staat. Zoals hierboven beschreven speelt dit risicotaxatie-instrument een belangrijke rol in de behandeling van patiënten. 'Verantwoordelijkheid voor het delict' is één van de items die gescoord moet worden voor een inschatting van het recidiverisico. Het is dan ook interessant om te zien of de definitie in de behandeling overeenkomt met de opvattingen van patiënten.

Tijdens de voorbereiding van het onderzoek bleek een 'introductie-casus' om de patiënten met een voor hen bekende casus kennis te laten maken met het onderwerp en het onderzoek zinvol. Er is dan ook voor gekozen om een derde casus toe te voegen met een situatie die voor veel patiënten erg herkenbaar is. In deze casus heeft de patiënt een bordje met 'niet storen' op zijn deur hangen en geeft de sociotherapie daarom een telefoontje niet door. De vraag wiens schuld het is dat het telefoontje niet door komt geeft algemene informatie over hoe patiënten over verantwoordelijkheid denken. De drie casussen zijn bij wijze van een pilotstudie voorgelegd aan een groepje patiënten van een afdeling in de Mesdag waarna slechts enkele kleine aanpassingen in de formulering zijn gedaan. Na deze aanpassingen zijn de volgende casussen in het daadwerkelijke onderzoek gebruikt:

Casus 1: Bordje 'niet storen'

Klaas heeft een bordje met 'niet storen' voor zijn kamerdeur hangen. De sociotherapie krijgt een belangrijk telefoontje voor hem maar geeft dit, omdat het bordje voor de deur hangt, niet direct aan Klaas door.

Is het de schuld van de sociotherapie dat het telefoontje niet direct aan Klaas wordt doorgegeven?

Is het de schuld van Klaas dat hij het telefoontje niet direct gekregen heeft?

Casus 2: Washok

Henk heeft een afspraak, maar hij is nog bezig met de was. Hij wil liever eerst de was afmaken voor hij naar zijn afspraak gaat dus hij besluit in het washok te blijven. Bert heeft de deur van het washok op slot gedaan, zodat Henk er niet uit kan.

Is het de schuld van Henk dat hij te laat komt voor zijn afspraak (omdat hij besluit dat hij liever de was afmaakt dan op tijd komt)?

Is het de schuld van Bert dat Henk te laat komt voor zijn afspraak (omdat hij de deur dicht doet waardoor Henk niet anders kan)?

Casus 3: Dictator

Jannes is de favoriete zoon van Jan, een vreselijke, gemene dictator van een klein land. Omdat Jannes zijn favoriete zoon is, krijgt hij speciale les en mag hij meelopen met zijn vader om van hem te leren. Door deze behandeling ziet Jannes zijn vader als voorbeeld en leert hij dezelfde normen en waarden als zijn vader. Als volwassene doet Jannes veel van dezelfde daden als zijn vader. Onder andere zomaar mensen gevangen nemen, doden of martelen. Hij wordt niet gedwongen tot deze handelingen en doet wat hij zelf wil en belangrijk vindt.

Is het Jannes' schuld dat hij vreselijke daden pleegt?

Is het de schuld van zijn vader Jan dat Jannes vreselijke daden pleegt?

Methode

Participanten

Voor het onderzoek zijn 25 TBS-patiënten uit FPC Dr. S. van Mesdag benaderd. Negen daarvan hebben, naast de pilot op de afdeling, ook daadwerkelijk aan het onderzoek deelgenomen. In de Mesdag zijn vier verschillende zorgprogramma's, namelijk; Psychotische kwetsbaarheid, Persoonlijkheidsstoornissen, Seksueel grensoverschrijdend gedrag en Autisme spectrum stoornissen. In eerste instantie zijn uit elke zorgprogrammagroep vier patiënten benaderd om mee te doen. Op basis van 'Instrument voor Forensische Behandeling Evaluatie (IFBE)-item 3 (gelijk aan HKT-R-item K10) 'verantwoordelijkheid voor het delict' zijn de twee patiënten met de laagste score en twee patiënten met de hoogste score op dit item binnen elk zorgprogramma geselecteerd. De selectie heeft op basis van de meest recente scores van de patiënten plaatsgevonden. Helaas bleek een groot deel van deze patiënten niet mee te willen doen of niet in staat te zijn om mee te werken. Vervolgens zijn de volgende patiënten op de lijst met IFBE-3 scores benaderd.

Om verschillende redenen is het niet gelukt om van elke behandelgroep vier patiënten te interviewen. Met name de psychotisch kwetsbare en autistische doelgroep bleken voor dit onderzoek lastig te bereiken. Psychotisch kwetsbare patiënten met hogere IFBE-scores werken aan hun re-integratie, wat hen veel energie kost. Omdat deze patiënten niet genoeg draagkracht bleken te hebben of snel overvraagd raken, heeft uit deze doelgroep uiteindelijk slechts één patiënt meegedaan aan het onderzoek. Bij laag scorende psychotisch kwetsbare patiënten bleek vaak sprake van een actieve psychose. Hoewel een enkeling wel mee wilde werken aan het onderzoek bleek het voor hem erg moeilijk om de vragen te beantwoorden.

Ook bij autistische patiënten was sprake van onvoldoende draagkracht, patiënten die niet wilden meewerken en een patiënt die niet met vrouwen wilde praten. Uit deze groep heeft uiteindelijk één patiënt met een hoge IFBE-3 score meegedaan. Patiënten uit de zorgprogrammagroepen seksueel grensoverschrijdend gedrag en persoonlijkheidsstoornissen bleken beter in staat mee te werken aan het onderzoek. Hoewel ook hier de patiënten met een lagere IFBE-3 score moeilijker te bereiken waren, hebben uit beide doelgroepen één laag scorende en twee hoog scorende patiënten meegedaan. Uiteindelijk hebben in totaal negen patiënten aan het onderzoek meegedaan waarvan twee patiënten met een psychotische kwetsbaarheid, één met een autisme spectrum stoornis, drie patiënten met een persoonlijkheidsstoornis en drie patiënten uit het zorgprogramma seksueel grensoverschrijdend gedrag.

Onderzoek

Het onderzoek bestond uit semi-gestructureerde interviews aan de hand van open vragen en casussen. De casussen werden na de pilot enigszins aangepast en voorgelegd aan de patiënten. De interviews vonden plaats op de afdeling of kamer van de patiënt. De patiënten is om toestemming voor deelname aan en opname van het gesprek gevraagd. Enkele patiënten gaven toestemming voor opname, anderen niet. In dit laatste geval zijn de antwoorden op papier opgeschreven.

Resultaten

Uit de antwoorden op de vraag wat verantwoordelijkheid is blijken patiënten twee verschillende definities, of een combinatie van beide, te hanteren. De eerste definitie focust op wat het inhoudt om moreel verantwoordelijk te handelen: ‘Moreel juist handelen, doen wat goed is.’ ‘Verantwoord met dingen omgaan. Met spullen, werk, omgeving, alles. Je moet geen delicten plegen, als je aan het koken bent geen ijs op hete olie gooien en als je €50,- hebt geen €52,- uitgeven, dat soort dingen’. De tweede definitie focust meer op hoe je omgaat met je eigen handelen: ‘Staan voor wat je doet. De consequenties van je gedrag aanvaarden.’ ‘Als je gekke dingen doet, dat je weet dat het je eigen schuld is. Als je door rood fietst, en je krijgt een boete, dan is het jouw schuld.’ ‘Zorgen dat je niet in de schulden komt. Afspraken nakomen, goed voor je familie en vrienden zorgen en klaarstaan. Verantwoordelijkheid nemen voor wat je doet. Als je een raam ingooit of een auto aanrijdt moet je daarvoor staan. Openheid geven en eerlijk zijn. Naar je kinderen toe.’ Morele verantwoordelijkheid zegt hierin niets over hoe je zou moeten handelen, maar als je op een bepaalde manier handelt of een bepaalde keuze maakt, hoe je hier dan mee om zou moeten gaan. In dit geval betekent het dat je aanspreekbaar bent

op je keuzes en gedrag. Wat het woord ‘verantwoordelijkheid’ eigenlijk al zegt, dat je verantwoording af kunt leggen voor wat je doet of gedaan hebt. Alle participanten zijn het er unaniem over eens dat verantwoordelijkheid belangrijk is. Verschillende argumenten werden hiervoor genoemd: Het is nodig om veiligheid te kunnen garanderen en samen te kunnen leven. Je verantwoordelijkheid nemen heeft ook met fatsoen en normen en waarden te maken. Als mensen niet verantwoordelijk zijn geeft dat een soort vrijbrief om alles maar te kunnen doen. En tot slot, verantwoordelijkheid is belangrijk voor wie je bent.

Casus 1. In de eerste casus vonden zes patiënten dat Klaas en de sociotherapie beide verantwoordelijk zijn voor het niet doorgelopen telefoontje. Drie patiënten vonden dat het alleen de schuld van Klaas was. De meningen over de verantwoordelijkheid van de sociotherapie zijn enigszins verdeeld. Alle participanten zijn er desondanks unaniem van overtuigd dat Klaas verantwoordelijk is in deze situatie.

Figuur 1
Overzicht antwoorden patiënten; Wie is verantwoordelijk in casus 1?

	Klaas	Sociotherapie	Beide	Anders
Aantal patiënten	3	0	6	0

De participanten uit het onderzoek hadden verschillende argumenten voor de verantwoordelijkheid van Klaas. Een argument dat enkele malen terug kwam was ‘Klaas wil niet gestoord worden, dat is wat hij zelf wil’. Als Klaas iets echt wil en daar naar handelt, in dit geval door het bordje op te hangen, dan is Klaas daar verantwoordelijk voor. Klaas heeft met het ophangen van het bordje bovendien duidelijk de intentie om met rust gelaten te worden. Zo zei bijvoorbeeld één van de patiënten: ‘Klaas hangt zelf dat bordje neer, als hij toch telefoontjes wil ontvangen moet hij dat niet doen’. Als Klaas de bedoeling had om even rust te nemen maar wel bereikbaar wil zijn voor bijvoorbeeld telefoontjes kan hij dat beter aangeven. ‘Klaas kan er ook bij zetten of zeggen ‘behalve bij.’ en ‘Klaas moet beter communiceren’. Klaas heeft er voor gekozen om dit niet te doen. Zijn intenties en keuzes voor zijn manier van handelen en communiceren maken hem verantwoordelijk. Sommige patiënten vinden dat de sociotherapie, vanwege Klaas’ manier van communiceren, niet verantwoordelijk is in deze situatie. Klaas had kunnen zeggen of op het bordje kunnen zetten ‘behalve bij’, dit heeft hij niet gedaan. De sociotherapie anticipeert op het bordje van Klaas, omdat hij aangeeft dit te willen. Stel dat ze dit niet doen en Klaas, ondanks het bordje, storen, dan wordt hij misschien boos en krijgen ze misschien een klap. Het is volgens deze patiënten dan ook verstandig dat de sociotherapie hem niet stoort als hij dat niet wil. Andere patiënten vinden dat de sociotherapie Klaas wel op de hoogte had moeten stellen van het telefoontje. ‘In noodgevallen moet de sociotherapie wel ingrijpen’. Sommige patiënten zeiden dat ‘de sociotherapie is opgeleid en de ervaring heeft om patiënten in te kunnen schatten, dat is hun werk en dat moeten ze goed doen’. Het is, los van het telefoontje, de verantwoordelijkheid van de sociotherapie om hun

werk zorgvuldig te doen. Ze moeten een goede overweging van de situatie maken. Bovendien moeten ze over de betekenis van een dergelijk bordje met de patiënt in gesprek gaan. Daar zijn ze voor opgeleid. Patiënten zijn daarnaast afhankelijk van de sociotherapie. Dat de sociotherapie zorgvuldig is in hun werk is voor patiënten dan ook ontzettend belangrijk.

Casus 2. In casus twee vonden op één na alle patiënten dat de schuld bij Henk (die besloot te laat te komen) lag. Eén patiënt vond ook dat Bert verantwoordelijk was. Een andere patiënt was door een actieve psychose niet in staat een antwoord te geven op de vraag.

Figuur 2
Overzicht antwoorden patiënten: Wie is verantwoordelijk in casus 2?

	Henk	Bert	Beide	Anders
Aantal patiënten	7	0	1	1

Het belangrijkste argument voor de verantwoordelijkheid van Henk in deze situatie is volgens de patiënten dat hij zelf de keuze heeft gemaakt om in het washok te blijven. Hij maakt een afweging en kiest ervoor om op deze manier te handelen. Henk weet dat hij te laat gaat komen, maar vindt het blijkbaar belangrijker om zijn was af te maken en besluit daarom dit eerst te doen. Dat Henk zelf deze keuze maakt op basis van zijn eigen afweging en motivatie maakt dat hij verantwoordelijk is voor het feit dat hij te laat komt. De meeste patiënten vinden bovendien dat Henk beter had moeten plannen en zijn afspraken hoort na te komen. Hij gaat in deze situatie niet goed om met zijn verantwoordelijkheid en dat is hem te verwijten. Een andere patiënt stelt dat de afweging en de keuze van Henk wel begrijpelijk zijn in deze situatie. ‘Ik snap wel dat Henk er voor kiest om op zijn was te letten. Ik doe dat ook altijd heel erg want ik ben Feyenoord fan en ik moet goed op mijn shirtjes letten, je weet nooit wat bijvoorbeeld Ajax fans er mee gaan doen. Misschien doen ze er chloor op ofzo.’ Het is in deze situatie belangrijk om goed op je spullen te passen. Het is vervelend dat Henk daardoor te laat komt, en dat is zijn eigen verantwoordelijkheid, maar het is niet per se slecht. Eén patiënt vindt dat Bert ook verantwoordelijkheid draagt in deze situatie omdat hij niet zomaar een deur dicht moet doen. Hij moet eerst kijken of er niet nog iemand binnen is. De andere patiënten stellen dat Bert niet verantwoordelijk is. Het is hooguit wat vervelend of dom van hem dat hij de deur dicht doet, maar het is niet zijn schuld dat Henk te laat komt. Henk heeft de keuze al gemaakt waardoor het gedrag van Bert geen invloed heeft op de situatie. Ook als Bert de deur niet dicht had gedaan was Henk te laat gekomen. Berts handelen speelt dus geen rol in het te laat komen van Henk, waardoor hij hier niet verantwoordelijk is.

Casus 3. Vier patiënten vinden dat in de derde casus de schuld bij zoon Jannes ligt, één patiënt vindt dat het de schuld van Jan is, twee patiënten vinden zowel vader als zoon verantwoordelijk en één patiënt vindt de verantwoordelijkheid in deze casus afhankelijk van de situatie. Een andere patiënt bleek door een psychose niet in staat om de vraag te beantwoorden.

Figuur 3
Overzicht antwoorden patiënten: Wie is verantwoordelijk in casus 3?

	Jannes (JoJo)	Jan (Jo)	Beide	Anders
Aantal patiënten	4	1	2	1

Hoewel de meningen bij deze casus meer verdeeld zijn dan bij de anderen, zijn de meeste patiënten het er over eens dat Jannes verantwoordelijk is voor wat hij doet. Ook al vinden sommigen dat zijn vader ook verantwoordelijk is, dit betekent niet dat Jannes dat niet is. Ook hier is een belangrijk en veelvoorkomend argument dat Jannes zijn eigen keuze maakt op basis van zijn eigen overweging. ‘Zoon kan om zich heen kijken en het anders doen, dat is geen leuke keuze, maar ook voor je beslissingen bij vervelende keuzes ben je verantwoordelijk’. Een belangrijk gegeven is volgens de meeste patiënten het feit dat Jannes volwassen is. ‘Je bent als volwassene verantwoordelijk voor je eigen handelen en keuzes’. Bij kinderen ligt dat anders. ‘Een kind volgt zijn vader’, ‘Papa is een voorbeeld, en die kleine neemt het over.’ Kinderen zijn niet (altijd) verantwoordelijk voor wat ze doen mede doordat ze niet (altijd) in staat zijn om hun eigen onafhankelijke keuzes te maken en te reflecteren op het gedrag van hun ouders. Volwassenen kunnen dit wel, als je ouder wordt ben je in staat om kritisch te kijken naar je eigen gedrag en het gedrag van je ouders. ‘Op een gegeven moment word je volwassen en maak je zelf je keuzes. Dan is het ook een keuze om klakkeloos je vader te volgen’. De vraag die in deze casus een rol speelt is de vraag of Jannes ‘beter wist’. Was hij op de hoogte van alternatieve handelwijzen, wist hij dat het ook anders kon? Sommige mensen vinden dit gegeven doorslaggevend voor de verantwoordelijkheid van Jannes. Als hij geen kans gehad heeft om te zien dat er andere mogelijkheden zijn, dan is hij niet verantwoordelijk. De meeste patiënten zijn het hier niet helemaal mee eens, zij stellen dat zelfs als Jannes niet beter wist, hij beter had moeten of kunnen weten. ‘Zoon had kunnen weten/zien/bedenken dat het niet goed is wat hij doet’. Eén patiënt nuanceerde deze visie door te zeggen dat het wel erg lastig is als Jannes geen enkele mogelijkheid heeft om te zien dat er andere opties zijn. Hij stelt dan ook dat de toekenning van verantwoordelijkheid in deze casus van de situatie afhankelijk is. Enkele andere patiënten vinden echter dat ook als er bijvoorbeeld geen andere voorbeelden in de omgeving zijn, Jannes toch verantwoordelijk is. Hij kan zelf nadenken over hoe hij wil handelen, los van de voorbeelden om hem heen. Als hij besluit dat hij wil handelen zoals hij gedaan heeft, is hij daar verantwoordelijk voor. Toch vinden veel patiënten dat vader óók verantwoordelijk is. Hij heeft ervoor gekozen om zijn zoon deze dingen te leren en is daarmee medeverantwoordelijk. ‘Hij had zijn zoon hiervoor moeten behoeden’. Vader had zijn zoon ook zelf de keuze kunnen laten wat de beste manier van regeren voor hem is. Eén patiënt vindt dat vader volledig verantwoordelijk is voor het gedrag van zijn zoon. ‘Zoon weet niet beter en ziet waarschijnlijk niet dat het ook anders kan’. Opvoeding speelt zo’n belangrijke rol dat het erg lastig is om je daar van los te maken. De meeste patiënten vinden dus dat Jannes zelf verantwoordelijk is voor zijn daden, al dan niet samen met zijn vader. De patiënten die vonden dat beiden verantwoordelijk zijn stelden dat de verantwoordelijkheid van vader niet maakt dat de zoon niet verantwoordelijk is, hooguit (iets) minder dan hij had kunnen zijn.

Het belangrijkste argument waarom Jannes tóch, ondanks zijn opvoeding, zelf verantwoordelijk is, is dat je als volwassene na kunt (en zou moeten) denken over je handelen en je eigen afwegingen maakt. Als je ervoor kiest om dit niet te doen en je vader klakkeloos te volgen, is dat ook een keuze. En hoewel het misschien een vervelende keuze is om je vader te volgen of je tegen hem af te zetten, maakt dat je niet minder verantwoordelijk.

Interpretatie en Implicaties

De resultaten van dit onderzoek geven informatie over hoe de deelnemende patiënten over verantwoordelijkheid denken en wat zij van de voorgelegde filosofische casussen vinden. Maar wat betekenen deze gegevens?

De visie van de patiënten op wanneer iemand verantwoordelijk is, komt op verschillende vlakken overeen met de opvattingen van Harry Frankfurt. Dit blijkt niet alleen uit de reacties op Frankfurts eigen 'Black & Jones-casus' (casus 2) maar ook vooral bij de 'Mesdag-casus' (casus 1). Eén van de argumenten waarom Klaas in casus 1 verantwoordelijk is, is volgens de patiënten; 'Klaas wil niet gestoord worden, dat is wat hij zelf wil'. Deze denkwijze is bijna exact gelijk aan Frankfurts opvatting over verantwoordelijkheid. Frankfurts idee is dat iemand verantwoordelijk is als hij controle heeft over eerste en tweede orde verlangens (als iemand niet alleen iets wil, maar ook wil dat hij dat wil). Het argument van de patiënten komt overeen met Frankfurts Deep Self; 'Klaas wil niet gestoord worden' (eerste orde) en 'dat wil hij zelf' (tweede orde), het is zijn echte zelf die dit wil.

De reacties van de patiënten op de tweede casus, Frankfurts Black & Jones, zijn eveneens in lijn met Frankfurts opvattingen over wanneer iemand verantwoordelijk is, en wanneer niet. Precies zoals Frankfurt wil laten zien met zijn casus vinden de patiënten ook dat het niet 'de mogelijkheid om anders te handelen' is die iemand wel of niet verantwoordelijk maakt, maar het feit dat iemand een keuze maakt op basis van zijn eigen argumenten en daarmee handelt zoals hij zelf wil. Patiënten benadrukken dat Henk (Jones in Frankfurts casus) in deze casus een afweging maakt en er zelf voor kiest om iets te doen. Berts (of Blacks) handelen doet er volgens hen helemaal niet toe. Het feit dat Bert zorgt dat er geen andere mogelijkheid is speelt geen rol in het verloop van de situatie. Als hij dit immers niet gedaan had was de situatie op basis van Henks, of Jones', handelen op exact dezelfde wijze verlopen. Ook de reacties op de laatste casus zijn verenigbaar met Frankfurts theorie. Volgens de meeste patiënten handelt Jannes omdat hij zo wil handelen. Hij maakt een afweging op basis van zijn eigen overwegingen. Het feit dat hij op deze manier is opgevoed betekent niet dat hij niet verantwoordelijk is voor wat hij doet. Patiënten stellen dat het Jannes' eigen wil en beslissing is om zijn vader klakkeloos na te doen. Hij is in staat om na te denken en hoewel hij misschien niet beter weet kan hij wel om zich heen kijken of zelf bedenken wat hij wil. Ook hier gaat het volgens hen dus om wat iemand wil en belangrijk vindt. Jannes heeft nagedacht of had na kunnen denken over wat hij doet, wat aansluit bij Frankfurts tweede orde evaluaties van de wil.

Meerdere malen geven de patiënten aan dat ze verantwoordelijkheid belangrijk vinden omdat het een manier is om jezelf te zijn en jezelf te uiten. Doordat je verantwoordelijk bent voor de dingen die je doet en de keuzes die je maakt, zijn die

handelingen echt van jou. Ook deze opvatting over verantwoordelijkheid en het belang voor iemands persoonlijkheid past bij de ideeën van Frankfurt. In Frankfurts Deep Self View zijn verantwoordelijkheid, vrije wil en iemands persoonlijkheid ook onlosmakelijk met elkaar verbonden. Handelen op basis van iemands vrije wil is een uiting van iemands 'real self'.

Faraci en Shoemaker (2010) hebben in hun onderzoek de casus van Susan Wolf aan Amerikaanse studenten voorgelegd. De standpunten en argumenten van de TBS-patiënten uit dit onderzoek komen vrijwel volledig overeen met die van de Amerikaanse studenten uit het onderzoek van Faraci en Shoemaker (2010). Hoewel deze doelgroepen op veel variabelen erg verschillend zijn is hun morele oordeel in deze casus gelijk. De meeste standpunten, overwegingen en intuïties uit deze onderzoeken zullen voor veel mensen herkenbaar zijn. In tegenstelling tot wat wel eens gedacht wordt blijken de morele opvattingen en argumenten van de TBS-patiënten in dit onderzoek dus niet bizar of afwijkend te zijn. Zij denken niet anders over morele verantwoordelijkheid dan de meeste mensen.

Implicaties Forensisch Psychiatrische praktijk

Zoals in de inleiding al besproken is, speelt verantwoordelijkheid een belangrijke, soms paradoxale, rol in het proces van delict, veroordeling en behandeling. Dat de rol van verantwoordelijkheid in dit proces verschilt, is geen probleem; het is echter wel belangrijk dat voor iedereen duidelijk is wat er op deze verschillende momenten met morele verantwoordelijkheid bedoeld wordt. Om miscommunicatie te voorkomen kwam vanuit de Mesdag dan ook de vraag om de ideeën die patiënten over verantwoordelijkheid hebben in kaart te brengen.

Bij de selectie van participanten voor het onderzoek kwam de HKT-R al kort aan bod. De HKT-R is een instrument dat in de Mesdag gebruikt wordt om het recidiverisico van patiënten in te schatten. In de beschrijving van het item K10 'delictverantwoordelijkheid' van de HKT-R staat geen definitie van verantwoordelijkheid of een specifieke omschrijving van wat iemand verantwoordelijk maakt. Wel worden een aantal 'excuses' beschreven die volgens het item niet ontslaan van verantwoordelijkheid. Op basis van deze 'onterechte excuses' is toch iets te zeggen over de theorie over verantwoordelijkheid waar de HKT-R van uitgaat.

'Omstandigheden die de patiënt kan aanvoeren om geen verantwoordelijkheid te nemen, zijn bijvoorbeeld drugs- of alcoholgebruik ('Ik had zoveel gedronken dat ik niet meer wist wat ik deed'), het feit dat het delict eventueel met meerdere mensen werd gepleegd of het benadrukken van het aandeel van het slachtoffer in de totstandkoming van het delict.' (Spreen, Brand, Ter Horst & Bogaerts, 2013, item K10)

Het excuus 'Ik had zoveel gedronken dat ik niet meer wist wat ik deed' is gebaseerd op the 'principle of alternative possibilities': 'ik kon niet anders, want ik was onder invloed van alcohol'. Het is duidelijk dat dit volgens de HKT-R geen reden is om niet verantwoordelijk te zijn, waarmee de HKT-R dus niet aansluit bij PAP. Ook het verschuilen achter omstandigheden of andere personen wordt in de

itemomschrijving benoemd als een voorbeeld van ‘lage delictverantwoordelijkheid.’ Dit is vergelijkbaar met de JoJo-casus waarin de vraag is of zijn vader en opvoeding ervoor zorgen dat JoJo minder verantwoordelijk is. De HKT-R vindt dus van niet. Beide theorieën passen binnen het ‘excuus’ dat volgens de HKT-R niet gewenst is en sluiten verder niet aan bij de beschrijving van het item in de HKT-R-handleiding (Spreen, Brand, Ter Horst & Bogaerts, 2013).

Frankfurts theorie past wél bij de item-omschrijving in de handleiding. De HKT-R scoort op een spectrum van nul tot vier waarbij nul een lage mate van verantwoordelijkheid en vier een hoge verantwoordelijkheid impliceert. Dit kan vergeleken worden met de mate van identificatie, met als doel van de behandeling om de identificatie met het eigen gedrag te verhogen. De in de HKT-R beschreven excuses die voor een lage score zorgen zouden dan ook geïnterpreteerd kunnen worden als ‘zich niet identificeren met de handeling’. Verantwoordelijkheid volgens de HKT-R is het aanvaarden van het gedrag en erkennen van verantwoordelijkheid hiervoor. Het niet bagatelliseren maar erkennen van verantwoordelijkheid uit de HKT-R komt ook terug in Frankfurts idee over verantwoordelijkheid. Het gedrag is niet iets wat iemand zomaar overkomt, maar iets wat hij erkent.

Zowel patiënten als de HKT-R gaan dus uit van een visie op verantwoordelijkheid die overeen komt met de ideeën van Frankfurt en niet met Widerker of Wolf. Het is voor de Mesdag een geruststellende gedachte dat de opvattingen van patiënten over verantwoordelijkheid niet afwijken van de manier waarop dit gemeten wordt in de behandeling.

Hoewel deze uitkomsten positief zijn voor de praktijk, heeft het onderzoek enkele beperkingen. Ten eerste was de focus van dit onderzoek op de algemene opvattingen van patiënten over verantwoordelijkheid, niet de verantwoordelijkheid van de patiënt zelf in een specifieke situatie. De reacties op de in dit onderzoek gebruikte casussen kunnen anders zijn dan reacties op een casus die over henzelf gaat. Het kan dus zijn dat de opvattingen van patiënten over bijvoorbeeld verantwoordelijkheid voor hun delict af kunnen wijken van de opvattingen die zij over verantwoordelijkheid in het algemeen hebben.

Ten tweede bestond dit onderzoek uit een kleine steekproef, waardoor generalisatie lastig is. Het bleek niet mogelijk om een grote groep patiënten te bereiken voor dit onderzoek. Hoewel een grote en diverse steekproef is benaderd was de uiteindelijke respons erg laag. Sommige patiënten waren, om verschillende redenen, niet in staat om mee te werken, anderen wilden dit niet. Ondanks deze beperkingen is toch geprobeerd om een zo goed mogelijke afspiegeling van de TBS-populatie te onderzoeken.

Tot slot is in dit onderzoek niet onderzocht wat de opvattingen van behandelaren en onderzoekers over verantwoordelijkheid zijn. Aangezien zij degenen zijn die de HKT-R scoren en dus de definitie toepassen kan het zijn dat er in de praktijk wél verschillen zijn tussen de HKT-R-score en de opvatting van patiënten. Hoewel de HKT-R richtlijnen geeft voor wat met ‘verantwoordelijkheid voor het delict’ bedoeld wordt, kan het zijn dat behandelaren hun eigen interpretatie gebruiken. Deze interpretatie van verantwoordelijkheid kan afwijken van hoe de patiënten denken. Het kan dan bijvoorbeeld voorkomen dat een patiënt bepaald gedrag probeert te verbeteren terwijl de behandelaar bij het scoren van dit item ergens anders op let. Hierdoor sluiten de behandeling en risicotaxatie niet aan bij de inspanningen van de patiënt wat de re-integratie kan vertragen.

Referentielijst

- Copp, D. (1997). Defending the Principle of Alternate Possibilities: Blameworthiness & Moral Responsibility. *Noûs*, 31(4), 441-456.
- Faraci, D. & Shoemaker, D. (2010). Insanity, Deep Selves, and Moral Responsibility: The Case of JoJo. *Review of Philosophy and Psychology*. 1(3), 319-332.
- Frankfurt, H. G. (1969). Alternate Possibilities and Moral Responsibility. *Journal of Philosophy*, 66. 829-839.
- Frankfurt, H. G. (1971). Freedom of the Will and the Concept of a Person. *Journal of Philosophy*. 68(1). 5-20.
- Frankfurt, H. G. (1975). Three Concepts of Free Action: Part 2. *Proceedings of the Aristotelian Society*, 49. 95-124
- Frankfurt, H. G. (1988) *The importance of what we care about*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Kane, R. (2003). Responsibility, Indeterminism and Frankfurt-style Cases: A Reply to Mele and Robb. In Widerker, D. & McKenna, M (eds.), *Moral Responsibility and Alternative Possibilities* (pp. 91-106). Aldershot, England: Ashgate Publishing Limited.
- McKenna, M. & Widerker, D. (2003). Introduction. In Widerker, D. & McKenna, M. (eds.), *Moral Responsibility and Alternative Possibilities* (pp. 1-13). Aldershot, England: Ashgate Publishing Limited.
- Spreen, M., Brand, E., Ter Horst, P. & Bogaerts, S. (2013). *Handleiding en Methodologische Verantwoording HKT-R, Historische, Klinische en Toekomstige – Revisie*. Groningen: FPC. Dr. S. van Mesdag.
- Widerker, D. (2003). Blameworthiness and Frankfurt’s Argument Against the Principle of Alternative Possibilities. In Widerker, D. & McKenna, M. (eds.), *Moral Responsibility and Alternative Possibilities* (pp 53-74).
- Wolf, S. (1988). Sanity and the Metaphysics of Responsibility. In Schoeman, F. (ed.) *Responsibility, Character and the Emotions: New Essays in Moral Psychology*. [Elektronische versie]. Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Wolf

Bijlage 1:

HKT-R item K10: Verantwoordelijkheid voor het delict (Spreen, Brand, Ter Horst & Bogaerts, 2013)

K10 Verantwoordelijkheid voor het delict

Deze indicator heeft betrekking op de mate waarin de patiënt de door hem gepleegde delicten aanvaardt en hier verantwoordelijkheid voor erkent. Het ontkennen van verantwoordelijkheid kan onderdeel zijn van een meer algemeen ontkennende en bagatelliserende attitude, maar kan ook alleen betrekking hebben op de door hem gepleegde delicten. Omstandigheden die de patiënt kan aanvoeren om geen verantwoordelijkheid te nemen, zijn bijvoorbeeld drugs- of alcoholgebruik (‘Ik had zoveel gedronken dat ik niet meer wist wat ik deed’), het feit dat het delict eventueel met meerdere mensen werd gepleegd of het benadrukken van het aandeel

van het slachtoffer in de totstandkoming van het delict. Ook het bagatelliseren van de ernst van het delict en de gevolgen hiervan voor de slachtoffers of nabestaanden dient meegenomen te worden bij het beoordelen van deze indicator. Het nemen van verantwoordelijkheid voor het delict is meestal onderdeel van de delictscenarioprocedures die aan het begin van de behandeling centraal staan. In latere fases van de behandeling is de verantwoordelijkheid voor het delict vaak geen centraal onderwerp van gesprek meer. In dat geval dient u de laatst gerapporteerde informatie te beoordelen.

N.B.: In tbs-verlofaanvragen wordt expliciet gevraagd naar informatie met betrekking tot deze indicator.

Vragen ter ondersteuning voor het bepalen van de mate van genomen verantwoordelijkheid voor het delict zijn onder andere:

- » Wat zegt de patiënt over het door hem gepleegde delict (dit is erg/niet erg/nooit gebeurd)?
- » Wat gebeurde er volgens de patiënt zelf en in hoeverre correspondeert de door de patiënt beschreven gang van zaken met de beschrijving in de gerechtelijke stukken uit het dossier?
- » Wat zegt de patiënt over de ernst en de gevolgen voor de slachtoffers of nabestaanden?
- » Schreef de patiënt een brief of probeerde hij op een andere wijze persoonlijk contact te zoeken met de slachtoffers of nabestaanden?
- » Heeft de patiënt spijt betuigd van de door hem gepleegde delicten?

De afgelopen twaalf maanden:

- 0 – Erkende de patiënt het door hem gepleegde delict en nam hij verantwoordelijkheid hiervoor.
- 1 – Erkende de patiënt het door hem gepleegde delict en nam hij grotendeels verantwoordelijkheid hiervoor.
- 2 – Nam de patiënt ten dele verantwoordelijkheid voor het door hem gepleegde delict; hij verschool zich echter gedeeltelijk achter mededaders of omstandigheden.
- 3 – Toonde de patiënt zich oppervlakkig of afstandelijk ten opzichte van het door hem gepleegde delict, bagatelliseerde hij de gevolgen hiervan of had hij een ontkennende houding.
- 4 – Ontkende de patiënt

Invloed van benzodiazepines, zolpidem en zopiclon op de slaap¹

Marike Lancel en Julie Karsten

Samenvatting

Insomnie is de meest voorkomende categorie slaapstoornissen. Gezien de negatieve invloed van een slaapttekort op het functioneren overdag en de kwaliteit van leven, is het belangrijk chronische insomnie te diagnosticeren en te behandelen. In de klinische praktijk worden hiervoor vaak hypnotica voorgeschreven. Dit artikel geeft een overzicht van de effecten van hypnotica - benzodiazepines, zolpidem en zopiclon - op de slaap. Al deze hypnotica kunnen, afhankelijk van de halfwaardetijd en dosis, het inslapen en/of doorslapen verbeteren. Nadelig is echter dat ze leiden tot gewenning, afhankelijkheid en rebound insomnie. Over het algemeen treden tolerantie, afhankelijkheid en rebound verschijnselen minder snel op bij langer werkende benzodiazepines en zolpidem en zopiclon. Bij langwerkende benzodiazepines en zopiclon moet echter rekening worden gehouden met hangover effecten die het functioneren overdag ernstig kunnen hinderen. Met het oog op de nadelige gevolgen wordt geadviseerd hypnotica in zo laag mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke tijdsperiode of intermitterend voor te schrijven.

Inleiding

Eén op tien volwassenen - vooral vrouwen en ouderen - heeft last van ernstige insomnie.¹⁻³ Insomnie is een categorie slaapstoornissen die volgens de *International Classification of Sleep Disorders-2* gekenmerkt wordt door klachten over slapeloosheid die minstens drie keer per week en al langer dan een maand optreden. De slaapklachten betreffen problemen met het inslapen, doorslapen, te vroeg wakker worden en/of een gestoorde slaapkwaliteit. Daarnaast hebben de slaapproblemen negatieve effecten op het functioneren overdag, zoals het optreden van slaperigheid, neerslachtigheid en cognitieve tekorten. Insomnie kan primair zijn, maar kan ondermeer ook veroorzaakt worden door medische en psychiatrische aandoeningen of het gevolg zijn van het gebruik of misbruik van geneesmiddelen, bijvoorbeeld SSRI's en bètablokkers, en genotsmiddelen, zoals alcohol. Vaak heeft insomnie een chronisch beloop. Longitudinale studies wijzen er op dat in ongeveer 50% van de gevallen insomnie een jaar of langer aanhoudt.⁴ Mede door de chroniciteit heeft insomnie grote gevolgen: zo leidt het bijvoorbeeld tot een aanzienlijke verhoging van de kans op ongelukken op de werkvloer⁵ en in het verkeer.⁶ Ook hangt insomnie samen met een lagere werkproductiviteit^{7,8} en kwaliteit van leven.⁹ Mensen met ernstige insomnie gaan gemiddeld 50% vaker naar de huisarts dan mensen zonder slaapproblemen.¹⁰ Tenslotte is insomnie een risicofactor voor de ontwikkeling van bepaalde psychiatrische stoornissen, zoals

¹ Eerder gepubliceerd in *Psyfar* jaargang 9 nummer 3 september 2014, blz 10-16.

stemmingsstoornissen¹¹, en somatische ziekten, bijvoorbeeld hart- en vaatziekten.¹² Gezien de impact van insomnie op levenskwaliteit en de samenhang met somatische en psychiatrische aandoeningen is een effectieve behandeling van groot klinisch belang. Hoewel non-farmacologische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie, werkzaam zijn gebleken¹³⁻¹⁵, wordt insomnie vaak farmacologisch behandeld.¹⁶ De praktijk wijst uit dat hierbij meestal gebruik wordt gemaakt van hypnotica: benzodiazepines en de zogenaamde 'Z-drugs' zolpidem en zopiclon.¹⁷ Uit de voorschrijfgegevens van het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg uit 2009 blijkt dat 59% van de patiënten voor het eerst gediagnosticeerd met een slaapprobleem benzodiazepines werden voorgeschreven.¹⁸

Hoewel hypnotica de slaap kunnen bevorderen, hebben ze tevens een aantal nadelen. Zij interacteren met andere middelen, zoals alcohol, kunnen de volgende dag het functioneren verslechteren ('hangover' effecten), leiden tot gewenning en afhankelijkheid en kunnen na het stoppen van de medicatie rebound insomnie veroorzaken, dat wil zeggen dat de slaapproblemen tijdelijk erger zijn dan vóór hypnotica gebruik.¹⁹ Daarom is het advies hypnotica slechts voor korte duur of intermitterend te gebruiken. Wanneer de arts toch kiest voor een behandeling met hypnotica is het daarom van belang het slaadmiddel en de dosering af te stemmen op de specifieke slaapproblemen van de individuele patiënt en de noodzaak om bepaalde bijwerkingen te voorkomen.

In dit artikel wordt de invloed van benzodiazepines en de Z-drugs op de slaap belicht. De benzodiazepines zijn ingedeeld op basis van halfwaardetijd (zie tabel 1), per categorie is er één middel ter illustratie uitgelicht, namelijk brotizolam als voorbeeld van een benzodiazepine met korte halfwaardetijd (≤ 6 uur), temazepam met intermediaire halfwaardetijd en flunitrazepam met een lange halfwaardetijd

Tabel 1:

Benzodiazepines geïndiceerd voor slaapproblemen, zolpidem en zopiclon

Hypnoticum	Tmax in uren	T _{1/2} in uren	Dagdosering volwassenen (ouderen)
Korte halfwaardetijd (≤ 6 uur)			
brotizolam (Lendormin)	1 - 2	3 - 9	0,25 mg (0,125 mg)
midazolam (Dormicum)	0,5 - 1,5	2,1 - 3,5	7,5 - 15 mg (7,5 mg)
zolpidem (Stilnoct)	0,5 - 3	1,5 - 2,4	10 mg (5 mg)
Intermediaire halfwaardetijd (7 - 11 uur)			
loprazolam (Dormanoc)	1	6 - 8	0,5 - 1 mg (0,5 mg)
temazepam (Normison)	0,8	7 - 11	10 - 20 mg (10 mg)
zopiclon (Imovane)	0,75 - 2	5 - 7	7,5 mg (3,75 mg)
Lange halfwaardetijd (>11 uur)			
Diazepam (Valium)	0,5 - 1,5	20 - 48	2,5 - 20 mg (2,5 - 5 mg)
flunitrazepam (Rohypnol)	0,4 - 1,9	16 - 35	0,5 - 1 mg (0,25 - 0,5 mg)
lorazepam (Temesta)	2	12 - 16	1 - 2 mg (0,5 - 1 mg)
lormetazepam (Noctamid)	2	12	1 - 2 mg (0,5 - 1 mg)
nitrazepam (Mogadon)	2	18 - 40	2,5 - 10 mg (2,5 - 5 mg)

(> 11 uur). Dit artikel geeft een overzicht van onderzoeken naar de slaapeffecten van de geselecteerde benzodiazepines, zolpidem en zopiclon bij volwassenen zonder slaapklaarten en mensen met chronische insomnie. Omdat gezonde mensen vaak zo goed slapen dat het moeilijk is om hypnotische effecten te kunnen meten wordt er in de slaapfarmacologie veelvuldig gebruik gemaakt van situationele insomnie gecreëerd door de slaapverstorende werking van bijvoorbeeld een eerste nacht slapen in een slaaplaboratorium, een verschuiving van de slaaperiode ('phase advance' en 'phase delay') of akoestische stress.

Effecten van hypnotica op de slaap

Zowel benzodiazepines als Z-drugs zijn allosterische, agonistische modulatoren van GABAA-receptoren. Het GABAA-receptor complex bestaat uit een chloride ion kanaal omgeven door vijf aparte en deels verschillende subunits (a, b, g, d, e, p, q en r), meestal twee alfa, twee bèta en één gamma subunit (figuur 1). Twee configuraties komen relatief vaak voor: type I ($\alpha 1$, $\beta 2$ en $\gamma 2$) is vooral betrokken bij sedatie, amnesie en ataxie en type II ($\alpha 3$, $\beta 2$ en $\gamma 2$) bij anxiolyse en spierverslapping. Binding van hypnotica aan de benzodiazepine bindingsplaats versterkt de respons op GABA. Hypnotica hebben een vergelijkbare farmacodynamische werking, maar verschillen in de mate van selectiviteit voor GABAA-receptoren. Terwijl benzodiazepines weinig discriminatief zijn, hebben de Z-drugs een verhoogde selectiviteit voor type I receptoren. Hypnotica verschillen onderling sterk wat betreft de farmacokinetische eigenschappen, zo varieert de halfwaardetijd van een uur tot meerdere dagen.

Kortwerkende benzodiazepines: Brotizolam

Brotizolam behoort tot de kort werkende benzodiazepines (halfwaardetijd 3 - 9 uur). Bij volwassenen zonder slaapproblemen kan het een slaapbevorderende werking hebben. Een onderzoek onder 44 gezonde vrouwen wees uit dat 0,25 mg brotizolam al na 30 minuten een versuffende werking had.²⁰ Twaalf uur na inname waren geen hangover effecten meetbaar. In een kleine studie waarin gezonde vrouwen eenmalig 0,25 mg brotizolam werd toegediend, werden geen effecten op de slaap waargenomen²¹, maar veertig ziekenhuispatiënten vielen met 0,25 mg brotizolam gemiddeld sneller in slaap, werden minder vaak wakker, sliepen langer en voelden zich beter uitgerust.²²

Ook bij insomniepatiënten bevordert brotizolam de slaap. Er zijn echter aanwijzingen dat het stoppen gepaard kan gaan met rebound verschijnselen. Yan e.a. vonden een subjectieve verbetering van de slaapefficiëntie onder 126 mannen en vrouwen gedurende twee weken gebruik van 0,25 mg brotizolam. Van hen had 5,8% last van rebound insomnie.²³ Een polysomnografisch onderzoek liet zien dat 0,25 mg brotizolam gedurende drie nachten geen invloed had op TST van 12 insomniepatiënten.²⁴ Wel werden zij minder vaak wakker en hadden zij zelf het gevoel eerder in slaap te zijn gevallen, minder vaak wakker te zijn geworden, beter en meer uren te hebben geslapen dan tijdens de nachten ervoor. Sommigen hadden last van slaperigheid de volgende dag, zoals bleek uit een slaaplatentie test en subjectieve rapportage. Ook traden er rebound effecten op gedurende de eerste twee nachten na het staken van brotizolam.

Resumerend: Brotizolam verkort de slaaplatentie en verbetert het doorslapen, zowel objectief als subjectief. Mensen geven aan meer uitgerust wakker te worden. Hangover effecten lijken minimaal, wel moet er rekening worden gehouden met rebound insomnie na abrupt stoppen.

Middellang werkende benzodiazepines: Temazepam

Temazepam is een benzodiazepine met een intermediaire halfwaardetijd (halfwaardetijd 7 - 11 uur). Bij gezonde volwassenen lijkt het een slaapbevorderende werking te hebben, zonder hangover effecten overdag. In een multicenter onderzoek van Erman e.a. onder 631 gezonde mannen en vrouwen waarvan de slaaperiode twee uur naar voren verschoven was (phase advance), leidde 15 mg temazepam niet tot een kortere slaaplatentie, maar wel tot een hogere slaapefficiëntie en meer S2.²⁵ Ook de subjectieve slaapbeleving verbeterde: mensen gaven aan makkelijker in slaap te zijn gevallen, langer en beter te hebben geslapen en minder vaak wakker te zijn geworden. Temazepam had geen invloed op de slaperigheid of het concentratievermogen de volgende dag. Simons e.a. vonden vergelijkbare resultaten in hun studie met 20 mg temazepam onder elf gezonde mannen.²⁶ Achttien gezonde ouderen rapporteerden na 7,5 mg temazepam op een subjectieve schaal een kortere slaaplatentie, een langere TST en minder ontwaken dan na placebo, zonder hangover effecten.²⁷ Om hangover effecten te voorkomen is het wel van belang aandacht te hebben voor de dosering, vooral bij ouderen. Hoewel 15 mg temazepam bij 14 gezonde oudere mannen en vrouwen geen significant effect had op de psychomotoriek en slaperigheid overdag, had 30 mg dat wel.²⁸ Het is daarom van belang om met een lage dosering te beginnen, temeer omdat een lage dosering vaak al voldoende is om de slaap te verbeteren. Zo vonden Erman e.a. in een onderzoek onder 131 gezonde mannen en vrouwen geen verschil tussen 7,5 en 15 mg temazepam wat betreft slaapefficiëntie en het aantal ontwaken.²⁹ Ook bij insomniepatiënten heeft temazepam een gunstig effect op de slaap, zonder duidelijke hangover effecten. Zo verminderde 20 mg temazepam de waaktijd in 21 patiënten met primaire insomnie, in vergelijking met placebo.³⁰ Dezelfde dosering temazepam had bij 18 vrouwen met insomnie geen invloed op de rijvaardigheid vijf en een half uur na inname.³¹ In een onderzoek onder 8 oudere insomniepatiënten bleek de inname van 7,5 mg temazepam gedurende zeven dagen niet de slaaplatentie, maar wel de totale waaktijd te verminderen, de subjectieve slaapduur te laten toenemen en het subjectief ervaren aantal ontwaken te laten afnemen.³² De onderzoekers vonden geen toename in slaperigheid overdag. Glass e.a. vonden vergelijkbare effecten onder 20 oudere insomniepatiënten op subjectieve slaapparameters: twee weken 15 mg temazepam verbeterde de slaapkwaliteit, verkortte de slaaplatentie, verhoogde de TST en reduceerde het aantal ontwaken.³³ Wel ervoer de helft van de patiënten rebound insomnie na het staken van temazepam.

Resumerend: Temazepam kan het in- en doorslapen verbeteren, met minimale hangover effecten. Er kan rebound insomnie optreden na het staken van temazepam.

Langwerkende benzodiazepines: Flunitrazepam

Flunitrazepam is een langwerkend hypnoticum (halfwaardetijd 16-35 uur). Misaki e.a. vonden bij zes gezonde mannen geen eenduidige effecten van 1 en 2 mg flunitrazepam op de slaaplatentie, TST en het aantal ontwaken.³⁴ De hoogste

dosis leidde echter wel tot een verminderde werking van het geheugen de volgende dag, wat wijst op een dosisafhankelijk hangover effect. In een onderzoek onder zes gezonde proefpersonen waarvan de slaap werd verstoord door een 6-uur phase advance van de slaaperiode, leidde 1 mg flunitrazepam wel tot een verkorting van de inslaaplatentie en een toename in de TST en slaapefficiëntie.³⁵

In 12 mannelijke insomniepatiënten ging een enkele dosis van 1 mg flunitrazepam samen met een langere TST, een kleiner aantal ontwaken en een lager percentage remslaap vergeleken met placebo. De onderzoekers vonden echter dat het cognitief functioneren de volgende dag significant was afgenomen.³⁶ In een studie van Scharf e.a. verbeterde 2 mg flunitrazepam de slaapefficiëntie, verminderde het aantal ontwaken, de totale waaktijd en de remslaap (%) in 6 insomniepatiënten, maar alleen gedurende de eerste van vier weken, wat duidt op gewenning.³⁷ Bij het staken van de medicatie traden rebound verschijnselen op. Declerck e.a. vonden bij 18 vrouwelijke insomniepatiënten die drie dagen werden behandeld met 2 mg flunitrazepam geen verbetering in de TST. Wel vonden zij een verkorting van de slaaplatentie, een toename in S2 en een afname in remslaap.

Resumerend: De ondersteuning vanuit de literatuur voor het slaapbevorderende effect van flunitrazepam is niet eenduidig. Gezien de lange halfwaardetijd moet bovendien rekening worden gehouden met residuele hangover effecten en interacties met bijvoorbeeld alcohol, meer dan bij kort en middellang werkende hypnotica.

Zolpidem

Zolpidem is een imidazopyridine met een hoge affiniteit voor het type I GABAA-receptor (halfwaardetijd 1,5-2,4 uur). Bij jonge, gezonde volwassenen heeft zolpidem slechts matige effecten op de nachtslaap.³⁹⁻⁴² Uit twee onderzoeken met vrijwilligers van middelbare leeftijd (45-52 jaar) en ouder (60-80 jaar) komen duidelijkere effecten naar voren: zolpidem leidt consistent tot een dosisafhankelijke reductie van de subjectieve en objectieve inslaaplatentie, een verhoging van de slaapefficiëntie en S2, een verlenging van de remslaaplatentie en/of afname van de remslaap, evenals een verbetering van de subjectieve slaap kwaliteit.^{42,43} In geen van beide studies werden hangover effecten gevonden. Roth e.a. onderzochten de invloed van 7,5 en 10 mg zolpidem op de slaap van een grote groep proefpersonen tijdens hun eerste nacht in een slaaplaboratorium.⁴⁴ Beide doseringen veroorzaakten een significante verkorting van de slaaplatentie, een reductie van het aantal ontwaken, een toename in de TST en een verhoging van de subjectieve slaapkwaliteit. Een andere studie toonde dat zolpidem (10, 15 en 20 mg) bij personen wiens slaap verstoord was door een 3-uur phase advance het inslapen verbeterde, het aantal ontwaken verminderde en de TST verhoogde.⁴⁵ Gedurende een nacht met akoestische stress leidde zolpidem 10 mg tot een verkorting van de inslaaplatentie en een toename van TST en S2.⁴⁶ Bij een kleine groep jonge insomniepatiënten veroorzaakte een enkele dosis van 10 mg zolpidem een significante afname in het aantal ontwaken en waaktijd, en een toename in slaapefficiëntie en S4.⁴⁷ Zolpidem (10 mg) leidde bij een groep vrouwelijke insomniepatiënten tot een verkorting van de slaaplatentie.³⁸ Zolpidem (10 en 20 mg) leidde bij wat oudere (47-69 jaar) slechte slapers tot een dosisafhankelijke verkorting van de slaaplatentie, toename in TST, afname in de waaktijd na inslapen, een verlenging van de remslaaplatentie en een verhoging van de subjectieve slaapkwaliteit.⁴⁸ Verschillende onderzoeken laten zien dat deze effecten meerdere weken persisteren en er geen duidelijke rebound effecten optreden

na het stoppen.⁴⁹⁻⁵³

Resumerend: Zolpidem versnelt het inslapen, verbetert het doorslapen en verlengt de slaapduur. Tevens onderdrukt het de remslaap. Zolpidem veroorzaakt geen slaperigheid overdag. Meta-analyses suggereren dat zolpidem mogelijk minder snel tot gewenning en afhankelijkheid leidt dan kortwerkende benzodiazepines en dat het geen tot slechts kleine rebound effecten heeft gedurende de eerste nacht na het stoppen met de medicatie.^{3,16,19,54,55}

Zopiclon

Zopiclon is een cyclopyrrolonverbinding met een korte tot intermediaire werkingsduur (halfwaardetijd 5 uur). Het heeft weinig invloed op de slaap van gezonde volwassenen: zopiclon (3,75 - 10 mg) verlengt TST, meestal geassocieerd met een toename in S2.^{21,56-59} Bevindingen met betrekking tot SWS en remslaap zijn inconsistent. Bij een groep gezonde mannen van middelbare leeftijd leidde zopiclon (5, 7,5 en 10 mg) tot een afname in het aantal ontwaken, een toename van S2 en een tijdelijke onderdrukking van remslaap.⁶⁰ Alleen na de hoogste dosis werden enige hangover effecten waargenomen. Bij een kleine groep vrijwilligers zijn de effecten van zopiclon 10 mg getest in een 6-uur phase advance en phase delay van de slaaperiode.³⁵ In beide condities leidde zopiclon tot een significante verkorting van de inslaaplatentie, een verlenging van TST en een verhoging van de slaapefficiëntie. Tijdens de advance ging zopiclon gepaard met een toename van S2 en tijdens de delay met een toename van SWS en een onderdrukking van de remslaap. Gedurende akoestische stress verbeterde zopiclon 7,5 mg het inslapen en verhoogde TST, S2 en SWS bij gezonde proefpersonen van middelbare leeftijd.⁴⁶

Onderzoeken waarbij insomnietpatiënten gedurende 2 tot 3 weken werden behandeld met zopiclon 7,5 mg tonen een persisterende verkorting van de slaaplatentie, een toename van TST en S2 en/of SWS, evenals een reductie van het aantal ontwaken en een verhoging van de slaapefficiëntie.^{61,62} Vergelijkbare effecten werden gevonden bij een groep vrouwen in de menopauze⁶³ en een groep ouderen met insomnie.⁶⁴ In geen van deze studies was het stoppen van de medicatie geassocieerd met rebound insomnie. Er zijn echter meerdere aanwijzingen dat het staken van zopiclon kan leiden tot matige rebound verschijnselen.^{19,54} Alhoewel experts de kans op hangover effecten van zopiclon laag inschatten, tonen experimentele en epidemiologische onderzoeken dat zopiclon het functioneren de ochtend na inname wel degelijk kan beïnvloeden, zoals bijvoorbeeld blijkt uit een afgenomen rijvaardigheid en een groter risico op auto-ongelukken.^{3,65,66}

Resumerend: Bij mensen met insomnie verbetert zopiclon het inslapen en doorslapen, verlengt de totale slaapduur, reduceert de remslaap en kan de slaperigheid de volgende dag verhogen. Waarschijnlijk leidt zopiclon minder snel tot tolerantie en afhankelijkheid dan benzodiazepines. Ook de kans op het optreden van rebound insomnie bij discontinuatie is kleiner, maar wel degelijk aanwezig.^{3,19,54,55}

Discussie

Klachten over slapeloosheid komen vaak voor. Wanneer deze klachten langere tijd aanhouden, zijn cognitieve gedragsinterventies de aangewezen behandelmethode.¹⁶ Cognitieve gedragstherapie voor insomnie is een effectieve, langdurig werkzame

behandeling voor slapeloosheid en bestaat uit verschillende componenten: informatie over slaapregulatie, stimuluscontrole, slaaprestrictie, slaaphygiëne, relaxatie en cognitieve therapie.⁶⁷ Cognitieve gedragstherapie vereist echter getraind personeel welke meestal niet voorhanden is. Daarbij duurt het bij deze behandeling meestal enige tijd voordat de slaap merkbaar verbetert, terwijl de patiënt onmiddellijke verlichting van zijn slaapklasten verwacht, liefst in de vorm van een pil. Huisartsen kiezen daarom vaak voor een behandeling met slaapmiddelen.^{10,18} De effecten van benzodiazepines, zolpidem en zopiclon op de slaap komen sterk overeen: ze verbeteren de slaapinitiatie en -continuïteit, stimuleren non-remslaap met alle EEG-kenmerken van S2 (veel slaapspinsels en weinig slow wave activiteit), en onderdrukken SWS en remslaap.⁶⁸ De sterkte van deze effecten hangt met name af van de dosis en werkingsduur van de hypnotica.

Bij het voorschrijven van een slaapmiddel is het van belang het soort en de dosering af te stemmen op de patiënt en de symptomen van diens slaapprobleem. Hypnotica met een korte halfwaardetijd, zoals brotizolam, triazolam en zolpidem, kunnen het best worden ingezet bij inslaapproblemen of wanneer hangover effecten, zoals concentratieproblemen en slaperigheid, in de ochtend voorkomen moeten worden.^{3,19,69,70} Bij kortwerkende benzodiazepines kan snel gewenning en afhankelijkheid optreden. Ook is er een aanzienlijke kans op rebound insomnie na het staken van kortwerkende benzodiazepines.¹⁹ Het is wenselijk de patiënt te informeren dat dit een normale en tijdelijke reactie op discontinuatie is.

Zolpidem lijkt tot nu toe een lagere incidentie van tolerantie, afhankelijkheid en rebound insomnie te hebben dan benzodiazepines.⁶⁶ Slaapmiddelen met een intermediaire halfwaardetijd, zoals temazepam, loprazolam en zopiclon, kunnen worden gebruikt bij doorslaapproblemen en te vroeg wakker worden. De kans op afhankelijkheid is mogelijk kleiner, maar op hangover effecten groter dan bij korter werkende hypnotica. Ondersteuning voor het gebruik van de benzodiazepines met een lange halfwaardetijd, zoals flunitrazepam, nitrazepam en lorazepam, voor insomnie is beperkt. Bovendien moet door de lange halfwaardetijd en accumulatie rekening worden gehouden met langdurige hangover effecten die het functioneren overdag ernstig kunnen hinderen.

Met het oog op de ontwikkeling van tolerantie en afhankelijkheid is het dringende advies om hypnotica zo laag mogelijk te doseren en voor een zo kort mogelijke periode (maximaal 4 weken) of intermitterend te gebruiken. In praktijk blijken de meeste hypnoticagebruikers echter minstens drie keer per week en al langer dan een jaar achtereen hypnotica te consumeren.^{10,71} Een onderzoek onder patiënten van meerdere huisartspraktijken in Duitsland benadrukt nog eens dat een behandeling van chronische insomnie met hypnotica op de lange termijn geen adequate strategie is: slechts een kwart van de langdurige gebruikers ervoer nog een significante verbetering van de slaap door het hypnoticum.¹⁰ Ook bleken alle hypnoticagebruikers voorheen geprobeerd te hebben de dosis te verlagen of geheel te stoppen, wat bij 81% resulteerde in een verslechtering van de slaap.

Hypnotica zijn niet voor alle patiënten even geschikt. Vanwege het spierverslappende effect vormen slaapapneu en andere respiratoire problemen een contra-indicatie voor benzodiazepines en, in mindere mate, ook voor zolpidem en zopiclon. Ook is voorzichtigheid geboden bij patiënten met (een geschiedenis van) middelenmisbruik, ten eerste omdat hypnotica bij hen eerder kunnen leiden tot afhankelijkheid, ten tweede vanwege de mogelijke interacties met alcohol of andere

sederende middelen. Ouderen hebben een andere spier-vet verhouding en soms een trager metabolisme dan volwassenen, waardoor de gewenste werkingen, maar ook de bijwerkingen sterker zijn. Dit kan ernstige gevolgen hebben, zoals een grotere kans op desoriëntatie, vallen en botbreuken gedurende de nacht.⁶⁹ Zeker bij ouderen is het daarom van belang de laagst werkzame dosis vast te stellen. Tenslotte kunnen met name zolpidem en zopiclone bij sommige patiënten leiden tot een toename in activiteit gedurende de nacht, met bizarre en complexe gedragingen als gevolg, zoals eten en zelfs autorijden gedurende de slaap.⁶⁶

Gezien de nadelen die kleven aan het gebruik van benzodiazepines en, in mindere mate, aan de zogenaamde Z-drugs, is het niet verwonderlijk dat artsen voor de behandeling van insomnie in toenemende mate off-label sederende psychofarmaca voorschrijven. Hoewel bepaalde psychofarmaca, zoals quetiapine⁷² en mirtazapine⁷³, gunstige acute effecten hebben op de slaap, is er nog weinig bekend over hun invloed op de slaap en het waken op zowel de korte als de lange termijn. In afwachting van verder onderzoek is het raadzaam terughoudend te zijn met het voorschrijven van psychofarmaca voor slaapproblemen.

Polysomnografie van de slaap

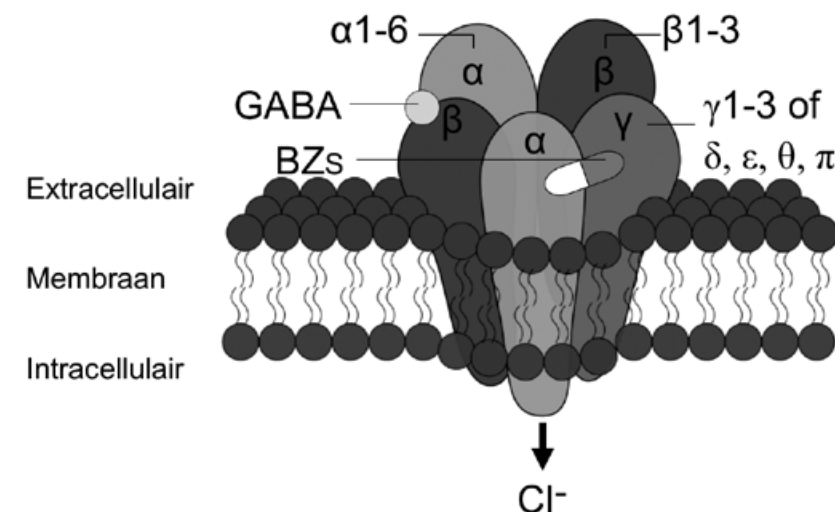
Al meer dan 60 jaar worden nachtelijke polysomnografische registraties, minimaal bestaande uit EEG-, EMG- en EOG-signalen (resp. elektro-encefalogram, elektromyogram en elektro-oculogram), gebruikt voor het bestuderen van de neurofysiologie van de slaap. Deze registraties werden tot voor kort systematisch geëvalueerd aan de hand van criteria van Rechtschaffen en Kales⁷⁴. Recentelijk zijn nieuwe scoringsregels opgesteld⁷⁵. De slaap bestaat uit twee verschillende typen: non-rapid eye movement (non-rem)slaap en remslaap. Aan de hand van karakteristieke EEG-signalen wordt non-remslaap onderverdeeld in de lichte slaapstadia S1 en S2 en de diepe slaapstadia S3 en S4 (volgens Rechtschaffen en Kales⁷⁴), samen 'slow-wave sleep' (SWS) genoemd. Non-remslaap en remslaap volgen elkaar op, vormen cycli van 80-100 minuten (zie figuren 2 en 3). Gedurende de nacht wordt de non-remslaap over het algemeen lichter en worden de remslaapepisoden langer.

De volgende groepen slaapparameters worden onderscheiden: slaapinitiatie, slaapcontinuïteit en slaaparchitectuur. Slaapinitiatie ofwel slaaplatentie is de tijd die verstrijkt tussen 'licht uit' en het eerste optreden van S2 (volgens Rechtschaffen en Kales⁷⁴). Remslaaplatentie is de tijd tussen het inslapen en het eerste optreden van remslaap. Continuïteitsvariabelen zijn onder meer de totale slaaptijd (TST), het aantal malen wakker worden, de totale waaktijd na het inslapen en de slaapefficiëntie (%): de ratio van TST en totale bedtijd. De remslaap- en non-remslaapstructuur zijn het aantal minuten of het percentage tijd doorgebracht in ieder afzonderlijk slaapstadium.

Er zijn grote individuele verschillen in de slaap. Desalniettemin worden de volgende waarden bij volwassenen als 'normaal' aangemerkt: een totale tijd in bed > 7 uur; slaaplatentie < 30 minuten; slaapefficiëntie > 90%; aantal ontwakingen < 4; totale waaktijd na inslapen < 30 minuten; S1 1-7% van TST; S2 45-55% van TST; SWS en remslaap 15-25% van TST.

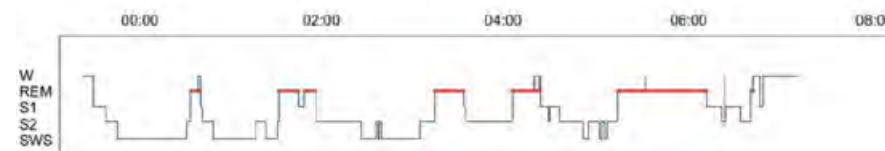
Figuur 1

Schematische weergave van een GABAA-receptor



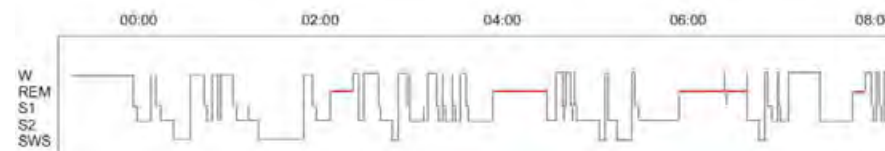
Figuur 2

Hypnogram van een gezonde, 37-jarige man



Figuur 3

Hypnogram van een 53-jarige vrouw met chronische in- en doorslaapproblemen



Literatuur

1. Neubauer DN. Chronic insomnia. *Continuum* 2013; 19: 50-66.
2. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 97-111.
3. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs* 2004; 18: 297-328.
4. Buysse DJ. Chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 678-86.
5. Léger D, Guilleminault C, Bader G, et al. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep* 2002; 25: 625-9.
6. Connor J, Norton R, Ameratunga S, et al. Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. *BMJ* 2002; 324: 1125-9.
7. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey. *Sleep* 2011; 34: 1161-71.
8. Kucharczyk ER, Morgan K, Hall AP. The occupational impact of sleep quality and insomnia symptoms. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 547-59.
9. Léger D, Scheuermaier K, Paillard M, et al. SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med* 2001; 63: 49-55.
10. Hohagen F, Rink K, Käßler C, et al. Prevalence and treatment of insomnia in general practice: a longitudinal study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1993; 242: 329-36.
11. Staner L. Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 35-46.
12. Buysse DJ, Grunstein R, Horne J, et al. Can an improvement in sleep positively impact on health? *Sleep Med Rev* 2010; 14: 405-10.
13. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioural treatment of insomnia: an update: an American academy of sleep medicine report. *Sleep* 2006; 29: 1415-9.
14. Morin CM. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 16: 33-40.
15. Troxel WM, Germain A, Buysse DJ. Clinical management of insomnia with brief behavioral treatment (BBT). *Behav Sleep Med*. 2012; 10: 266-79.
16. Kirkwood CK. Management of insomnia. *J Am Pharm Assoc* 1999; 39: 688-96.
17. Kupfer DJ, Reynolds CF. Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997; 336: 341-6.
18. Hoeber JM, Souverein PC, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Benzodiazepinegebruik daalt als de gebruiker zelf betaalt. *Huisarts & Wetenschap* 2012; 55: 286-8.
19. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 287-303.
20. Leonard JP, Heinrich-Nols J, Roth TG. Hypnotische Wirkdynamik von 0,125 mg und 0,250 mg Brotizolam. *Fortschr Med* 1996; 114: 179-82.
21. Kim Y, Zhuang H, Tsutsumi M, et al. Comparison of the effect of zopiclone and brotizolam on sleep EEG by quantitative evaluation in healthy young women. *Sleep* 1993; 16: 655-61.
22. Nishiyama T, Yamashita K, Yokoyama T, et al. Effects of quazepam as a preoperative night hypnotic: comparison with brotizolam. *J Anesth* 2007; 21: 7-12.

23. Yan X, Huang S, Ma C, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, controlled trial on brotizolam intervention in outpatients with insomnia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013; 17: 239-43.
24. Uchimura N, Nakajima T, Hayash K, et al. Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: a randomized crossover comparative study with brotizolam. *Prog Neuro-psychoph* 2006; 30: 22-9.
25. Erman MK, Erwin CW, Gengo FM, et al. Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16: 169-76.
26. Simons R, Koerhuis CI, Valk PJ, et al. Usefulness of temazepam and zaleplon to induce afternoon sleep. *Mil Med* 2006; 171: 998-1001.
27. Leufkens TR, Vermeeren A. Highway driving in the elderly the morning after bedtime use of hypnotics: a comparison between temazepam 20 mg, zopiclone 7.5 mg, and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 432-8.
28. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, et al. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J Clin Psychopharm* 2003; 23: 260-8.
29. Erman MK, Loewy D, Scharf MB. Effects of temazepam 7.5 mg and temazepam 15 mg on sleep maintenance and sleep architecture in a model of transient insomnia. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 223-9.
30. Karlsson MO, Schoemaker RC, Kemp B, et al. A pharmacodynamic Markov mixed-effects model for the effect of temazepam on sleep. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 175-88.
31. Partinen M, Hirvonen K, Hublin C, et al. Effects of after-midnight intake of zolpidem and temazepam on driving ability in women with non-organic insomnia. *Sleep Med* 2003; 4: 553-61.
32. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO, et al. Temazepam 7.5 mg: effects on sleep in elderly insomniacs. *Eur J Pharmacol* 1994; 46: 209-13.
33. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, et al. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharm* 2008; 28: 182-8.
34. Misaki K, Nakagawa H, Koshino Y, et al. Effects of flunitrazepam on sleep and memory. *Psychiat Clin Neurosci* 1998; 52: 327-32.
35. Kanno O, Watanabe H, Kazamatsuri H. Effects of zopiclone, flunitrazepam, triazolam and levomepromazine on the transient change in sleep-wake schedule: polygraphic study, and the evaluation of sleep and daytime condition. *Prog Neuro-Psychoph* 1993; 17: 229-39.
36. Dujardin K, Guieu JD, Leconte-Lambert C, et al. Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions. *Pharmacopsychiat* 1998; 31: 14-8.
37. Sharf MB, Bixler EO, Kales A, et al. Long-term sleep laboratory evaluation of flunitrazepam. *Pharmacol* 1979; 19: 173-81.
38. Declercq AC, Ruwe F, O'Hanlon JF, et al. Effects of zolpidem and flunitrazepam on nocturnal sleep of women subjectively complaining of insomnia. *Psychopharmacol* 1992; 106: 497-501.
39. Bergougnan L, Hippus H, Ruther E, et al. Study on polysomnographic and daytime residual effects after a single doses of zolpidem, triazolam, lormetazepam and placebo in healthy volunteers. *J Sleep Res* 1992; 1 Suppl 1: 21.

- 40 Blois R, Gaillard JM, Attali P, et al. Effect of zolpidem on sleep in healthy subjects: a placebo-controlled trial with polysomnographic recordings. *Clin Therapeutics* 1993; 15: 797-809.
- 41 Lund DR, Ruther E, Wober E, et al. Effects of zolpidem (10 and 20 mg), lormetazepam, triazolam and placebo on night sleep and residual effects during the day. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL (eds). *Imidazopyridines in sleep disorders*. Raven Press, New York, 1988: 193-203.
- 42 Nicholson AN, Pascoe PA. Hypnotic activity of an imidazo-pyridine (zolpidem). *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 205-11.
- 43 Scharf MB, Mayleben DW, Kaffeman M, et al. Dose response effects of zolpidem in normal geriatric subjects. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 77-83.
- 44 Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep* 1995; 18: 246-51.
- 45 Walsh JK, Schweitzer PK, Sugerman JL, et al. Transient insomnia associated with a 3-hour phase advance of sleep time and treatment with zolpidem. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 184-9.
- 46 Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, et al. Multidrug comparison (lorazepam, triazolam, zolpidem, and zopiclone) in situational insomnia: polysomnographic analysis by means of the cyclic alternating pattern. *Clin Neuropharmacol* 1997; 3: 253-63.
- 47 Benoit O, Bouard G, Payan C, et al. Effect of a single dose (10 mg) of zolpidem on visual and spectral analysis of sleep in young poor sleepers. *Psychopharmacology* 1994; 116: 297-303.
- 48 Oswald I, Adam K. A new look at short-acting hypnotics. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL (eds). *Imidazopyridines in sleep disorders*. Raven Press, New York, 1988: 253-9.
- 49 Hermann WM, Kubicki ST, Eich FX, et al. Pilot controlled double-blind study of the hypnotic effects of zolpidem in patients with chronic 'learned' insomnia: psychometric and polysomnographic evaluation. *Int Med Res* 1993; 21: 306-22.
- 50 Kryger MH, Steljes D, Pouliot Z, et al. Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with zolpidem. *Sleep* 1991; 14: 399-407.
- 51 Monti JM. Effect of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur J Pharmacol* 1989; 36: 461-6.
- 52 Scharf MB, Roth T, Vogel GW, et al. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 192-9.
- 53 Ware JC, Walsh JK, Scharf MB, et al. Minimal rebound insomnia after treatment with 10-mg zolpidem. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 116-25.
- 54 Dündar Y, Dodd S, Strobl J, et al. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 305-22.
- 55 Parrino L, Terzano MG. Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review. *Psychopharmacology* 1996; 126: 1-16.
- 56 Billiard M, Besset A, de Lustrac C, et al. Dose-response effects of zopiclone on night sleep and on nighttime and daytime functioning. *Sleep* 1987; 10 Suppl 1: 27-34.
- 57 Godtlibsen OB, Dreyfus JF. Effect of 7,5 mg zopiclone (27.267 RP) on sleep pattern in normal subjects. *Waking Sleeping* 1980; 4: 319-25.

- 58 Mann K, Bauer H, Hiemke C, et al. Acute, subchronic and discontinuation effects of zopiclone on sleep EEG and nocturnal melatonin secretion. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 163-8.
- 59 Yamadera H, Kato M, Tsukahara Y, et al. Relationship between the effects of a hypnotic drug, zopiclone, on polysomnography and on daytime EEGs. *Neuropsychobiology* 1997; 35: 152-5.
- 60 Nicholson AN, Stone BM. Efficacy of zopiclone in middle age. *Sleep* 1987; 10 Suppl 1: 35-9.
- 61 Jovanovic UJ, Dreyfus JF. Polygraphical sleep recordings in insomniac patients under zopiclone or nitrazepam. *Pharmacology* 1983; 27 (suppl 2): 136-45.
- 62 Mamelak M, Scima A, Price V. Effects of zopiclone on the sleep of chronic insomniacs. *Pharmacology* 1983; 27 Suppl 2: 156-64.
- 63 Quadens OP, Hoffman G, Buytaert G. Effects of zopiclone as compared to flurazepam on sleep in women over 40 years of age. *Pharmacology* 1983; 27 Suppl 2: 146-55.
- 64 Mouret J, Ruel D, Maillard F, et al. Zopiclone versus triazolam in insomniac geriatric patients: a specific increase in delta sleep with zopiclone. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5 Suppl 2: 47-55.
- 65 Proctor A, Bianchi MT. Clinical pharmacology in sleep medicine. *ISRN Pharmacology* 2012, doi: 10.5402/2012/914168.
- 66 Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol* 2013; 9: 163-71.
- 67 Perlis ML, Jungquist C, Smith MT, et al. *Cognitive Behavioral Treatment of Insomnia: A Session-by-Session Guide*. New York: Springer Science + Business Media LLC, 2005.
- 68 Lancel M, Steiger A. Sleep and its modulation by drugs that affect GABA(A) receptor function. *Angew Chem Int Ed* 1999; 38: 2853-2864.
- 69 Bauer TK, Lindenbaum K, Stroka MA, et al. Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly – evidence from administrative data. *Pharmacoepidem Dr S* 2012; 21: 1321-7.
- 70 Hindmarch I, Fairweather DB. Assessing the residual effects of hypnotics. *Acta Psychiatr Belg* 1994; 94: 88-95.
- 71 Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, et al. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 273-83.
- 73 Lancel M, Storm NJ. Effecten van antipsychotica op de slaap. *Psyfar* 2012; 2: 16-21.
- 74 Lancel M, Karsten J. Antidepressiva: effecten op de slaap. *Psyfar* 2013; 2: 20-6.
- 75 Rechtschaffen A, Kales A. *Manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/ Brain Research Institute, UCLA, 1968.
- 76 Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

Confirmatory factor analysis and differential relationships of the two subdomains of negative symptoms in chronically ill psychotic patients¹

Annemarie P. M. Stiekema, Edith J. Liemburg, Lisette van der Meer, Stynke Castelein, Roy Stewart, Jaap van Weeghel, André Aleman, Richard Bruggeman

Samenvatting

Negatieve symptomen vormen een belangrijk kenmerk van schizofrenie en gerelateerde psychotische stoornissen. Voorbeelden van negatieve symptomen zijn vervlakt affect, sociale terugtrekking en apathie. Veel mensen met schizofrenie ervaren deze symptomen en ze hebben een grote invloed op het dagelijks leven, maar ze zijn tot nu erg moeilijk te behandelen. Lang werden deze symptomen als één cluster beschouwd, maar de laatste jaren heeft onderzoek uitgewezen dat negatieve symptomen in twee subdomeinen kunnen worden opgedeeld, namelijk sociale amotivatie (SA) en expressieve beperkingen (*expressive deficits*, ED). Het subdomein SA gaat vooral over sociale en emotionele terugtrekking, terwijl het subdomein ED vooral gaat over verminderde verbale en non-verbale expressie. Deze verdeling in subdomeinen kan richting geven aan de ontwikkeling van behandeling voor negatieve symptomen, bijvoorbeeld door te kijken of bepaalde behandelingen effectief zijn voor het verminderen van één van beide subdomeinen (nu worden behandelingen vaak onderzocht op hun werking voor negatieve symptomen als geheel, waardoor behandel-effecten op één van beide subdomeinen kunnen worden gemist). In deze studie hebben we gekeken of de subdomeinen van negatieve symptomen ook onderscheiden kunnen worden in mensen met schizofrenie die langer dan vijf jaar ziek zijn. Dat bleek het geval te zijn. Vervolgens hebben we onderzocht of de subdomeinen verschillend samenhangen met belangrijke uitkomstmaten. Ten eerste vonden we dat SA en ED beide samenhangen met functioneren: hoe ernstiger de symptomen, hoe slechter het functioneren en vice versa. Echter hadden de subdomeinen ook een unieke samenhang met bepaalde uitkomsten: een hogere mate van SA hing samen met meer depressieve symptomen en een lagere kwaliteit van leven, terwijl mensen met een hogere mate van ED vaker in een beschermde of klinische woonvorm wonen (in plaats van zelfstandig). Het lijkt er dus op dat SA vooral is gerelateerd aan sociaal-emotioneel functioneren, terwijl ED meer is gerelateerd aan het dagelijks functioneren. Op basis van deze studie concludeerden we dat de onderverdeling van negatieve symptomen ook van belang is voor mensen die al langer een psychotische stoornis hebben, en dat onze bevindingen gebruikt kunnen worden voor verder onderzoek naar en de ontwikkeling van behandelingen voor negatieve symptomen.

¹ Dit artikel is verschenen in PLoS ONE (2016), 11(2): e0149785. doi:10.1371/journal.pone.0149785

Abstract

Research suggests a two factor structure for negative symptoms in patients with psychotic disorders: social amotivation (SA) and expressive deficits (ED). Applying this two-factor structure in clinical settings may provide valuable information with regard to outcomes and to target treatments. We aimed to investigate 1) whether the factor structure is also supported in chronically ill patients with a psychotic disorder and 2) what the relationship is between these factors and functioning (overall functioning and living situation), depressive symptoms and quality of life. 1157 Patients with a psychotic disorder and a duration of illness of 5 years or more were included in the analysis (data selected from the Pharmacotherapy Monitoring Outcome Survey; PHAMOUS). A confirmatory factor analysis was performed using items of the Positive and Negative Syndrome Scale that were previously identified to reflect negative symptoms (N1-4, N6, G5, G7, G13, G16). Subsequently, regression analysis was performed on outcomes. The results confirmed the distinction between SA (N2, N4, G16) and ED (N1, N3, N6, G5, G7, G13) in chronically ill patients. Both factors were related to worse overall functioning as measured with the Health of the Nation Outcome Scales, ED was uniquely associated with residential living status. Higher scores for SA were associated with more depressive symptoms and worse quality of life. Thus, SA is most strongly related to level of social-emotional functioning, while ED are more related to living situation and thereby are indicative of level of everyday functioning. This subdivision may be useful for research purposes and be a valuable additional tool in clinical practice and treatment development.

Introduction

Negative symptoms, such as flattened affect, social withdrawal, apathy and avolition, are core symptoms of psychotic disorders, most notably schizophrenia. At least half of the patients with schizophrenia suffers from negative symptoms (Bobes, Arango, Garcia-Garcia, & Rejas, 2010), which are often already present in the prodromal phase (Harvey, Koren, Reichenberg, & Bowie, 2006) and are relatively stable across the course of illness (Ventura et al., 2015). Negative symptoms have an invalidating impact on patients' functioning (Hunter & Barry, 2012; Rabinowitz et al., 2012; Ventura, Helleman, Thames, Koellner, & Nuechterlein, 2009) and are associated with lower quality of life (Fitzgerald et al., 2003). Despite the increased focus on negative symptoms as a subject of research, there is still a paucity of (psychosocial) interventions effective in reducing them. Many patients are left with negative symptoms after their positive symptoms have been partially or completely managed by antipsychotic medication (Millan, Fone, Steckler, & Horan, 2014). The lack of substantial improvement in everyday functioning after antipsychotic treatment may therefore be impeded by enduring negative symptoms (Robinson, Woerner, McMeniman, Mendelowitz, & Bilder, 2004).

An accumulating body of research suggests that negative symptoms are multidimensional (Messinger et al., 2011). Factor analytic studies across different instruments consistently cause two factors to emerge, namely social amotivation (SA) and expressive deficits (ED) (Blanchard & Cohen, 2006; Kirkpatrick & Fischer,

2006; Liemburg et al., 2013; Strauss et al., 2013). The SA subdomain encompasses social and emotional withdrawal and speaks to involvement with the environment (Foussias & Remington, 2010). It reflects a reduction of interest in social interactions and life events, and a reduction of self-initiated or maintained behaviors with regard to social events. SA has been linked to deficits in anticipatory pleasure (i.e. failure to signal the salience of positive events), thereby losing the drive to engage in (social) situations and activities (Foussias & Remington, 2010; Foussias et al., 2011; Gard, Kring, Gard, Horan, & Green, 2007). Thus, SA can be interpreted as a 'loss of interest' (Liemburg et al., 2013). The ED subdomain involves directly observable components such as diminished facial expression, poverty of speech and blunted affect (Foussias & Remington, 2010; Messinger et al., 2011). ED is a reduction of verbal and non-verbal emotional responsiveness, reflected by a reduction of communicative expression. ED has been associated with impaired neurocognition (Blanchard & Cohen, 2006; Foussias & Remington, 2010; Keefe et al., 1992) and may reflect a 'loss of initiative' (Liemburg et al., 2013).

Both factors seem to affect functional and psychosocial outcomes differently (Azorin, Belzeaux, Adida, Hospital, & Marguerite, 2014; Foussias, Siddiqui, Fervaha, Agid, & Remington, 2014; Malaspina et al., 2014; Messinger et al., 2011). This has important implications, because many (treatment) studies use total negative symptoms scores, which could average out relationships that are mainly driven by one of the subdomains. That is, when subjects demonstrate different scores on each subdomain (high on SA and low on ED or vice versa), their total of negative symptoms may be similar, while their relationship with outcomes could be different as this may be driven by one factor. Therefore, a distinction in subdomains, and more importantly the understanding of possible differential correlates of these factors, could be of importance for clinical diagnosis, therapeutic decision-making and research on treatment development (Blanchard & Cohen, 2006; Messinger et al., 2011). Literature suggests that SA is most strongly associated with functional outcomes such as employment, number of hospitalizations, instrumental role performance and family functioning (Fervaha, Agid, Takeuchi, Foussias, & Remington, 2014; Fervaha, Foussias, Agid, & Remington, 2014; Messinger et al., 2011; Strauss et al., 2013) and that males may score higher on SA than ED (Strauss et al., 2013). However, the role of ED is less clear. Components of ED such as blunted or flat affect have been associated with poor social functioning and quality of life as well (Faerden et al., 2009; Gur et al., 2006), but ED shows weaker associations with outcomes than SA (Strauss et al., 2013) or has no additional predictive value after controlling for SA (Foussias et al., 2011). Therefore, SA is often seen as the key contributor to the relationship between negative symptoms and functional outcomes (Foussias, Siddiqui, et al., 2014). The majority of studies investigating the correlates of both domains have focused on functional outcomes and less on other aspects, such as depressive symptoms, which are common in psychotic disorder (Siris, 2000), and quality of life. Investigating whether the subdomains differentially relate to quality of life, can guide treatment strategies to more specific targets. For depressive symptoms, a differential relationship of the subdomains could clarify the inconsistencies with regard to the association between global negative symptoms and depressive symptoms in the literature. However, correlational analysis in one study showed no relationship of either factor with depressive symptoms, but did show an association between SA and quality of life (Liemburg et al., 2013).

The two factors have been mostly established in samples of patients with recent onset psychosis (Blanchard & Cohen, 2006; Liemburg et al., 2013; Messinger et al., 2011), but one study established the factor structure in patients with chronic psychosis and a longer duration of illness (Fervaha, Foussias, et al., 2014). As a consequence, little is known about this factor structure in patients with a psychotic disorder with a longer duration of illness. Considering the paucity of studies investigating the subdomains in chronic populations, replication of the factor structure in this population is needed. And, if the factor structure is replicated, the relationship between these factors and functional outcomes and psychosocial well-being should be examined. Therefore, we aimed to investigate 1) whether the factor structure of negative symptoms can be replicated in chronically ill patients with a psychotic disorder and 2) the relationship between these factors and functioning (overall functioning and living situation), depressive symptoms, and quality of life.

Methods

Participants

Data were selected from the Pharmacotherapy Monitoring Outcome Survey (PHAMOUS). PHAMOUS is an annual screening of mental and physical health of patients using antipsychotics and receiving mental health care in the North of the Netherlands. We included all patients between 2011 and 2013, diagnosed with a psychotic disorder, with a duration of illness of more than 5 years and of whom the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) items N1-N4, N6, G7, G13 and G16 were available (items previously identified (Liemburg et al., 2013)). When multiple screenings were available of the same patient, the most recent record was selected unless an older record was more complete. Data were collected in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki. Data were collected for diagnostic purposes, no interventions outside standard care were performed. The procedures were in accordance with local and international rules, as confirmed by the local ethical committee of the University Medical Center of Groningen, who stated that use of anonymized data from the PHAMOUS protocol for research purposes does not fall under the scope of the Medical Research Involving Human Subjects Act and therefore does not need to undergo a prior review by the medical ethical committee.

Assessment measures

The interviews and clinician-rated scales used in this study were assessed and rated by a trained research nurse, each patient was rated by one nurse.

Functional outcome

Functional outcome was measured with the Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS) (Wing et al., 1998). The items of this clinician-rated instrument were scored on a five point scale ranging from 'no problem' to 'severe to very severe problem'. The HoNOS consist of 4 subscales: behavioral problems, impairment, symptomatic and social problems. The HoNOS has shown moderately high internal consistency and moderate interrater reliability (Wing et al., 1998). Furthermore, living situation (living in the community versus residential living) was used as a second measure of functional outcome. Patients who were living on their

own, with family, friends or other housemates were characterized as ‘living in the community’, whereas patients who were living in sheltered or clinical care facilities fell into the ‘residential living’ category.

Symptom assessment

Symptomatology was measured with the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), a commonly used semi-structured interview including three subscales, namely positive symptoms, negative symptoms and general pathology (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987), on a seven point scale ranging from ‘absent’ to ‘severe’. The PANSS has shown high internal consistency and good construct validity (Kay et al., 1987).

Depressive symptoms were measured with the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington, Addington, & Schissel, 1990), a structured interview with nine items on a four point scale, ranging from ‘absent’ to ‘severe’. Depression as measured with the CDSS can predict outcomes differentially from negative symptoms..

Quality of Life

Quality of life was measured using the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). The MANSA is a self-report questionnaire and addresses patients’ satisfaction within several psychosocial domains, including satisfaction with life as a whole, job (or sheltered employment), training/education, or unemployment/retirement), financial situation, number and quality of friendships, leisure activities, accommodation, personal safety, people that the patient lives with (or living alone), sex life, relationship with family, physical health, and mental health (Priebe, Huxley, Knight, & Evans, 1999). The twelve items that are rated on a seven point scale (‘could not be worse’ to ‘could not be better’) were used for analysis (the other four items are dichotomous (yes/no) and were excluded for methodological reasons). The MANSA has good construct validity and internal consistency (Priebe et al., 1999).

Statistical analysis

Confirmatory factor analysis

Based on previous work (Liemburg et al., 2013), the presupposed two factor structure of SA and ED was evaluated through confirmatory factor analysis (CFA) with the computer program Mplus version 7 (Muthén & Muthén, 2012). SA (factor 1) and ED (factor 2) were entered as latent variables of the nine PANSS items. Because of violation of the multivariate normality assumption, the items were entered according to an ordinal scale using a polychoric correlation matrix. Furthermore, a robust weighted least squares estimator (WLSMV) was used, as recommended by the literature (Jackson, Gillaspy, & Purc-Stephenson, 2009; Morata-Ramírez & Holgado-Tello, 2013; Muthén & Muthén, 2012; Schreiber, Stage, King, Nora, & Barlow, 2006). To measure the goodness-of-fit (GOF) of the factor structure, the following indices and cut-off criteria were used: the Comparative Fit index (CFI > .95), the Goodness-of-Fit index (GFI > .95), the Tucker-Lewis index (TLI >.95), the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA < 0.06), and the Weighted Root Mean Square of Residuals (WRMR < 0.90) (Muthén & Muthén, 2012). Significantly correlated residuals were introduced into the model.

Regression analysis

Hierarchical multiple regression models were used to investigate the associations between SA and ED scores on the one hand (independent variables) and HoNOS, CDSS and MANSA total scores and HoNOS subscale scores on the other hand (dependent variables), while controlling for positive symptoms (total score of PANSS positive symptoms subscale), age, gender and antipsychotic medication (expressed in chlorpromazine equivalents (Gardner, Murphy, O’Donnell, Centorrino, & Baldessarini, 2010)). SA (total score of PANSS items N2, N4, G16) and ED (total score of PANSS items N1, N3, N6, G5, G7 and G13) were entered in the first block, positive symptoms, age, gender, and antipsychotic medication were entered in the second block. A logistic regression model was used to examine the relationship between the negative symptom factors (independent variables) and living situation (dependent variable; 0 = non-residential, 1 = residential) controlling for the same confounders. All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics version 22 (IBM Corp, Armonk, NY).

Results

Patient characteristics

In total, 1157 patients fulfilled the inclusion criteria. Baseline demographic and clinical characteristics are presented in table 1. Patients were mostly male with a mean age of 45 years and they had been ill for 18,5 years on average (time since first psychotic episode). The majority of the patients were diagnosed with schizophrenia.

Table 1
Baseline clinical and demographic characteristics (N=1157)

	Total sample		Non-residential		Residential		
	Mean ± SD, N (%) or median [25th; 75th percentile] (n=1157)	Range	Mean ± SD, N (%) or median [25th; 75th percentile] (n=693a)	Range	Mean ± SD, N (%) or median [25th; 75th percentile] (n=390a)	Range	p-value
Demographics							
Age	44.3 ± 10.8	19-72	43.6 ± 10.5	19-71	46.0 ± 11.2	21-72	<.001
Duration of illness	18.5 ± 9.7	5-55	17.21 ± 8.9	5-55	21.1 ± 10.7	5 –54	<.001
Gender, % Male	775 (67.0)		435 (62.8)		295 (75.6)		<.001
Living situation							
Independent without partner	474 (41.0)		474 (68.4)		-		
Independent with partner	122 (10.5)		122 (17.6)		-		
With family/others	97 (8.4)		97 (14.0)		-		
Sheltered living/social pension	247 (21.3)		-		247 (63.3)		
Long-stay clinical facilities	143 (12.4)		-		143 (36.7)		
Other/unknown	74 (6.4)		-		-		
Diagnosis							
Schizophrenia	848 (73.3)		466 (67.2)		322 (82.6)		<.001
Schizoaffective disorder	180 (15.6)		127 (18.3)		44 (11.3)		.002

Psychotic disorder NOS	98 (8.5)		78 (11.3)		16 (4.1)		<.001
Schizophreniform disorder	18 (1.6)		15 (2.2)		3 (0.8)		.135
Delusional disorder	13 (1.1)		7 (1.0)		5 (1.3)		.765
Psychiatric comorbidityb	340 (29.4)		170 (24.5)		145 (62.8)		<.001
Substance abuse	137 (11.8)		71 (10.2)		57 (14.6)		.081
Developmental disorder	24 (2.1)		13 (1.9)		10 (2.6)		.537
Anxiety disorder	25 (2.2)		17 (2.5)		6 (1.5)		.411
Somatoform disorder	1 (0.1)		-		1 (0.3)		.360
Personality disorder	155 (13.4)		78 (11.3)		64 (16.4)		.025
Intellectual disability	37 (3.2)		15 (2.2)		19 (4.9)		.011
Medication							
Antipsychotic medication							
None	76 (6.6)		55 (8.0)		20 (5.1)		.082
Clozapine	335 (29.0)		140 (20.2)		177 (45.4)		<.001
Risperidone	194 (16.8)		76 (11.0)		37 (9.5)		.542
Olanzapine	207 (17.9)		120 (17.3)		68 (17.4)		.934
Aripiprazol	157 (13.6)		105 (15.2)		41 (10.5)		.036
Quetiapine	107 (9.2)		73 (10.5)		27 (6.9)		.039
Haloperidol	75 (6.5)		32 (4.6)		17 (4.4)		.880
Otherc	308 (26.6)		195 (28.1)		166 (42.6)		<.001
Nr of antipsychotics	1.2 ± 0.6	0-4	1.1 ± 0.5	0-4	1.4 ± 0.7	0-4	<.001
CPZ equivalent (mg/d)d	350 [150; 600]	0-3037.5	300 [115; 525]	0-1800	480 [225; 750]	0-3037.5	<.001
Nr of concomitant medications	2.4 ± 2.7	0-16	1.8 ± 2.1	0-15	3.7 ± 3.1	0-16	<.001
Outcomes							
PANSS total	51.9 ± 15.7	30-132	48.2 ± 13.7	30-100	57.3 ± 16.7	30-132	<.001
PANSS positive	12.1 ± 4.8	7-38	11.4 ± 4.4	7-31	13.0 ± 5.3	7-38	<.001
PANSS negative	13.8 ± 6.0	7-42	12.4 ± 5.1	7-32	16.1 ± 6.5	7-42	<.001
PANSS general	25.9 ± 7.9	16-69	24.4 ± 6.8	16-50	28.1 ± 8.6	16-69	<.001
PANSS social amotivation	5 [3;8]	3-20	5 [3; 7]	3-17	6 [4; 9]	3-16	<.001
PANSS expressive deficits	9 [7;13]	6-34	8 [6;12]	6-27	11 [8; 15]	6-34	<.001
HoNOS total	9.5 ± 5.7	0-37	8.1 ± 5.1	0-26	11.7 ± 5.1	0-37	<.001
CDSS total	2.5 ± 3.1	0-17	2.5 ± 3.2	0-17	2.3 ± 2.7	0-12	.384
MANSA total	59.2 ± 12.1	14-84	59.6 ± 11.4	26-84	59.0 ± 13.2	14-84	.457

Abbreviations: CPZ: chlorpromazine; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; HoNOS: Health of the Nation Outcome Scales; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; MANSA: Manchester Short Assessment of Quality of Life. aOf 74 patients the living situation was unknown
bNr of patients with one or more comorbid psychiatric disorder, most comorbid disorders were personality disorders (19.0%) and substance abuse disorders (16.8%). cOther medication included: zuclopentixol (22.7%), paliperidon (13.7%), flupentixol (9.3), pimozide (7.6%), miscellaneous (46,7%). dChlorpromazine equivalents of antipsychotic dosage were calculated based on Gardner and colleagues (2010).

Factor analysis
In table 2 we present the results of standardized factor loadings with significant correlated residuals. The goodness of fit indices for the CFA are good according the criteria given in the literature (Hu & Bentler, 1999). The RMSEA is 0.06 (CI 90%: 0.05 – 0.07), the WRMR is 0.86 (Muthén & Muthén, 2012), CFI is 0.99 and TLI is 0.98. All factor loadings are above 0.5.

Table 2
Results of confirmatory factor analysis: univariate proportions of the items and factor loadings of items N1-N4, N6, G5, G7, G13 and G16 of the PANSS (N=1157).

	Univariate proportions of the items							
PANSS item*	Category 1	Category 2	Category 3	Category 4	Category 5	Category 6	Category 7	Factor loading
Factor 1 (social amotivation)								
N2 Emotional withdrawal	0.408	0.274	0.167	0.114	0.027	0.01	0.001	0.938
N4 Passive/apathetic	0.367	0.243	0.208	0.088	0.072	0.02	0.001	0.872
G16 Active social avoidance	0.593	0.207	0.135	0.035	0.024	0.004	0.002	0.674
Factor 2 (expressive deficits)								
N1 Flat affect	0.361	0.22	0.199	0.118	0.095	0.003	0.005	0.821
N3 Poor rapport	0.58	0.171	0.183	0.041	0.016	0.006	0.003	0.847
N6 Lack of spontaneity	0.596	0.145	0.161	0.064	0.022	0.01	0.002	0.793
G5 Mannerisms and posturing	0.707	0.144	0.124	0.014	0.004	0.004	0.003	0.504
G7 Motor retardation	0.649	0.152	0.147	0.046	0.004	0.002	0	0.651
G13 Avolition	0.709	0.128	0.114	0.04	0.009	0.001	0	0.585

Abbreviations: PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale
* significant correlated residuals are (N1 with N2,N6,G7,G13,G16); (N2 with N4); (N6 with N3,G7); (G5 with G7,G16)

Hierarchical regression
Data distributions were examined for linearity and normality. CDSS scores and HoNOS behavioral problems scores were positively skewed. The distribution was improved after applying square root transformations. Furthermore, there was no evidence for multicollinearity in the regression models. Hierarchical regression analyses were performed to investigate the relationship between both SA and ED and the outcome measures.
The analyses revealed that higher SA was significantly related to worse overall functioning (HoNOS total score), more depressive symptoms (CDSS) and worse quality of life (MANSA) (results of the final models are shown in table 3). For the HoNOS subscales, higher SA was associated with symptomatic problems and social problems (see S1 Table). The observed associations remained significant after controlling for positive symptoms, age, gender and antipsychotic medication.

Table 3

Hierarchical multiple regression models for overall functioning, quality of life and depressive symptoms.

Step	Variable added	HoNOS (N = 715) a				CDSS (N = 588) b				MANSA (N = 777) c			
		β	t	p	Adj. R2	β	t	P	Adj. R2	β	t	P	Adj. R2
1	Social amotivation	.173	3.925	<.001	.158	.227	4.419	<.001	.066	-.184	-3.908	<.001	.032
	Expressive deficits	.127	2.914	.004		.037	.733	.464		.096	2.047	.041	
2	PANSS positive	.341	9.911	<.001	.272	.150	3.624	<.001	.102	-.200	-5.416	<.001	.086
	CPZ eq	.065	1.936	.053		-.048	-1.177	.240		.031	.866	.387	
	Age	.029	.906	.365		-.079	-1.964	.050		.137	3.886	<.001	
	Gender	.023	.699	.485		-.130	-3.236	.001		-.066	-1.855	.064	

Abbreviations: PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; CPZ: chlorpromazine; HoNOS: Health of the Nation Outcome Scales (subtotal of items 4, 7, 8, 9 and 10); CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; MANSA: Manchester Short Assessment of Quality of Life.

a Overall adjusted model $R^2 = .278$, $F(6.708) = 45.357$, $p < .001$

b Overall adjusted model $R^2 = .111$, $F(6.576) = 12.035$, $p < .001$

c Overall adjusted model $R^2 = .093$, $F(6.751) = 12.858$, $p < .001$

With regard to ED, higher scores were related to significantly worse overall functioning (HoNOS total score) and depressive symptoms. A positive relationship between ED and quality of life was found, indicating that higher ED was associated with higher quality of life. Higher ED scores were associated with higher scores on the HoNOS impairment subscale (cognitive and psychical or disability problems), the behavioral problems subscale and the social problems subscale. Logistic regression analyses revealed that ED was associated with residential living status (living in sheltered or clinical care facilities), which remained significant after controlling for confounders (Table 4).

Table 4

Logistic regression model for living situation: admission to sheltered or clinical facility (N = 1018)

Step	Variables	B	OR	95% C.I. for OR
1	Social amotivation	-.053	.948	.893 - 1.007
	Expressive deficits	.118	1.126	1.080 - 1.174*
	PANSS positive	.049	1.050	1.018 - 1.083*
	CPZ equivalent	.001	1.001	1.001 - 1.002*
	Age	.019	1.019	1.006 - 1.033*
	Gender	-.531	.588	.428 - .808*

Abbreviations: panss: Positive and Negative Syndrome Scale; cpz: chlorpromazine; OR = Odds ratio; C.I. = confidence interval

a reference category: non-residential living

* $p < .001$

Discussion

In this study we established that the negative symptoms factor structure consisting of social amotivation (SA) and expressive deficits (ED) also holds in a chronic population with psychotic disorders. It thereby extends previous reports demonstrating two separate factors of negative symptoms in patients in the early phase of their psychotic illness (Liemburg et al., 2013) and factor analytic studies using the Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1983) or the Schedule for Deficit Syndrome (SDS) (Kirkpatrick, Buchanan, McKenney, Alphas, & Carpenter, 1989) (see for an overview (Foussias, Agid, Fervaha, & Remington, 2014)). Furthermore, the SA factor was associated with more depressive symptoms and worse quality of life, while the ED factor was most importantly related to residential living status. These relationships were not affected by positive symptoms, age, gender or antipsychotic dosage.

The replication of the dimensional structure of negative symptoms provides good support for the subdomains across the course of illness, which was not yet firmly established in chronic samples. Furthermore, the dimensional structure of the PANSS is an important addition to the factor analytic studies using the SANS and SDS, because the PANSS is widely used in clinical trials as well as in clinical practice and recognized as an appropriate tool for assessing negative symptoms (Alphas, 2006). As such, subdomains SA and ED can be used to assess differences in treatment response and eventually guide clinical practice in choosing a treatment strategy. There are a few notable differences in the PANSS factor analytic results compared to other instruments that should not go without mention. The main difference between the SANS studies and our results, is that PANSS avolition item (G13) loads on ED, while the SANS avolition items load on SA. PANSS ratings for avolition are merely based on observed behavior and could therefore be rated as a disturbance in willful initiation of behavior or facial expression, whereas the SANS avolition items may be rated more of a social motivational deficit (Liemburg et al., 2013). Furthermore, the avolition item of the PANSS (G13) and the mannerisms and posing item (G5), which also loads on the ED factor in our study, have previously been reported as part of the disorganized factor of the PANSS. These items were nevertheless included in our analysis, because previous work showed that the factor loadings warranted inclusion in ED and that removal of these items did not improve the model fit (Liemburg et al., 2013). The current factor loadings of G5 and G13 were comparable to this previous study.

The value of the distinction in subdomains is its relationship with functional and clinical outcomes (Kirkpatrick, Fenton, Carpenter, & Marder, 2006). Most importantly we found that higher ED was related to residential living (i.e. living in a sheltered or clinical care facility), while SA was related to more depressive symptoms and lower quality of life. Residential patients generally have a more severe course of illness and the poorest outcomes. This suggests that ED is more strongly associated with a more severe course of illness and poorer functional outcomes, contradicting evidence for SA as the key predictor of functioning (Fervaha, Foussias, et al., 2014; Strauss et al., 2013). A possible explanation for the relationship with residential living is that patients with ED seem more 'ill'. That is, family, friends or health care workers may more often interpret SA as for example demoralization, indifference or laziness; extremes of 'normal' behavior. ED on the other hand, is

more difficult to place within the frames of normal behavior and can seem more deviant and therefore lead to seeking help, for example in the form of admission to a residential care facility. Indeed, ED has been linked to neurocognitive deficits before (Blanchard & Cohen, 2006; Foussias & Remington, 2010; Keefe et al., 1992; Liemburg et al., 2013) and was related to the impairment subscale of the HoNOS in this study (measuring cognition and disability) confirming higher disability and higher need for intensive (residential) care. Interestingly, these patients do not report lower quality of life than less disabled patients (given that higher ED was related to better quality of life; see also De Heer-Wunderink and colleagues (2012)). The experience of a good 'person-environment fit' by the residential group may in part explain these findings.

Previous findings on the relationship between negative symptoms and depression have been inconsistent (i.e. some studies have reported an association (Kitamura & Suga, 1991; Markou, 1996; Sax et al., 1996), while others have not (Lindenmayer, Grochowski, & Kay, 1991; Newcomer, Faustman, Yeh, & Csernansky, 1990; Norman & Malla, 1994)). Our findings indeed suggest a relationship between depressive symptoms and negative symptoms. However, this relationship seems to be limited to SA. This suggests that the inconsistency in the relationship between depression and negative symptoms may (in part) be explained by the subdomain structure of negative symptoms. That is, when subjects demonstrate different scores on each subdomain (high on SA and low on ED or vice versa), their total of negative symptoms may be similar, while their relationship with depression is different as this is driven by SA.

Quality of life was significantly associated with SA. This is in line with previous work (Liemburg et al., 2013). In addition, we found a relationship between SA and the subscale social problems of the HoNOS (S1 Table). Since quality of life has also been associated with social functioning (Bell, Corbera, Johannesen, Fiszdon, & Wexler, 2013; Rocca et al., 2014), this leads us to suggest that the relationship between SA and quality of life is of an indirect nature. That is, SA causes problems with social functioning, which in turn has an effect upon the subjective quality of life. A mediation analysis demonstrated that the relationship between SA and quality of life was indeed influenced by social problems (partial mediation) (S1 Figure). However, since we did not explicitly state any hypothesis with regard to this relationship, this interpretation should be treated with caution. Higher ED was associated with better quality of life. The direction of this association is surprising and the strength of the association increased upon including positive symptoms in the regression model. This suggests that other factors influence this relationship, which makes this result difficult to interpret with the current data and deserves further investigation.

Taken together, our results seem to indicate that both factors differentially relate to distinct aspects of functioning. SA seems to be most strongly related to social-emotional aspects of functioning, reflected in associations with depressive and psychological symptoms (HoNOS subscale) and quality of life. ED on the other hand, seems to be more strongly related to aspects of everyday functioning and behavioral problems, as reflected by its associations with living situation, cognitive and disability problems (HoNOS impairment subscale) and the behavioral problems subscale of the HoNOS.

Keeping in mind that replication is needed in both chronic and other samples, some

clinical implications of these findings could be cautiously suggested. Considering that SA has been linked to deficits in anticipatory pleasure (Foussias & Remington, 2010; Foussias et al., 2011; Gard et al., 2007), the individually oriented Cognitive Behavioral Therapy (CBT) model constructed by Staring and colleagues (Staring, Ter Huurne, & van der Gaag, 2013) that specifically aims at reducing negative symptoms by targeting dysfunctional beliefs including experiencing pleasure, could be particularly suited to target SA. For ED, the loss of initiative factor, personalized rehabilitation approaches aimed at examining each patient's wishes and strengths, and accepting and working around the impairments, may be most suitable. These could include the rehabilitation approach by Anthony and colleagues (Anthony, Cohen, Farkas, & Gagne, 2002), or compensatory strategies such as Cognitive Adaptation Training (Velligan et al., 2000) or Cognitive Compensatory Training (Mendella et al., 2015). Some pharmacological treatments have shown to selectively impact SA and ED. For example, add-on mirtazapine or selegiline showed a selective effect on SA, while add-on galantamine showed specific effects on ED, and amisulpride affected both subdomains (Azorin et al., 2014). However, further research into the effects of drugs on the specific subdomains is needed.

Future research should focus on the distinction between social-emotional functioning and everyday activities to further disentangle the differential clinical correlates of both factors and to elucidate the inconsistencies in the literature. Longitudinal studies should investigate whether early interventions are useful in preventing the development of subdomain related functional problems. Intervention studies that take the subdivision of negative symptoms into account are still rare. Further, it would be useful to investigate whether the subdomains retrieved from the PANSS and SANS are interchangeable (which one would expect based on the high correlation between the PANSS negative subscale and the SANS (Lyne, Kinsella, & O'Donoghue, 2012)), in order to examine whether inconsistencies with regard to the functional correlates can be explained by the scale that is used. Efforts have been made in developing scales which reliably measure both subdomains of negative symptoms (Kirkpatrick et al., 2011; Kring, Gur, Blanchard, Horan, & Reise, 2013). Strengths of this study are its large sample size and the fact that the data were derived from a Routine Outcome Monitoring database for which patients were not selected for research purposes and therefore are representative of the real-world population. Another strength of our study is that we did not only focus on functional outcomes but on depression and subjective quality of life as well. A limitation is the relatively low negative symptom scores (on average a rating of 'minimal' on each item). The lack of inclusion criteria with regard to negative symptom severity may have biased our results. Future research with patients with more profound negative symptoms is necessary to further investigate whether the relationships that we found are also applicable to those with severe negative symptoms. Furthermore, we were not able to explore proposed underlying mechanisms of SA and ED because cognitive measures and measures of anticipatory pleasure were not part of the standard PHAMOUS screening. Different neurobiological correlates have been proposed for lack of interest versus lack of initiative (Aleman, 2014), concepts related to the present two negative factors, which deserve further investigation.

In conclusion, this study replicates the multidimensionality of negative symptoms and showed unique correlates of these two factors. Our results suggest that SA is

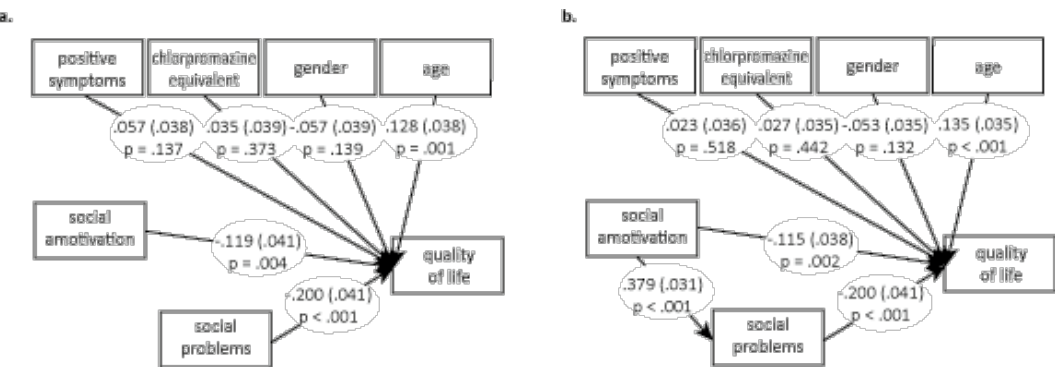
predominantly related to social-emotional aspects of functioning, and that ED is particularly related to aspects of everyday functioning. Better understanding of the negative symptom subdomains is of value in developing treatments targeting negative symptoms in schizophrenia, which still represent an unmet need in this patient population.

S1 Table
Hierarchical multiple regression models for HoNOS subscales.

Step	Variable added	Behavioral problems 1-3a				Impairment 4-5b				Symptomatic problems 6-8c				Social problems 9-12d			
		β	t	p	Adj. R2	β	t	p	Adj. R2	β	t	p	Adj. R2	β	t	p	Adj. R2
1	Social amotivation	.013	.268	.789	.050	.021	.434	.665	.053	.211	4.857	<.001	.111	.154	3.369	.001	.182
	Expressive deficits	.169	3.581	.000		.170	3.598	<.001		-.026	-.602	.547		.236	5.251	<.001	
2	PANSS positive	.065	1.733	.083	.121	.063	1.698	.090	.121	.425	12.520	<.001	.280	.171	4.818	<.001	.213
	CPZ eq	.071	1.941	.053		.067	1.834	.067		.059	1.780	.075		.069	2.012	.045	
	Age	.245	6.936	.000		.242	6.846	<.001		-.033	-1.040	.299		.012	.371	.711	
	Gender	-.038	-1.074	.283		-.035	-.986	.324		-.022	-.693	.488		.035	1.036	.301	

Abbreviations: HoNOS: Health of the Nation Outcome Scales; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; CPZ eq: chlorpromazine equivalents. a Overall adjusted model R2 = .128, F(6.728)=17.710, p<.001, b Overall adjusted model R2 = .128, F(6.728)=17.672, p<.001, c Overall adjusted model R2 = .286, F(6.722)=47.816, p<.001, d Overall adjusted model R2 = .220, F(6.726)=33.795, p<.001

S1 Figure
Standardized regression coefficients, standard errors and p-values for the relationship between social amotivation and quality of life (Figure a) as mediated by social problems (Figure b). Analysis were conducted in Mplus and corrected for age, gender and chlorpromazine equivalents.



Acknowledgements

We would like to thank dr. Ellen Visser for assistance with use of the database. Data collection was made possible by the Rob Giel Research Center. The authors thank patients and staff of the Mental Health Organizations: GGZ Friesland, Lentis, GGZ Drenthe and the University Center of Psychiatry of the University Medical Center Groningen.

References

- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3(4), 247–51.
- Aleman, A. (2014). Neurocognitive basis of schizophrenia: information processing abnormalities and clues for treatment. *Advances in Neuroscience*.
- Alphs, L. (2006). An industry perspective on the NIMH consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 225–230.
- Andreasen, N. C. (1983). *Scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. University of Iowa, Iowa City.
- Anthony, W. A., Cohen, M., Farkas, M., & Gagne, C. (2002). *Psychiatric Rehabilitation*. Boston: Center for Psychiatric Rehabilitation.
- Azorin, J.-M., Belzeaux, R., Adida, M., Hospital, S. M., & Marguerite, B. Sainte. (2014). Negative Symptoms in Schizophrenia: Where We have been and Where We are Heading. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 20(9), 801–8.
- Bell, M. D., Corbera, S., Johannesen, J. K., Fiszdon, J. M., & Wexler, B. E. (2013). Social cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia: are there subtypes with distinct functional correlates? *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 186–96.
- Blanchard, J. J., & Cohen, A. S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 238–45.
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., & Rejas, J. (2010). Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(3), 280–6.
- De Heer-Wunderink, C., Visser, E., Caro-Nienhuis, A., Sytema, S., & Wiersma, D. (2012). Supported housing and supported independent living in the Netherlands, with a comparison with England. *Community Mental Health Journal*, 48(3), 321–7.
- Faerden, A., Friis, S., Agartz, I., Barrett, E. A., Nesvåg, R., Finset, A., & Melle, I. (2009). Apathy and functioning in first-episode psychosis. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 60(11), 1495–1503.
- Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Foussias, G., & Remington, G. (2014). Effect of antipsychotic medication on overall life satisfaction among individuals with chronic schizophrenia: Findings from the NIMH CATIE study. *European Neuropsychopharmacology*, 24(7), 1078–1085.
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2014). Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–10.

- Fitzgerald, P. B., De Castella, R. A., Filia, K., Collins, J., Brewer, K., Williams, C. L., ... Kulkarni, J. (2003). A longitudinal study of patient- and observer-rated quality of life in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 119(1-2), 55–62.
- Foussias, G., Agid, O., Fervaha, G., & Remington, G. (2014). Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 24(5), 693–709.
- Foussias, G., Mann, S., Zakzanis, K. K., van Reekum, R., Agid, O., & Remington, G. (2011). Prediction of longitudinal functional outcomes in schizophrenia: the impact of baseline motivational deficits. *Schizophrenia Research*, 132(1), 24–7.
- Foussias, G., & Remington, G. (2010). Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 359–69.
- Foussias, G., Siddiqui, I., Fervaha, G., Agid, O., & Remington, G. (2014). Dissecting negative symptoms in schizophrenia: Opportunities for translation into new treatments. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 1–11.
- Gard, D. E., Kring, A. M., Gard, G. M., Horan, W., & Green, M. F. (2007). Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 253–260.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *The American Journal of Psychiatry*, 167(6), 686–93.
- Gur, R., Kohler, C. G., Ragland, J. D., Siegel, S. J., Lesko, K., Bilker, W. B., & Gur, R. C. (2006). Flat affect in schizophrenia: Relation to emotion processing and neurocognitive measures. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 279–287.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 250–258.
- Hu, L., & Bentler, P. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling*, 6(1), 1–55.
- Hunter, R., & Barry, S. (2012). Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(6), 432–6.
- Jackson, D. L., Gillasp, J. A., & Purc-Stephenson, R. (2009). Reporting practices in confirmatory factor analysis: an overview and some recommendations. *Psychological Methods*, 14(1), 6–23.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. a. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–76.
- Keefe, R. S., Harvey, P. D., Lenzenweger, M. F., Davidson, M., Apter, S. H., Schmeidler, J., ... Davis, K. L. (1992). Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: Negative symptoms. *Psychiatry Research*, 44, 153–165.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., McKenney, P. D., Alphas, L., & Carpenter, W. T. (1989). The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 30(2), 119–123.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W., & Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 214–9.

- Kirkpatrick, B., & Fischer, B. a. (2006). Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 246–9.
- Kirkpatrick, B., Strauss, G. P., Nguyen, L., Fischer, B. a., Daniel, D. G., Cienfuegos, A., & Marder, S. R. (2011). The brief negative symptom scale: Psychometric properties. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 300–305.
- Kitamura, T., & Suga, R. (1991). Depressive and negative symptoms in major psychiatric disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 32(1), 88–94.
- Kring, A. M., Gur, R., Blanchard, J. J., Horan, W., & Reise, S. P. (2013). The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final development and validation. *American Journal of Psychiatry*, 170(February), 165–172.
- Liemburg, E., Castelein, S., Stewart, R., van der Gaag, M., Aleman, A., & Knegtering, H. (2013). Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *Journal of Psychiatric Research*, 47(6), 718–25.
- Lindenmayer, J., Grochowski, S., & Kay, S. R. (1991). Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, 32(6), 528–533.
- Lyne, J. P., Kinsella, A., & O'Donoghue, B. (2012). Can we combine symptom scales for collaborative research projects? *Journal of Psychiatric Research*, 46(2), 233–238.
- Malaspina, D., Walsh-messinger, J., Gaebel, W., Morris, L., Gorun, A., Prudent, V., ... Smith, L. M. (2014). Negative symptoms, past and present: a historical perspective and moving to DSM-5. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(5), 710–24.
- Markou, P. (1996). Depression in schizophrenia: A descriptive study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30(3), 354–357.
- Mendella, P. D., Burton, C. Z., Tasca, G. a, Roy, P., St Louis, L., & Twamley, E. W. (2015). Compensatory cognitive training for people with first-episode schizophrenia: results from a pilot randomized controlled trial. *Schizophrenia Research*, 162(1-3), 108–11.
- Messinger, J. W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A. D., & Malaspina, D. (2011). Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clinical Psychology Review*, 31(1), 161–8.
- Millan, M. J., Fone, K., Steckler, T., & Horan, W. (2014). Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 24(5), 645–692.
- Morata-Ramírez, M., & Holgado-Tello, F. P. (2013). Construct Validity of Likert Scales through Confirmatory Factor Analysis: A Simulation Study Comparing Different Methods of Estimation Based on Pearson and Polychoric Correlations. *International Journal of Social Science Studies*, 1(1), 54–61.
- Muthén, L. K., & Muthén, B. O. (2012). *Mplus User's Guide. Seventh Edition. (1998-2012). (7th ed.)*. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén.
- Newcomer, J. W., Faustman, W. O., Yeh, W., & Csernansky, J. G. (1990). Distinguishing depression and negative symptoms in unmedicated patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 31(3), 243–50.

- Norman, R., & Malla, A. (1994). Correlations Over Time Between Dysphoric Mood and Symptomatology in Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 37(1), 34–38.
- Priebe, S., Huxley, P., Knight, S., & Evans, S. (1999). Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *The International Journal of Social Psychiatry*, 45(1), 7–12.
- Rabinowitz, J., Levine, S. Z., Garibaldi, G., Bugarski-Kirola, D., Berardo, C. G., & Kapur, S. (2012). Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 147–50.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., McMeniman, M., Mendelowitz, A., & Bilder, R. M. (2004). Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 161(3), 473–479.
- Rocca, P., Montemagni, C., Zappia, S., Piterà, R., Sigauo, M., & Bogetto, F. (2014). Negative symptoms and everyday functioning in schizophrenia: a cross-sectional study in a real world-setting. *Psychiatry Research*, 218(3), 284–9.
- Sax, K. W., Strakowski, S. M., Keck, P. E., Upadhyaya, V. H., West, S. a, & McElroy, S. L. (1996). Relationships among negative, positive, and depressive symptoms in schizophrenia and psychotic depression. *The British Journal of Psychiatry*, 168(1), 68–71.
- Schreiber, J. B., Stage, F. K., King, J., Nora, A., & Barlow, E. A. (2006). Reporting structural equation modeling and confirmatory factor analysis results: A review. *Journal of Educational Research*, 99(6), 323–337.
- Siris, S. G. (2000). Depression in schizophrenia: perspective in the era of “Atypical” antipsychotic agents. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1379–1389.
- Staring, A. B. P., Ter Huurne, M.-A. B., & van der Gaag, M. (2013). Cognitive Behavioral Therapy for negative symptoms (CBT-n) in psychotic disorders: a pilot study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 44(3), 300–6.
- Strauss, G. P., Horan, W., Kirkpatrick, B., Fischer, B. a, Keller, W. R., Miski, P., ... Carpenter, W. (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 47(6), 783–90.
- Velligan, D., Bow-thomas, C. C., Huntzinger, C., Ritch, J., Ledbetter, N., Prihoda, T. J., & Miller, A. L. (2000). Randomized Controlled Trial of the Use of Compensatory Strategies to Enhance Adaptive Functioning in Outpatients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1317–1323.
- Ventura, J., Helleman, G., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 113(203), 189–199.
- Ventura, J., Subotnik, K. L., Gitlin, M. J., Gretchen-Doorly, D., Ered, A., Villa, K. F., ... Nuechterlein, K. H. (2015). Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 407–13.
- Wing, J. K., Beevor, A. S., Curtis, R. H., Park, S. B. G., Hadden, S., & Burns, A. (1998). Health of the nation outcome scales (HoNOS): Research and development. *British Journal of Psychiatry*.

Supporting information

S1 Table. Hierarchical multiple regression models for HoNOS subscales (results of final models are shown).

S1 Figure. Standardized regression coefficients, standard errors and p-values for the relationship between social amotivation and quality of life (Figure a) as mediated by social problems (Figure b). Analysis were conducted in Mplus and corrected for age, gender and chlorpromazine equivalents.

Dit artikel werd geschreven op verzoek van de redactie van GGZet Wetenschappelijk n.a.v. het proefschrift van Annemarie Stiekema getiteld 'On the road to recovery: Addressing negative symptoms, cognitive deficits and environmental factors', dat zij op woensdag 14 september 2016 zal verdedigen.

Op weg naar herstel

Annemarie Stiekema

De meeste mensen hebben doelen en wensen die betrekking hebben op sociale en intieme relaties, een eigen woonplek, een baan, een goede lichamelijke gezondheid en financiële onafhankelijkheid. Dat is voor mensen met een ernstige psychische aandoening (EPA) niet anders (Farkas & Anthony, 2010; Projectgroep PvA ernstige psychische aandoeningen, 2014; Theunissen et al., 2014). Het is voor hen echter moeilijker om deze wensen te verwezenlijken en deze doelen te bereiken. Als we het hebben over herstel, dan hebben we het niet alleen over herstel van symptomen van de ziekte, maar ook over de wensen en doelen met betrekking tot relaties, wonen, werken en andere levensgebieden. Het herstelproces is een persoonlijk proces van aanpassing aan de beperkingen die worden veroorzaakt door aspecten van de ziekte (Anthony, 1993). Ook het aanpassen van doelen hoort daarbij, of het vinden van nieuwe doelen en een nieuwe betekenis waardoor iemand naar tevredenheid kan leven. Het is de taak van professionals in de geestelijke gezondheidszorg om patiënten te ondersteunen bij hun herstelproces.

In het proefschrift 'On the road to recovery' staan langdurig opgenomen patiënten met een EPA centraal. Zij vormen een kwetsbare groep mensen bij wie het herstelproces vaak is gestagneerd. Voor deze groep zijn vernieuwingen in de zorg de laatste jaren achtergebleven en er zijn nauwelijks wetenschappelijk bewezen herstelondersteunende interventies (Killaspy, 2006, 2014; Novella, 2010). Omdat negatieve symptomen en cognitieve stoornissen een grote invloed hebben op iemands dagelijks functioneren (Bowie et al., 2008; Bowie, Reichenberg, Patterson, Heaton, & Harvey, 2006; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Herbener & Harrow, 2004; Milev, Ho, Arndt, & Andreasen, 2005; D. Velligan, Bow-Thomans, Mahurin, Miller, & Halgunseth, 2000) en er nog weinig onderzoek naar is gedaan bij langdurig opgenomen patiënten, hebben we deze relatie nader onderzocht in deze groep mensen. Door negatieve symptomen beter te begrijpen, kunnen we richting geven aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Daarom onderzochten we de onderverdeling van negatieve symptomen in twee subdomeinen en hun verloop over tijd. Daarnaast richtten we ons op een methode om de impact van cognitieve stoornissen op het dagelijks leven te verminderen. We evalueerden een praktische verpleegkundige methode genaamd Cognitieve Adaptatie Training (CAT). Ook beschreven we de achtergrond en onderzoeksopzet van het vervolgonderzoek naar CAT, waarvan de uitvoering op het moment van schrijven nog in volle gang is. Tot slot evalueerden we een interventie gericht op aanpassingen in de omgeving van patiënten om het gemakkelijker te maken om een gezonde leefstijl aan te nemen. In onze studie hebben we gekeken naar de effecten van deze interventie op het gebied

van psychosociaal functioneren. Deze samenvatting begint met een beschrijving van de doelgroep, biedt een overzicht van de studies en een algemene conclusie.

Ernstige psychische aandoeningen

Wanneer een psychische aandoening langere tijd het functioneren ernstig belemmert, wordt gesproken van een EPA (Delepaul & de Consensusgroep EPA, 2013). Binnen de groep van EPA's nemen psychotische stoornissen een belangrijke plek in: ongeveer twee derde van de mensen met een EPA is gediagnosticeerd met schizofrenie of een andere psychotische stoornis (Delepaul & de Consensusgroep EPA, 2013). De algemene kenmerken van schizofrenie zijn positieve symptomen en negatieve symptomen (American Psychiatric Association, 2000). Positieve symptomen gaan over verschijnselen die wél voorkomen bij mensen met een psychotische stoornis, maar niet bij mensen die daar geen last van hebben. Zo kan iemand bijvoorbeeld stemmen horen of dingen zien die er niet zijn (hallucinaties), of het idee hebben achtervolgd te worden of persoonlijke boodschappen te krijgen via de tv, terwijl dat niet zo is (wanen). Negatieve symptomen zijn verschijnselen die niet voorkomen bij mensen met een psychotische stoornis, maar die gezonde mensen wel vertonen. Iemand heeft bijvoorbeeld geen interesse meer in dingen die hij vroeger wel leuk vond of is moeilijk te motiveren voor alledaagse dingen of leuke uitjes (verminderde motivatie), neemt geen initiatief meer om af te spreken (verminderde initiatiefname), zegt in een gesprek veel minder terug dan normaal (verminderde spraak), of toont weinig emoties, ook als hij iets moeilijks of juist iets heel leuks meemaakt (vervlakt affect). Naast positieve en negatieve symptomen zijn cognitieve stoornissen kenmerkend voor schizofrenie. Iemand kan bijvoorbeeld snel vergeten wat net tegen hem is gezegd (geheugen), is snel afgeleid en kan daardoor dingen onafgemaakt achterlaten (aandacht), of heeft moeite met het overzien van de dag (onderdeel van executieve functies). Niet alle mensen met schizofrenie hebben dezelfde symptomen en ook binnen een persoon varieert de symptomatologie over tijd (Chang et al., 2011; Evensen et al., 2012; Hovington, Bodnar, Joobar, Malla, & Lepage, 2012). Bovendien komen deze symptomen en beperkingen ook bij andere EPA's voor (Ameen & Ram, 2007). Andere psychische aandoeningen worden tot de EPA's gerekend wanneer ze een ernstig beloop hebben. Voorbeelden van andere EPA's zijn een ernstige depressieve stoornis, bipolaire stoornis (vroeger manisch-depressief genoemd), persoonlijkheidsstoornis, verslaving of ontwikkelingsstoornis (zoals autisme) (Delepaul & de Consensusgroep EPA, 2013). Veel mensen met een EPA ervaren naast de 'hoofdstoornis' ook andere psychische problemen. Zo hebben mensen met schizofrenie relatief vaak depressieve klachten (Siris, 2000). Somatische aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, komen ook vaker voor bij mensen met een EPA dan bij mensen zonder EPA (Fleischhacker et al., 2008; Hennekens, Hennekens, Hollar, & Casey, 2005; Newcomer & Hennekens, 2007).

Niet alleen symptomen hebben een grote invloed op het dagelijks leven. Ook de periode waarin bijvoorbeeld schizofrenie zich ontwikkelt speelt hierbij een rol. Over het algemeen manifesteert schizofrenie zich rond het twintigste levensjaar, waardoor mensen hun kans mislopen om een sociaal netwerk op te bouwen, school af te maken of een baan te krijgen (Delepaul & de Consensusgroep EPA, 2013; Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2009). Een EPA hindert mensen op die manier om een goede

start te maken met een deelname aan de samenleving, waardoor ze als het ware een achterstand oplopen. Doordat een groot deel van de mensen blijvend last heeft van negatieve symptomen en cognitieve stoornissen, is het ook nog eens heel moeilijk om die achterstand weer in te halen en ‘mee te doen’ zoals de meeste mensen dat graag zouden willen. Mensen met een EPA hebben dan ook vaak langdurige en intensieve zorg nodig van zorgprofessionals. De meeste mensen met een EPA kunnen thuis blijven wonen en krijgen bijvoorbeeld hulp van familie en/of de geestelijke gezondheidszorg (GGz). Soms vindt voor een korte periode een opname plaats op een psychiatrische afdeling van een ziekenhuis. Een kleine groep, ongeveer 26.000 mensen in Nederland, herstelt tijdens zulke opnames niet voldoende om zich thuis staande te kunnen houden. Voor hen is wonen in de maatschappij op dat moment niet haalbaar. Als het langere tijd niet lukt om zelfstandig te kunnen functioneren ten gevolge van een psychische aandoening, kunnen mensen baat hebben bij langdurige intensieve klinische zorg. Over het algemeen hebben mensen dan al meerdere opnames achter de rug.

Langdurig opgenomen patiënten

Onder langdurige intensieve klinische zorg kunnen de beschermde woonvormen en klinische woonvormen worden verstaan. In een beschermde woonvorm hebben patiënten meestal hun eigen slaapkamer in een huis in de maatschappij, die ze met andere patiënten delen. Welke zorg verleend wordt en hoe intensief de zorg van de hulpverleners is, hangt af van de behoeften van de patiënt. Meestal gaat dit om ondersteuning van dagelijkse taken zoals huishoudelijke activiteiten, of om hulp bij het houden van overzicht en structuur van het dagelijks leven. In een klinische woonvorm delen patiënten een huis met anderen op het terrein van een GGz-instelling, of hebben ze daar hun eigen kamer in grotere gebouwen waarin grotere aantallen patiënten verblijven. In een klinische woonvorm zijn psychiatrisch verpleegkundigen 24 uur per dag aanwezig. Zij bieden ook ondersteuning van eenvoudige dagelijkse activiteiten, zoals aankleden, douchen en het doen van de was. Van oudsher betekende een opname in een psychiatrisch inrichting dat je er de rest van je leven zou blijven. Omdat veel patiënten niet genezen konden worden van hun ziekte werden ze gezien als uitbehandeld en opgegeven (Petry, 2011)¹. Halverwege de vorige eeuw kwam daar verandering in, onder andere doordat er betere medicijnen beschikbaar kwamen zoals de antipsychotica, maar ook doordat men zich realiseerde dat mensen beter konden leven wanneer ze in de maatschappij woonden in plaats van in een psychiatrische instelling (Killaspy, 2006, 2014b; Novella, 2010). De zorg richtte zich niet langer alleen op de symptomen, maar ook op het ondersteunen van het zo zelfstandig mogelijk kunnen functioneren en naar tevredenheid kunnen leven, zelfs wanneer symptomen langdurend of blijvend zijn. De zorg in de huidige woonvormen gaan dan ook uit van een terugkeer naar wonen in de maatschappij als dat mogelijk is, of van een klinische woonvorm

¹ De documentaire ‘Uitbehandeld maar niet opgegeven’ en het boek met dezelfde naam schetsen de ontwikkelingen van de psychiatrie, vanuit het persoonlijke verhaal van de inmiddels gepensioneerd psychiater Detlef Petry. Een absolute aanrader voor eenieder die een beeld wil krijgen van de mensen over wie dit onderzoek gaat.

naar een beschermde woonvorm. Maar nog steeds verblijven mensen er soms tientallen jaren of voor de rest van hun leven. Bijvoorbeeld omdat zelfstandiger wonen te hoog gegrepen lijkt, of doordat mensen die langere tijd in een woonvorm verblijven allerlei vaardigheden verliezen omdat veel dagelijkse taken van hen worden overgenomen. Wat ook meespeelt is dat mensen vaak het contact hebben verloren met de mensen die ze kenden voordat ze ziek werden of werden opgenomen en daardoor geen zicht meer hebben op hun leven buiten de instelling. Daarnaast spelen blijvende negatieve symptomen en cognitieve stoornissen een grote rol in de zorgafhankelijkheid (Fett et al., 2011; McGurk, Mueser, Walling, Harvey, & Meltzer, 2004). Voor negatieve symptomen en cognitieve stoornissen zijn nog geen goede behandelingen beschikbaar. Daarom hebben we ons met name gericht op negatieve symptomen en cognitieve stoornissen.

Negatieve symptomen

Sociale demotivatie en verminderde expressie

Voorbeelden van negatieve symptomen zijn hierboven al kort benoemd. Over het algemeen wordt gesproken over vijf componenten: vervlakt affect, verminderde spraak, verminderde ervaring van plezier, verminderde sociale motivatie en apathie (Kirkpatrick, Fenton, Carpenter, & Marder, 2006). Negatieve symptomen beperken het dagelijks leven via hun invloed op sociaal functioneren, maar ook op studie, werk en vrijetijdsbesteding (Hunter & Barry, 2012; Rabinowitz et al., 2012; Ventura, Helleman, Thames, Koellner, & Nuechterlein, 2009). Mensen met ernstige negatieve symptomen ondernemen vaak weinig, lijken nergens voor te motiveren te zijn en brengen veel tijd liggend op bed of zittend in een stoel door. De combinatie van symptomen en de ernst van symptomen verschillen per persoon, maar kan ook binnen de persoon fluctueren over de tijd (Buchanan, 2007). Die heterogeniteit maakt dat het ingewikkeld is om behandelingen te ontwikkelen om negatieve symptomen te verminderen (Blanchard & Cohen, 2006; Kirkpatrick et al., 2006). Stel bijvoorbeeld dat een ‘symptoom a’ wel afneemt door een behandeling, maar ‘symptoom b’ niet. Door alle symptomen samen te nemen in plaats van apart van elkaar te evalueren, bestaat de mogelijkheid dat het effect van de behandeling op een bepaald symptoom wordt gemist en de behandeling daardoor niet beschikbaar komt. Bovendien kan het zo zijn dat symptoom a samenhangt met sociaal functioneren maar symptoom b niet, terwijl symptoom b, maar niet symptoom a, samenhangt met kwaliteit van leven. Omdat sommige symptomen wel meer op elkaar lijken dan op andere, kan ook gekeken worden naar groepen van symptomen, bijvoorbeeld wanneer verondersteld wordt dat bepaalde symptomen dezelfde oorzaak hebben. Daarom hebben we onderzoek gedaan naar twee symptoomgroepen, de subdomeinen sociale demotivatie (*social amotivation*, SA) en verminderde expressie (*expressive deficits*, ED). SA omvat de symptomen gerelateerd aan een verminderde motivatie om deel te nemen aan sociale interacties, terwijl ED de verminderde emotionele perceptie en verminderde spraak omvat (Foussias & Remington, 2010; Liemburg et al., 2013).

Veel wetenschappers zijn het eens over de verdeling van negatieve symptomen in deze twee subdomeinen. Echter, dit onderscheid is vooral gebaseerd op studies met jonge mensen die nog niet lang ziek zijn (Blanchard & Cohen, 2006; Liemburg et

al., 2013; Messinger et al., 2011). Er is nog maar één onderzoek eerder gedaan bij mensen met een langere ziekteduur (Fervaha, Foussias, Agid, & Remington, 2013). De eerste onderzoeksvraag was daarom of het onderscheid in subdomeinen ook gevonden kon worden in patiënten met een langere ziekteduur (de gemiddelde ziekteduur was 18 jaar). De resultaten bevestigen het onderscheid in de subdomeinen SA en ED. Vervolgens hebben we het verband tussen de subdomeinen enerzijds en functioneren en welzijn anderzijds onderzocht. SA en ED blijken beide samen te hangen met globaal functioneren: hoe ernstiger de symptomen van SA en ED, hoe meer problemen met globaal functioneren. Maar we vonden ook dat SA en ED verschillend gerelateerd zijn aan andere uitkomstmaten: ernstiger SA hangt samen met meer depressieve klachten en een lagere kwaliteit van leven, terwijl dit verband niet werd gevonden voor ED. Omgekeerd is ernstiger ED gerelateerd aan het wonen in een beschermde of klinische woonvorm in plaats van zelfstandig, maar die samenhang is er niet voor SA. Op basis van deze bevindingen concluderen we dat SA voornamelijk is gerelateerd aan sociaal-emotionele aspecten van het functioneren, en dat ED vooral is gerelateerd aan aspecten van het dagelijks functioneren. We moeten echter wel voorzichtig zijn met deze conclusie, omdat er nog maar weinig onderzoek is gedaan bij mensen die langdurig ziek zijn. Het is daarom van belang dat er nog meer onderzoek plaatsvindt naar deze subdomeinen en hun relatie met functioneren en welzijn, om te kijken of onze resultaten gerepliceerd kunnen worden.

Deze informatie kan gebruikt worden in de klinische praktijk. Een behandelaar kan bijvoorbeeld nagaan of bij iemand vooral de symptomen van een van beide subdomeinen op de voorgrond staan. Dit kan helpen om gericht behandeling in te zetten, en geeft informatie over de gerelateerde verwachte uitkomsten met betrekking tot functioneren en kwaliteit van leven. Er zijn echter nog weinig effectieve behandelingen voor negatieve symptomen in het algemeen, en er is weinig bekend over behandelingen die selectief hun uitwerking hebben op één van de subdomeinen. Onze studie biedt ook aanknopingspunten voor onderzoek naar mogelijke behandelingen. Zo is het bijvoorbeeld zinvol om te kijken of bepaalde geneesmiddelen of niet-farmacologische behandelingen de symptomen van één of van beide subdomeinen en de gerelateerde uitkomsten met betrekking tot functioneren en welzijn verminderen (Kirkpatrick et al., 2006). Tot nu toe is er nog niet veel bekend over de selectieve werking van behandelingen op de subdomeinen. Dit is dus een belangrijk aandachtspunt voor toekomstig onderzoek.

Het verloop van sociale demotivatie en verminderde expressie over tijd

In een tweede studie hebben we verder onderzoek gedaan naar de subdomeinen van negatieve symptomen. Er is namelijk nog maar weinig bekend over het verloop van de subdomeinen over tijd. Bijvoorbeeld of de subdomeinen variëren in ernst, beide verminderen of verergeren of dat SA en ED een verschillend verloop over tijd laten zien. Tot op heden zijn er drie studies die dit hebben onderzocht, maar zij laten alle drie verschillende resultaten zien. Daarom hebben we onderzocht of de ernst van SA en ED verandert over een periode van zes jaar, waarbij er een meting was aan het begin van het onderzoek, na drie jaar en na zes jaar.

We vonden dat zowel SA als ED een kleine, maar statistisch significante vermindering over de periode van zes jaar laat zien. De grootste verandering vond plaats in de eerste helft van het onderzoek. Het lijkt er dus op dat negatieve

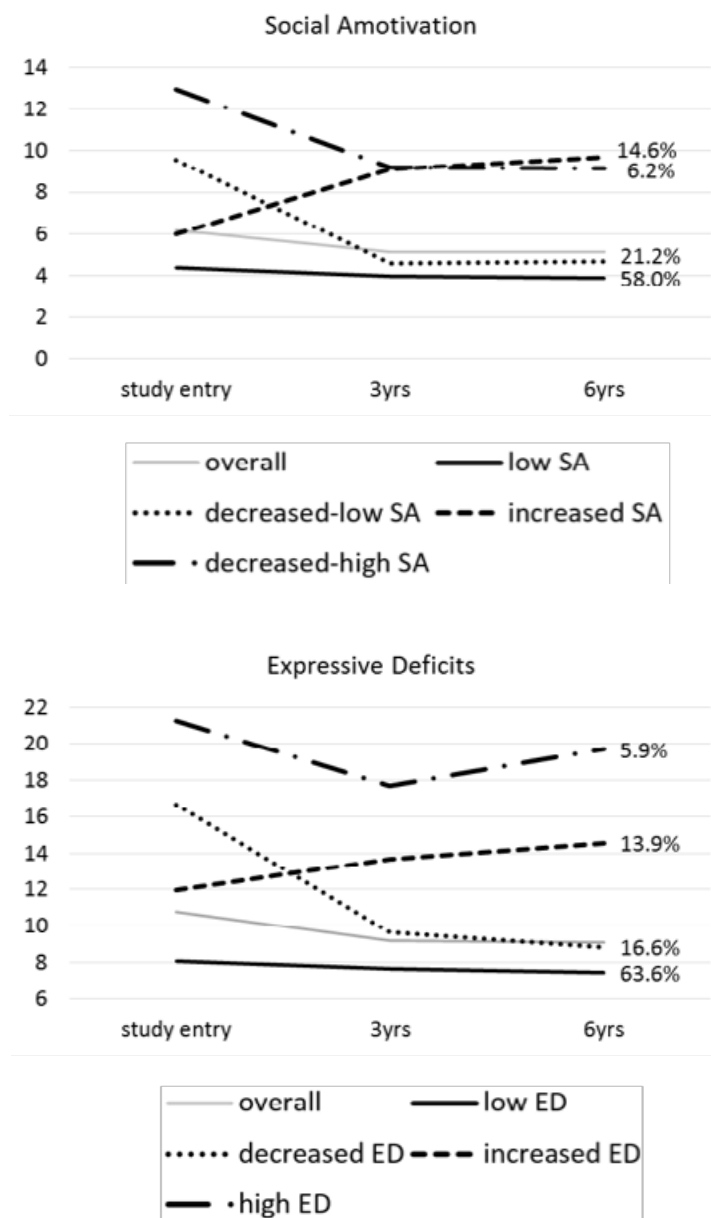
symptomen eerst wat afnemen, maar daarna ongeveer gelijk blijven over de tijd. Daarbij is het belangrijk te noemen dat mensen gemiddeld vier jaar ziek waren aan het begin van het onderzoek. Vervolgens hebben we onderzocht of de ernst van SA en ED aan het begin van de studie samenhang met het niveau van functioneren en welzijn zes jaar later. Hieruit bleek dat alleen ernstiger symptomen van SA samenhangen met een slechter globaal en sociaal functioneren en kwaliteit van leven zes jaar later. Er is geen verband tussen ED en toekomstig functioneren of welzijn. Nadat we een globaal beeld hadden van hoe de ernst van de subdomeinen over de tijd verloopt, wilden we dit in meer detail onderzoeken. We hebben daarom onderzocht of er binnen SA en binnen ED wellicht ook groepen met een verschillend verloop over tijd geïdentificeerd konden worden. Dat bleek het geval: binnen elk subdomein konden we een verdeling maken in vier groepen patiënten met een eigen verloop over tijd (dit is goed te zien in figuur 1). De grootste groepen (ongeveer twee derde) bestond uit mensen die gedurende de hele onderzoeksperiode minimale symptomen van SA of ED hadden (de lage-SA-groep en de lage-ED-groep). Daarnaast had ongeveer een derde van de mensen een minder stabiel verloop van SA of ED over tijd: verdeeld over groepen met verminderde symptomen (de verminderde-SA-groep en verminderde-ED-groep) en groepen met verergerde symptomen (de toegenomen-SA-groep en toegenomen-ED-groep). Tot slot konden we kleine groepen onderscheiden van ongeveer 6% van de patiënten, die over de hele periode ernstiger SA of ED hadden. De symptomen van de groep binnen SA verbeterden wel over de periode van zes jaar (de verminderd-hoog-SA-groep), terwijl de groep binnen ED redelijk stabiel bleef over de tijd (hoge-EB-groep). Omdat tot nu toe gedacht werd dat negatieve symptomen blijvend en stabiel zijn, zijn deze bevindingen opvallend. Kortom, een groot deel van de patiënten had weinig negatieve symptomen en het lijkt erop dat negatieve symptomen toch minder stabiel zijn dan gedacht.

Naar aanleiding van deze bevindingen hebben we onderzocht of de groepen van elkaar verschilden wat betreft functioneren en welzijn. Het zal geen verrassing zijn dat de mensen in de lage-SA-groep en de lage-ED-groep over het algemeen de meest gunstige uitkomsten hebben vergeleken met de andere groepen binnen hetzelfde subdomein. Maar ook tussen de andere groepen zitten verschillen in de uitkomsten. Vooral binnen SA hebben de groepen een verschillend verband met functioneren en kwaliteit van leven: een vermindering van SA levert vooruitgang op vergeleken met de andere groepen. Er is alleen geen verband met zelfstandig wonen. Binnen ED hangen de groepen verschillend samen met globaal functioneren en is er een trend richting een verband met zelfstandig wonen, waarbij de hoge-ED-groep minder vaak zelfstandig woont. Op basis van de bevindingen in deze studie concluderen we dat negatieve symptomen niet alleen heterogeen zijn in presentatie, maar ook in het verloop over tijd. Negatieve symptomen lijken minder stabiel dan eerder werd aangenomen. Daarnaast is het verloop van de subdomeinen over tijd belangrijk voor het functioneren op langere termijn en de kwaliteit van leven. Bovendien lijkt ED wel degelijk van belang te zijn voor functioneren en welzijn, in tegenstelling tot eerdere studies die bijna exclusief aan SA een belangrijke rol toewijden.

De resultaten van deze studie kunnen op dit moment vooral gebruikt worden om verder onderzoek te doen naar negatieve symptomen. Ten eerste is het belangrijk dat de bevindingen uit de onderzoeken worden bevestigd in andere onderzoeken,

Figuur 1

De resultaten lieten zien dat er binnen elk subdomein een verdeling gemaakt kon worden in vier groepen patiënten met een eigen verloop over de tijd.



omdat er nog maar weinig onderzoek naar is gedaan bij de langdurig zieke groep en naar het verloop van de subdomeinen over tijd. Als onze bevindingen inderdaad worden gerepliceerd, dienen er behandelingen te worden ontwikkeld voor SA, maar ook voor ED. Uit vorige studies bleek namelijk vooral het belang van SA voor functioneren en welzijn (Couture, Blanchard, & Bennett, 2011; Fervaha et al., 2014; Strauss et al., 2013), wat het risico in zich draagt dat ED overgeslagen wordt bij de ontwikkeling van behandelingen.

Cognitieve beperkingen

Zoals eerder genoemd hebben ook cognitieve stoornissen een belangrijke invloed op het dagelijks leven. We gebruiken onze cognitieve functies om allerlei dagelijkse taken en activiteiten uit te voeren. Met name de executieve functies, een onderdeel van de cognitieve functies, zijn hiervoor belangrijk. Executieve functies gaan over het vermogen om gedrag en gedachten te plannen, iets afmaken ondanks afleiding, overzicht houden en het vermogen om een plan aan te passen als dat nodig is (Green et al., 2000). Net als negatieve symptomen zijn cognitieve stoornissen nog moeilijk te behandelen. Door te compenseren voor cognitieve problemen met hulpmiddelen, kunnen mensen ondanks cognitieve problemen toch zo zelfstandig mogelijk hun alledaagse taken doen (Hori, Yoshimura, Katsuki, Atake, & Nakamura, 2015; Millan et al., 2012).

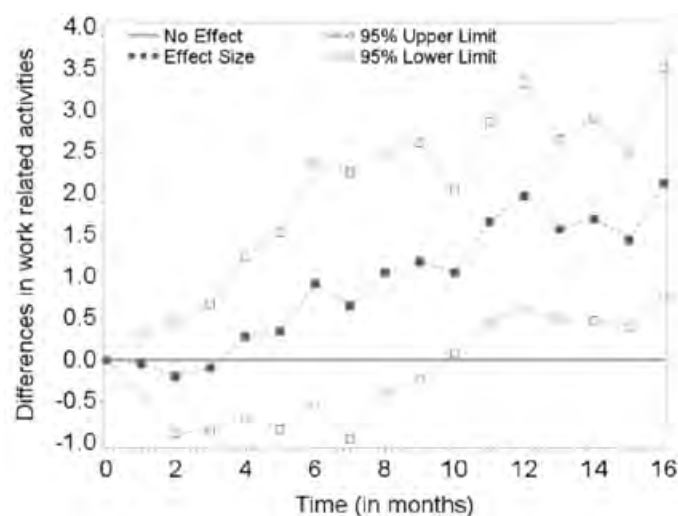
Als iemand bijvoorbeeld moeite heeft om dingen te onthouden, dan kan een lijstje of kalender met daarop de dingen die moeten gebeuren helpen om dit niet te vergeten. Of een wekker met een ingesproken boodschap die afgaat op het moment dat een bepaalde activiteit moet worden gedaan, of een pillendoosje met de dagen van de week die ervoor zorgt dat iemand zijn medicatie niet vergeet of per ongeluk dubbel inneemt. Die hulpmiddelen verbeteren de cognitieve functies zelf niet, maar zorgen er wel voor dat iemand er minder last van heeft. Op dezelfde manier gebruikt iemand met slecht zicht een bril: die bril verandert niets aan het oogprobleem, maar toch lukt het daarmee om te lezen, veilig auto te rijden, of gezichtsuitdrukkingen van anderen te zien zoals iemand die geen bril nodig heeft.

We hebben een pilotstudie uitgevoerd naar zo'n compensatiemethode voor cognitieve problemen (Quee et al., 2014), namelijk Cognitieve Adaptatie Training (CAT) (Maples & Velligan, 2008; D. Velligan, Bow-thomas, et al., 2000). CAT heeft als doel om het dagelijks functioneren van mensen te verbeteren, en mensen zo meer autonomie te geven. Met CAT kijken we per persoon naar de gebieden van het dagelijks leven waar iemand hulp bij kan gebruiken, bijvoorbeeld aankleden, douchen, de was doen, beheer van geld, boodschappen, vrijetijdsbesteding of werkvaardigheden. Op basis van een uitgebreid assessment, die plaatsvindt bij de patiënt op zijn eigen kamer, wordt gekeken wat iemand zelf doet en kan, en wat hij daarin zou willen veranderen. Ook gaan we met dit assessment na wat voor hulpmiddelen geschikt kunnen zijn voor die individuele doelen van de patiënt. Verder kijken we naar de cognitieve functies, in het bijzonder de executieve functies, om te bepalen hoeveel steun iemand nodig heeft bij de levensgebieden waar hij graag iets zou willen verbeteren. Deze methode is in Amerika effectief gebleken bij patiënten die thuis wonen, waarbij CAT werd gegeven door psychologen (D. I. Velligan et al., 2009; D. Velligan et al., 2002, 2008; D. Velligan, Bow-thomas, et

al., 2000). Omdat mensen in een psychiatrische instelling vaak hulp krijgen van psychiatrisch verpleegkundigen, onderzochten wij of CAT als verpleegkundige interventie effectief zou kunnen zijn in het verbeteren van het dagelijks functioneren van langdurig opgenomen patiënten. De resultaten van de pilotstudie lieten zien dat mensen na 8 maanden CAT beter functioneerden dan de mensen die tijdens die periode alleen de gebruikelijke zorg kregen (Quee et al., 2014). Dit verschil was niet groot genoeg om statistisch significant te zijn. Wel deden de mensen die CAT kregen meer werkgerelateerde activiteiten dan de mensen die geen CAT kregen, dit verschil was statistisch significant na 10 maanden (zie figuur 2). We concluderen uit deze studie dat CAT als verpleegkundige interventie uitvoerbaar is, en dat de langdurig opgenomen patiënten kunnen profiteren van CAT. Aangezien dit een kleine studie was met relatief weinig deelnemers, is een grotere studie noodzakelijk om deze resultaten te bevestigen. Daarom hebben we een groter onderzoek naar CAT opgezet, dat momenteel wordt uitgevoerd bij drie instellingen in Nederland (Stiekema et al., 2015). Een belangrijke overweging in de opzet van deze studie was de continuïteit en implementatie van interventies. Eerdere studies naar CAT hebben namelijk aangetoond dat blijvende ondersteuning met CAT nodig is om de bereikte verbeteringen ook te kunnen behouden. Daarom hebben we ervoor gekozen om CAT op te zetten als een teaminterventie, waarbij teams van verpleegkundigen werden getraind in de methode van CAT. Een andere belangrijke overweging was de duur van de studie, omdat verandering bij langdurig opgenomen patiënten tijd nodig heeft. De eerste periode van dit onderzoek duurt dan ook een jaar, waarbij we de mensen die CAT krijgen opnieuw vergelijken met een groep die alleen de gebruikelijke zorg krijgt. Voor de CAT-groep zijn er verder nametingen tot 2 jaar na de start van het onderzoek. De eerste resultaten van dit onderzoek worden in 2016 verwacht.

Figuur 2

De grafiek laat het gemiddelde verschil zien van het aantal dagdelen dagbesteding tussen de CAT-groep en de controlegroep, met het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval. Vanaf 10 maanden was het verschil tussen de groepen significant.



Dit onderzoek naar CAT is van belang omdat er nog geen wetenschappelijk onderbouwde behandeling beschikbaar is die inspringt op de kennis die we hebben over de relatie tussen cognitieve beperkingen en de mate waarin patiënten hulp nodig hebben met alledaagse taken. Bovendien hebben verpleegkundigen nog weinig handvatten om hun patiënten te begeleiden richting zelfstandiger functioneren. Zo kan CAT een invulling geven aan de behoefte aan praktische interventies voor deze doelgroep. De resultaten van het vervolgonderzoek zullen verder bewijs moeten leveren voor de effectiviteit van CAT als verpleegkundige interventie bij langdurig opgenomen patiënten.

Leefstijl

Cognitieve beperkingen en negatieve symptomen zorgen ook voor extra barrières met betrekking tot het hebben van een gezonde leefstijl of het ondernemen van stappen om de leefstijl te veranderen (Hassapidou et al., 2011). Er wordt in de GGz in toenemende mate aandacht besteed aan de leefstijl van patiënten, vanwege het verhoogde risico op hart- en vaatziekten en de lagere levensverwachting van mensen met een EPA in vergelijking met de algemene bevolking (Walsh, 2011). Bovendien heeft een gezonde leefstijl ook een positief effect op het psychisch welzijn, zoals psychotische symptomen, angst, stress, depressie, kwaliteit van leven, en voor het behoud en het optimaliseren van de cognitieve capaciteiten (Beebe et al., 2005; Rethorst, Wipfli, & Landers, 2009; Scheewe et al., 2013; Walsh, 2011). Het bevorderen van een gezonde leefstijl bij langdurig opgenomen patiënten is lastig, omdat een residentiële instelling vaak een relatief ongezonde (fysieke) omgeving is (Faulkner, Gorczynski, & Cohn, 2009). De maaltijden bevatten vaak veel zout, snacks zijn gemakkelijker voorhanden dan gezonde alternatieven, er zijn meestal weinig mogelijkheden tot sportactiviteiten en bovendien nemen we in deze vorm van zorg patiënten veel taken uit handen waardoor zij minder in beweging hoeven te komen. Een residentiële instelling kan daarom een 'obesogene' omgeving worden genoemd. We deden daarom onderzoek naar het effect van een leefstijlinterventie, die primair is gericht op het verminderen van cardiometabole risicofactoren door verandering van de obesogene omgeving, op psychosociaal welzijn. In de Effectiviteit van Leefstijlinterventies in de PSychatrie (ELIPS) studie is gekozen voor een interventie die bestaat uit het trainen van hulpverleners om gezond gedrag van hun patiënten te stimuleren en veranderingen in het aanbod van voeding en beweging, passend bij het team en de afdeling. De interventie is bedoeld om kleine veranderingen teweeg te brengen, omdat kleine veranderingen over het algemeen beter zijn vol te houden maar toch een grote impact kunnen hebben op iemands gezondheid. Hoewel het primaire doel van deze interventie betrekking heeft op het verminderen van de risicofactoren van hart- en vaatziekten, hebben we onderzocht of een gezondere leefstijl effect heeft op het welzijn van mensen. In tegenstelling tot wat we verwachtten, blijkt dat de leefstijlinterventie niet leidt tot verbeteringen in psychosociaal welzijn vergeleken met mensen die alleen de standaardzorg krijgen. In plaats daarvan werd zelfs een lichte afname in kwaliteit van leven gemeten in de interventiegroep, evenals een kleine toename van depressieve symptomen. Het is moeilijk om harde conclusies te trekken over de kleine verslechtering van kwaliteit van leven en toename van depressie bij de interventiegroep. Het kan zijn dat een

toegenomen bewustzijn van de risico's van een ongezonde leefstijl in combinatie met moeilijkheden om een gezonde leefstijl aan te nemen, de kwaliteit van leven en stemming negatief heeft beïnvloed.

Ondanks dat de leefstijlinterventie niet het positieve effect op het welbevinden van patiënten heeft dat we verwacht hadden, hebben we met deze studie een belangrijk maar lang verwaarloosd onderwerp in de GGZ aan de orde gesteld. De resultaten van de primaire uitkomstmaat (buikomtrek) zijn nog niet beschikbaar, maar zullen antwoord geven op de vraag of de aanpak van de ELIPS-studie wel positieve effecten heeft op cardiometabole risicofactoren. Desalniettemin zullen professionals in de geestelijke gezondheidszorg zich bewust moeten zijn van mogelijke nadelige effecten op het mentale welbevinden bij de aanpak van veranderingen in leefstijl.

Conclusie

Herstelondersteunende methoden vinden langzaam hun weg in de zorg voor langdurig opgenomen patiënten met een ernstige psychische aandoening. We hebben onderzoek gedaan naar een aantal factoren die van belang zijn voor het herstelproces. Ten eerste hebben we bijgedragen aan de kennis over de subdomeinen van negatieve symptomen. Onze bevindingen met betrekking tot het verloop van SA en ED over tijd en hun differentiële samenhang met functioneren en welzijn zijn van belang voor het ontwikkelen van behandelingen, die mogelijk daarmee de impact van deze symptomen op het dagelijks leven kunnen verminderen. Daarnaast hebben we met ons onderzoek naar CAT getracht een brug te slaan tussen de kennis over cognitieve symptomen en de behoefte aan een praktische methode om patiënten te ondersteunen met alledaags functioneren. Uit de pilotstudie blijkt dat de invloed van cognitieve stoornissen op het dagelijks functioneren verminderd kan worden wanneer CAT wordt gegeven door verpleegkundigen. Dit wordt momenteel verder onderzocht in een uitgebreider onderzoek. Tot slot hebben we met de ELIPS-studie aandacht besteed aan de leefstijl van patiënten met EPA en aan hun omgeving in het bijzonder. De gekozen benadering bleek niet voldoende om verbeteringen in psychosociaal welzijn tot stand te brengen, maar biedt aanknopingspunten voor verder onderzoek. Concluderend dragen de studies bij aan de ontwikkeling van behandelingen van verschillende aspecten die het herstel van mensen met een EPA in de weg staan.

De onderzoeken vonden plaats onder leiding van André Aleman, hoogleraar Cognitieve Neuropsychiatrie bij de afdeling Neurowetenschappen van het Universitair Medisch Centrum Groningen en de afdeling Psychologie van de Rijksuniversiteit Groningen, Jaap van Weeghel, bijzonder hoogleraar psychiatrische rehabilitatie bij het departement Tranzo, Tilburg Universiteit, directeur kenniscentrum Phrenos en hoofd onderzoek en ontwikkeling bij Dijk en Duin in Castricum, Lisette van der Meer, senior onderzoeker bij de afdeling langdurige rehabilitatie van Lentis en het Rob Giel Onderzoekcentrum en Richard Bruggeman, programmaleider van het Rob Giel Onderzoekcentrum en psychiater bij het Universitair Centrum Psychiatrie. Aan de verschillende onderzoeken deden o.a. mensen mee die onder behandeling zijn bij Lentis, GGZ Friesland, het Universitair Centrum Psychiatrie, GGZ Drenthe en Dijk en Duin (Parnassia). Er werd gebruikt gemaakt van ROM-data en data verzameld voor het GROUP-onderzoek.

Referenties

- Ameen, S., & Ram, D. (2007). Negative symptoms in the remission phase of bipolar disorder. *German Journal of Psychiatry*, 10, 1–7.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders* (4th ed.). Washington DC.
- Anthony, W. A. (1993). Recovery from mental illness: The guiding vision of the mental health service system in the 1990s. *Psychosocial Rehabilitation Journal*, 16(4), 11–23.
- Beebe, L. H., Tian, L., Morris, N., Goodwin, A., Allen, S. S., & Kulda, J. (2005). Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues in Mental Health Nursing*, 26(6), 661–676.
- Blanchard, J. J., & Cohen, A. S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 238–45.
- Bowie, C., Leung, W., Reichenberg, A., McClure, M., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Harvey, P. D. (2008). Predicting Schizophrenia Patients' Real World Behavior with Specific Neuropsychological and Functional Capacity Measures. *Biological Psychiatry*, 63(5), 505–511.
- Bowie, C., Reichenberg, A., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Harvey, P. D. (2006). Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: Correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 418–425.
- Buchanan, R. W. (2007). Persistent negative symptoms in schizophrenia: An overview. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1013–1022.
- Chang, W. C., Hui, C. L. M., Tang, J. Y. M., Wong, G. H. Y., Lam, M. M. L., Chan, S. K. W., & Chen, E. Y. H. (2011). Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: A prospective three-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 22–28.
- Couture, S. M., Blanchard, J. J., & Bennett, M. E. (2011). Negative expectancy appraisals and defeatist performance beliefs and negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 189(1), 43–48.
- Delespaul, P. H., & de Consensusgroep EPA. (2013). Consensus over de definitie van mensen met een ernstige psychische aandoening (EPA) en hun aantal in Nederland. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, 55(6), 427–438.
- Evensen, J., Røssberg, J. I., Barder, H., Haahr, U., Hegelstad, W. T. V., Joa, I., ... McGlashan, T. (2012). Apathy in first episode psychosis patients: A ten year longitudinal follow-up study. *Schizophrenia Research*, 136(1-3), 19–24.
- Farkas, M., & Anthony, W. a. (2010). Psychiatric rehabilitation interventions: a review. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 22(2), 114–129.
- Faulkner, G. E. J., Gorczynski, P. F., & Cohn, T. a. (2009). Psychiatric illness and obesity: recognizing the “obesogenic” nature of an inpatient psychiatric setting. *Psychiatric Services*, 60(4), 538–41.
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2013). Amotivation and functional outcomes in early schizophrenia. *Psychiatry Research*, 210(2), 665–8.
- Fervaha, G., Zakzanis, K. K., Foussias, G., Graff-Guerrero, A., Agid, O., & Remington, G. (2014). Motivational Deficits and Cognitive Test Performance in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 71(9), 1–8.

- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–88.
- Fleischhacker, W. W., Cetkovich-Bakmas, M., De Hert, M., Hennekens, C. H., Lambert, M., Leucht, S., ... Lieberman, J. (2008). Comorbid Somatic Illnesses in Patients With Severe Mental Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(4), 514–519.
- Foussias, G., & Remington, G. (2010). Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 359–69.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136.
- Hassapidou, M., Papadimitriou, K., Athanasiadou, N., Tokmakidou, V., Pagkalos, I., Vlahavas, G., & Tsofliou, F. (2011). Changes in body weight, body composition and cardiovascular risk factors after long-term nutritional intervention in patients with severe mental illness: an observational study. *BMC Psychiatry*, 11(1), 31.
- Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., & Casey, D. E. (2005). Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 150(6), 1115–21.
- Herbener, E. S., & Harrow, M. (2004). Are Negative Symptoms Associated With Functioning Deficits in Both Schizophrenia and Nonschizophrenia Patients? A 10-Year Longitudinal Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 813–826.
- Hori, H., Yoshimura, R., Katsuki, A., Atake, K., & Nakamura, J. (2015). Neurology and Neurotherapy Current Pharmacotherapy Strategies and Considerations for the Cognitive Dysfunction Associated with Schizophrenia : A Mini Review ClinMed. *International Journal of Neurology and Neurotherapy*, 2(2), 19–21.
- Hovington, C. L., Bodnar, M., Joobar, R., Malla, A., & Lepage, M. (2012). Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry*, 12(1), 224.
- Hunter, R., & Barry, S. (2012). Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(6), 432–6.
- Killaspy, H. (2006). From the asylum to community care: learning from experience. *British Medical Bulletin*, 79-80, 245–258.
- Killaspy, H. (2014). Contemporary Mental Health Rehabilitation. *East Asian Arch Psychiatry*, 24, 89–94.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W., & Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 214–9.
- Liemburg, E., Castelein, S., Stewart, R., van der Gaag, M., Aleman, A., & Knegtering, H. (2013). Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *Journal of Psychiatric Research*, 47(6), 718–25.

- Maples, N. J., & Velligan, D. I. (2008). Cognitive Adaptation Training: Establishing Environmental Supports to Bypass Cognitive Deficits and Improve Functional Outcomes. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation*, 11(2), 164–180.
- McGurk, S. R., Mueser, K. T., Walling, D., Harvey, P. D., & Meltzer, H. Y. (2004). Cognitive Functioning Predicts Outpatient Service Utilization in Schizophrenia. *Mental Health Services Research*, 6(3), 185–188.
- Messinger, J. W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A. D., & Malaspina, D. (2011). Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clinical Psychology Review*, 31(1), 161–8.
- Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 495–506.
- Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., ... Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(2), 141–168.
- Newcomer, J. W., & Hennekens, C. H. (2007). Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 298(15), 1794–1796.
- Novella, E. J. (2010). Mental health care in the aftermath of deinstitutionalization: A retrospective and prospective view. *Health Care Analysis*, 18, 222–238.
- Petry, D. (2011). *Uitbehandeld, maar niet opgegeven*. Amsterdam: Ambo.
- Projectgroep PvA ernstige psychische aandoeningen. (2014). *Over de brug. Plan van aanpak voor de behandeling, begeleiding en ondersteuning bij ernstige psychische aandoeningen*.
- Quee, P., Stiekema, A. P. M., Wigman, J. T. W., Schneider, H., van der Meer, L., Maples, N. J., ... Bruggeman, R. (2014). Improving functional outcomes for schizophrenia patients in the Netherlands using Cognitive Adaptation Training as a nursing intervention - A pilot study. *Schizophrenia Research*, 158(1-3), 120–125.
- Rabinowitz, J., Levine, S. Z., Garibaldi, G., Bugarski-Kirola, D., Berardo, C. G., & Kapur, S. (2012). Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 147–50.
- Rethorst, C. D., Wipfli, B. M., & Landers, D. M. (2009). The antidepressive effects of exercise: A meta-analysis of randomized trials. *Sports Medicine*, 39(6), 491–511.
- Scheewe, T. W., Backx, F. J. G., Takken, T., Jörg, F., van Strater, a. C. P., Kroes, a. G., ... Cahn, W. (2013). Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(6), 464–473.
- Siris, S. G. (2000). Depression in schizophrenia: perspective in the era of “Atypical” antipsychotic agents. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1379–1389.

- Stiekema, A. P. M., Quee, P. J., Dethmers, M., van den Heuvel, E. R., Redmeijer, J. E., Rietberg, K., ... van der Meer, L. (2015). Effectiveness and cost-effectiveness of cognitive adaptation training as a nursing intervention in long-term residential patients with severe mental illness: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1), 1–10.
- Strauss, G. P., Horan, W., Kirkpatrick, B., Fischer, B. a, Keller, W. R., Miski, P., ... Carpenter, W. (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 47(6), 783–90.
- Tandon, R., Nasrallah, H. a., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1-3), 1–23.
- Theunissen, J. R., Kikkert, M. J., Lommerse, N. M., Mooij, L. D. De, Boesveld, N. F., Vellinga, A., & Dekker, J. (2014). *Een karig en sober leven maar niet ontevreden. Vermaatschappelijke van de chronische patiënt in de stad deel II*.
- Velligan, D., Bow-Thomans, Mahurin, R., Miller, A., & Halgunseth, L. (2000). Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 188(8), 518–524.
- Velligan, D., Bow-thomas, C. C., Huntzinger, C., Ritch, J., Ledbetter, N., Prihoda, T. J., & Miller, A. L. (2000). Randomized Controlled Trial of the Use of Compensatory Strategies to Enhance Adaptive Functioning in Outpatients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1317–1323.
- Velligan, D., Diamond, P. M., Maples, N. J., Mintz, J., Li, X., Glahn, D. C., & Miller, A. L. (2008). Comparing the efficacy of interventions that use environmental supports to improve outcomes in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 312–9.
- Velligan, D. I., Draper, M., Stutes, D., Maples, N., Mintz, J., Tai, S., & Turkington, D. (2009). Multimodal cognitive therapy: Combining treatments that bypass cognitive deficits and deal with reasoning and appraisal biases. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 884–893.
- Velligan, D., Prihoda, T. J., Ritch, J. L., Maples, N., Bow-Thomas, C. C., & Dassori, A. (2002). A Randomized Single-Blind Pilot Study of Compensatory Strategies in Schizophrenia Outpatients. *Schizophrenia Bulletin*, 28(2), 283–292.
- Ventura, J., Helleman, G., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 113(203), 189–199.
- Walsh, R. (2011). Lifestyle and Mental Health. *American Psychologist*, 6–9.

Over de auteurs

Dhr. prof. dr. A. Aleman, hoogleraar Cognitieve neuropsychiatrie bij de afdeling Neurowetenschappen van het Universitair Medisch Centrum Groningen en de afdeling Psychologie van de Rijksuniversiteit Groningen

Mw. dr. M.K. de Boer, psychiater en onderzoeker bij het Universitair Centrum Psychiatrie (UCP), Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. C. Boerhout MSc, werkzaam bij PsyQ Eetstoornissen van Lentis te Groningen en Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. dr. R. Bruggeman, psychiater, behandelaar en onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum en het Universitair Centrum Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. drs. J. Bruins MSc, psycholoog, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. dr. J.T. van Busschbach PhD, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen en bij Windesheim Universiteit voor Toegepaste Wetenschappen te Zwolle

Mw. dr. S. Castelein, medisch socioloog en senior onderzoeker, werkzaam bij Lentis Research te Groningen en Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. dr. J.J.L.A.S.N. Dlabac-de Lange, psychiater, werkzaam bij het Universitair Centrum Psychiatrie (UCP), Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. drs. T. Herder, arts, psychiater in opleiding bij Lentis te Groningen

Dhr. dr. H.W. Hoek MD PhD, werkzaam bij het Universitair Centrum Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Groningen, bij Parnassia Psychiatisch Instituut te Den Haag en bij Department of Epidemiology, Columbia University, Mailman School of Public Health, New York, NY, USA

Mw. dr. J. Karsten, psycholoog, onderzoeker in de afdeling onderzoek van de Divisie Beveiligde Psychiatrie van GGZ Drenthe

Dhr. dr. H. Knegtering, psychiater, opleider en hoofd van Lentis Research bij Lentis Groningen, tevens senior onderzoeker NeuroImaging Center, UCP en Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. drs. S. Kremer, filosoof en PhD student, werkt als onderzoeker bij FPC Dr. S. van Mesdag te Groningen

Mw. I. Kruidhof MANP, verpleegkundig specialist bij Lentis te Groningen

Mw. dr. M. Lancel is psycholoog en senior onderzoeker bij de Divisie Forensische Psychiatrie, Slaapcentrum voor Psychiatrie Assen, GGZ Drenthe, Assen en tevens werkzaam bij het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. dr. E.J. Liemburg, bioloog, onderzoeker, werkzaam bij Lentis Research, het Rob Giel Onderzoekcentrum en het NeuroImaging Center van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. G.J.J. Lohuis, sociaal psychiatrisch verpleegkundige bij Lentis te Groningen

Mw. dr. L. van der Meer, psycholoog, senior onderzoeker, werkzaam bij de afdeling langdurige rehabilitatie van Lentis en het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. dr. R. Stewart, methodoloog, onderzoeker werkzaam bij de afdeling Gezondheidswetenschappen van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. A.P.M. Stiekema MSc, psycholoog, senior onderzoeker, postdoc, werkzaam bij de afdeling Langdurige Rehabilitatie van Lentis te Zuidlaren

Mw. dr. M. Swart PhD, psycholoog en onderzoeker, werkzaam bij PsyQ Eetstoornissen van Lentis te Groningen en Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. prof. dr. J. van Weeghel, andragoloog, directeur kenniscentrum Phrenos, hoofd onderzoek en ontwikkeling bij Dijk en Duin in Castricum en bijzonder hoogleraar psychiatrische rehabilitatie bij het departement Tranzo, Tilburg University

Redactie

Stynke Castelein

Jos de Keijser

Rikus Knegtering (*hoofdredacteur*)

Swanny Kremer

Marika Lancel

Secretariaat

Anneke Scholtens

Postbus 128

9470 AC Zuidlaren

ggzetwetenschappelijk@lentis.nl

Ontwerp en productie

Klaas van Slooten, bno

Oplage

1000 exemplaren

ISSN 1389-1715