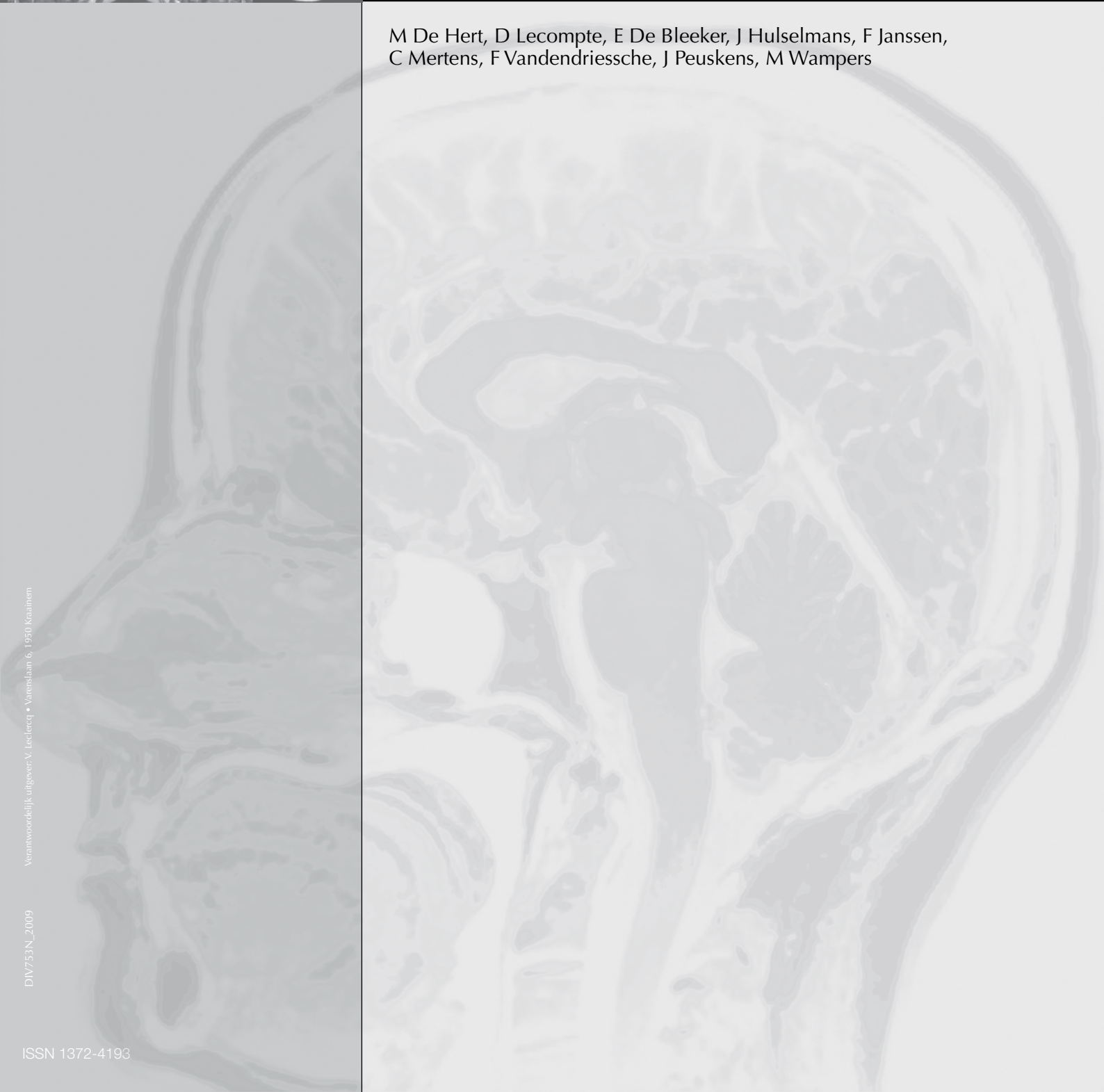
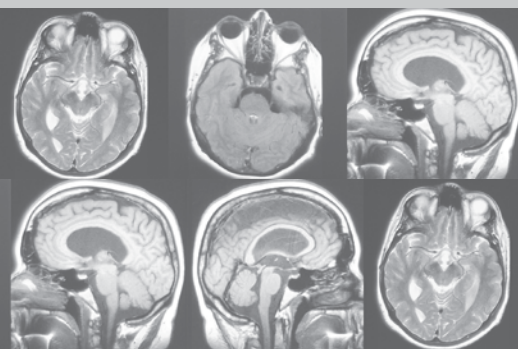


Supplement bij Neuron 2009; Vol 14 (Nr 9)

Bestaat er een associatie tussen schizofrene psychose en obsessief-compulsieve symptomen?

M De Hert, D Lecompte, E De Bleeker, J Hulselmans, F Janssen, C Mertens, F Vandendriessche, J Peuskens, M Wampers



Inhoudstafel

1.	Epidemiologie	5
2.	Hypothesen over de samenhang tussen schizofrene psychose en OC-symptomen	6
2.1.	Medicatiegeïnduceerde OC-symptomen	6
2.2.	OC-symptomen als een poging om psychotische symptomen te reduceren	6
2.3.	De combinatie OC-symptomen en schizofrenie als afzonderlijke entiteit	6
2.3.1.	Neurobiologische aspecten	7
2.3.2.	Neuro-anatomie en circuits	7
2.3.3.	Neuro-imaging onderzoek	7
2.3.4.	Neuropsychologische tests	7
3.	Behandeling	8
3.1.	Behandeling van OCD	8
3.2.	Behandeling van schizofrene psychose met OC-symptomen	8
4.	Conclusie	9

1. Epidemiologie

De samenhang tussen schizofrenie en obsessief-compulsieve symptomen (OC-symptomen) is al bekend sinds de negentiende eeuw (Westphal, 1878). Onderzoek uit de eerste helft van de 20ste eeuw concludeerde dat obsessief-compulsieve symptomen eerder zeldzaam zijn in het kader van schizofrene psychose (1%-3%) (Harrows, 1931; Rosen, 1957). Bovendien stelden deze onderzoekers dat schizofrene patiënten met obsessief-compulsieve symptomen een betere prognose zouden hebben. Obsessies zouden bescherming bieden tegen psychose en de voortgang van schizofrene psychose verhinderen.

Recent is de interesse in de associatie tussen schizofrene psychose en obsessief-compulsieve symptomen/stoornis opnieuw toegenomen. In vergelijking met oudere studies komt recent onderzoek tot andere conclusies m.b.t. de comorbiditeit van de twee aandoeningen. Zowel obsessief-compulsieve symptomen (OC-symptomen) als een obsessief-compulsieve stoornis (OC-stoornis) zouden frequent voorkomen in het kader van schizofrene psychose. Fenton en McGlashan (1986) rapporteerden recent als eerste de aanwezigheid van OC-symptomen in een aanzienlijk percentage (12,9%) van gehospitaliseerde schizofrene patiënten. Meerdere studies hebben sindsdien hoge frequenties van OC-symptomen en van OC-aandoening vastgesteld in het kader van schizofrene psychose. 7,8% tot 30% van de schizofrene patiënten lijdt ook aan een OC-stoornis (Krüger e.a., 2000; Nechman e.a., 2003; Poyurovsky e.a., 1999, 2001, 2006; Byerly e.a., 2005). Een OC-stoornis lijkt dus duidelijk meer frequent voor te komen in combina-

tie met schizofrene psychose dan men zou verwachten op basis van de *lifetime* prevalentie van 1,2%-2,4% in de algemene populatie (Foa e.a., 1995; Kessler e.a., 2005). De prevalentie van OC-symptomen binnen de schizofrene populatie is eveneens hoog, bij tot 45% van de schizofrene patiënten worden OC-symptomen geobserveerd (Berman e.a., 1998; Bermanzohn, 1999).

OCS en obsessief-compulsieve symptomen komen meer voor in combinatie met schizofrene psychose dan verwacht.

De gerapporteerde prevalenties van obsessief-compulsieve fenomenen in het kader van schizofrene psychose verschillen vaak sterk van studie tot studie. Waarschijnlijk zijn die verschillen in gerapporteerde prevalentie zowel het gevolg van verschillen in gebruikte onderzoeksmethode als van verschillen in de bestudeerde steekproef. Studies waarin gebruik werd gemaakt van korte screeningsvragenlijsten, rapporteren meestal een lagere prevalentie van obsessief-compulsieve fenomenen (7,8%-25%) (bv. Eisen e.a., 1997; Poyurovsky e.a., 1999) dan studies waarin meer uitgebreide screeningsinstrumenten worden gebruikt (25%-45%) (Berman e.a., 1995; Lysaker e.a., 2000; Tibbo e.a., 2000). Directe interviews met patiënten of hun therapeuten zouden ook leiden tot hogere prevalenties terwijl dossierstudies tot lagere prevalenties leiden (Tibbo & Warneke, 2000). Ook patiëntkarakteristieken

(bv. ambulante of gehospitaliseerde patiënten), de ziektefase (eerste-episode of chronisch), de gebruikte diagnostische criteria en de definitie van OC-symptomen en van een OC-stoornis, spelen een rol bij de grote verschillen in gerapporteerde prevalentie (Poyurovsky & Koran, 2004).

Het diagnosticeren van OC-symptomen bij schizofrene patiënten is niet steeds eenvoudig. Het kan moeilijk zijn obsessies te onderscheiden van wanen en denkstoornissen, terwijl ook het maken van een onderscheid tussen dwanghandelingen en maniërismen of stereotypische gedragingen problemen kan opleveren. Zich bewust zijn van de zinloosheid van obsessies, inzicht, wordt beschouwd als een fundamenteel kenmerk van een OC-aandoening, terwijl een gebrek aan inzicht als kenmerkend voor wanen wordt gezien. Het ziekte-inzicht van schizofrene patiënten kan erg verschillen, maar gebrekkig ziekte-inzicht in het algemeen en gebrek aan inzicht in de symptomatologie is zeer frequent binnen de schizofrene populatie (Amador e.a., 1993). Men kan zich dan ook de vraag stellen in hoeverre inzicht in dwanggedachten en -handelingen een vereiste is om ze te kunnen diagnosticeren, temeer daar ook bij patiënten met een 'zuivere' obsessief-compulsieve aandoening grote verschillen in de graad van inzicht geobserveerd werden en 5% tot 25% van de patiënten geen of slechts een gedeeltelijk inzicht zou hebben in de zinloosheid van hun dwanggedachten en -handelingen (Lelliot e.a.,

Kader 2: Suggesties voor de identificatie van obsessief-compulsieve symptomen in het kader van psychose.

- Fenomenologisch zijn de obsessies en compulsies bij psychose en OCD vergelijkbaar, zoals ook beschreven wordt in DSM-IV.
- Een repetitieve handeling moet enkel als een compulsie worden beschouwd als ze optreedt als reactie op een obsessie en niet als ze optreedt als reactie op een psychotische ideatie.
- Een steeds terugkerende, intrusieve, ego-dystone gedachte moet niet als een obsessie worden beschouwd als ze uitsluitend betrekking heeft op actuele wanen.
- Het kan moeilijk zijn om obsessief-compulsieve symptomen te identificeren in de aanwezigheid van een denkstoornis. Het kan dan ook nodig zijn om het al dan niet aanwezig zijn van obsessief-compulsieve symptomen opnieuw te evalueren wanneer de formele denkstoornis verdwenen is.
- Primaire obsessionele traagheid kan foutief gezien worden als prodromale schizofrenie of denkstoornis. Het is mogelijk dat zulke patiënten geen obsessies kunnen verwoorden en geen compulsies vertonen.
- Soms zal het niet mogelijk zijn te bepalen of klaarblijkelijke OC-symptomen bij psychose echte OC-symptomen zijn. In zulke gevallen zal een behandeling met antipsychotica en *serotonine-reuptake inhibitors* (de standaardbehandeling voor OC-stoornis) nodig zijn.

Kader 1: Definities van obsessies en compulsies volgens DSM-IV en Fish's psychopathology.

DSM-IV definitie

Obsessies	Obsessies zijn persisterende ideeën, gedachten, impulsen of beelden die als intrusief en ongepast ervaren worden en die duidelijke angst en leed veroorzaken. De intrusieve en ongepaste gedachten worden als ego-dystoon ervaren, maar het individu kan wel erkennen dat de gedachten het product zijn van zijn/haar eigen geest en niet van buitenaf worden opgelegd.
Compulsies	Zijn repetitieve handelingen die tot doel hebben angst te reduceren. Meestal voelt de persoon zich gedreven om de compulsies uit te voeren om de spanning die met een obsessie gepaard gaat te reduceren en om een verschrikkelijke gebeurtenis of situatie te voorkomen.

Definitie uit Fish's psychopathology (1974)

Obsessies	Obsessies zijn ongewenste, persisterende gedachten, impulsen of beelden die als intrusies worden beschouwd en ervaren worden als ongepast, verontrustend en wekken angst op. De patiënt erkent meestal dat de obsessies een product zijn van zijn eigen geest en tracht ze te negeren, te onderdrukken of te neutraliseren door ze te vervangen door andere gedachten of handelingen (compulsies).
Compulsies	Compulsies zijn herhaalde gedragingen of mentale handelingen die een persoon uitvoert om de obsessies te neutraliseren. Ze hebben tot doel angst te reduceren of een gevreesde gebeurtenis te voorkomen en worden niet willekeurig uitgevoerd. Compulsies zijn ofwel onrealistische ofwel duidelijk excessieve gedachten of handelingen.

1988; Foa & Kozak, 1995). Bovendien zouden bij een deel van deze patiënten dwanggedachten uiteindelijk omgevormd worden tot wanen (Insel & Akiskal, 1986). Er is dan ook een aanzienlijke overlap tussen wanen en obsessieve fenomenen, wat het diagnosticeren van obsessief-compulsieve symptomen in het kader van schizofrene psychose kan bemoeilijken. Bottas e.a. (2005) doen een aantal suggesties voor het identificeren van obsessief-compulsieve symptomen in de aanwezigheid van psychose (**Kader 2**).

Ondanks deze moeilijkheden is er duidelijke evidentie dat obsessief-compulsieve fenomenen meer voorkomen in het kader van schizofrene psychose dan men zou verwachten op basis van de prevalentie in de algemene populatie. Dit suggereert dat er een pathofysiologisch verband tussen de twee aandoeningen zou kunnen bestaan. Deze observatie is in tegenstelling met de bevindingen uit onderzoek uit het begin van de vorige eeuw.

Eveneens in tegenstelling met de resultaten van ouder onderzoek is de vaststelling dat persisterende obsessief-compulsieve symptomen bij schizofrene psychose geassocieerd zijn met een slechter verloop en een slechtere uitkomst (Fenton & McGlashan, 1986).

De overlap tussen wanen en obsessies maakt de identificatie van obsessief-compulsieve symptomen bij psychose niet gemakkelijk.

De aanwezigheid van obsessief-compulsieve symptomen (OC-symptomen) bij schizofrene patiënten werd geassocieerd met hogere depressiviteit (Poyurovsky e.a., 2001), met ernstigere negatieve symptomen (Nechmad e.a., 2003) en meer hospitalisaties (Samuel e.a., 2003). Bovendien worden schizofrene patiënten met OC-symptomen gekarakteriseerd door een lagere tewerkstellingsgraad, meer uitgesproken sociale beperkingen en een lager niveau van functioneren (Fenton & McGlashan, 1986; Berman e.a., 1995; Lysaker e.a., 2000; Hwang e.a., 2000; Kruger e.a., 2000). Het neurocognitieve functioneren lijkt sterker gestoord bij schizofrene patiënten met OC-symptomen: schizofrene patiënten met OC-symptomen presteren minder goed op testen voor executief functioneren dan schizofrene patiënten zonder OC-symptomen (Berman e.a., 1998; Hwang e.a., 2000; Lysaker e.a., 2000).

De data die momenteel beschikbaar zijn wijzen op een meer dan toevallige samenhang tussen schizofrene psychose en OC-symptomen. De basis van deze samenhang is nog onduidelijk.

De aanwezigheid van OC-symptomen bij schizofrene patiënten wordt geassocieerd met hogere depressiviteit, ernstigere negatieve symptomen, slechter neurocognitief functioneren en meer hospitalisaties.

2. Hypothesen over de samenhang tussen schizofrene psychose en OC-symptomen

2.1. Medicatiegeïnduceerde OC-symptomen

De hernieuwde interesse in de samenhang tussen schizofrenie en OC-symptomen is ondermeer een gevolg van de onduidelijkheid die er bestaat over de mogelijke samenhang tussen het gebruik van atypische antipsychotica en het optreden of verergeren van OC-symptomen.

Er zijds zijn er een aantal gevalstudies en ongecontroleerde retrospectieve onderzoeken waarin gerapporteerd werd dat atypische antipsychotica OC-symptomen zouden kunnen induceren of verergeren (Poyurovsky e.a., 2004). In een aantal gevalstudies en *chart reviews* werd het optreden van *de novo* OC-symptomen of het versterken van bestaande OC-symptomen na behandeling met clozapine, risperidone, clotiapine, aripiprazole of quetiapine gerapporteerd (Alevisos e.a., 2002; Lykouras e.a., 2003; Desarkar e.a., 2007; Khullar e.a., 2001; Toren e.a., 1995; Biondi e.a., 1999; Baker e.a., 1992; Patil, 1992; Ghaemi e.a., 1995; Levkovitc e.a., 1995; Alzaid & Jones, 1997; Dodt e.a., 1997). Het aantal gerapporteerde gevallen is zeer beperkt zodat dit mechanisme niet de belangrijkste oorzaak kan zijn van de hoge prevalentie van OC-symptomen bij schizofrene patiënten. Bovendien werd het voorkomen van OC-symptomen in het kader van schizofrene psychose ook al vermeld voor de introductie van atypische antipsychotica en komen OC-symptomen ook voor bij medicatievrije schizofrene patiënten.

Anderzijds worden atypische antipsychotica gebruikt als bijkomende medicatie bij therapieresistente OCD. In een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde *trials* bij therapieresistente OCD werd vastgesteld dat haloperidol en risperidone de respons significant verbeterden. Dit bleek niet het geval voor olanzapine en quetiapine (Bloch e.a., 2006).

De tegenstrijdige effecten van atypische antipsychotica zouden gerelateerd zijn aan de simultane werking van deze producten op dopamine en serotonine. Het ontstaan of verergeren van OC-symptomen zou gerelateerd zijn aan hun antago-

nistische effect op 5-HT_{2A}-receptoren, terwijl de heilzame effecten van atypische antipsychotica in het kader van OCD gerelateerd zouden zijn aan de blokkade van D₂-receptoren (Kamasubbu e.a., 2000; Khullar e.a., 2001). Een hoger 5-HT₂/D₂-antagonisme zou een rol kunnen spelen bij het ontstaan van OC-symptomen. Bevestiging voor deze hypothese vindt men in het gegeven dat voor haloperidol, met een in verhouding tot risperidone, olanzapine, clozapine en quetiapine, lagere 5-HT₂/D₂-verhouding, geen evidentie werd gevonden voor de inductie of het verergeren van OC-symptomen (Desarkar e.a., 2007).

2.2. OC-symptomen als een poging om psychotische symptomen te reduceren

Een alternatieve hypothese stelt dat schizofrene patiënten OC-symptomen ontwikkelen in een poging psychotische symptomen te reduceren. Dit zou betekenen dat schizofrene patiënten met OC-symptomen een betere prognose zouden hebben. Onderzoek heeft deze hypothese echter niet kunnen bevestigen (Poyurovsky e.a., 1999).

2.3. De combinatie OC-symptomen en schizofrenie als afzonderlijke entiteit

Men heeft overwogen of de samenhang tussen schizofrene psychose en OC-symptomen een onecht verband zou kunnen zijn te wijten aan 'Berken's bias', een soort vaststellingsbias die een gevolg is van het feit dat mensen met twee aandoeningen meer geneigd zijn om behandeling te zoeken. Een 'valse' comorbiditeit kan ook ontstaan als de behandeling van de ene aandoening de andere aandoening induceert, als er descriptieve overlap bestaat tussen de twee diagnostische categorieën of als de twee aandoeningen verschillende fenotypes zijn van eenzelfde onderliggende aandoening.

Dat OC-symptomen schizofrene psychose zouden veroorzaken of omgekeerd, is weinig waarschijnlijk vermits er geen evidentie is voor een duidelijke temporele relatie tussen beide aandoeningen en het is evenmin zo dat een ernstigere vorm van de ene aandoening vaker samengaat met de andere aandoening. Vermits beide aandoeningen bovendien reageren op een verschillende behandeling, is het ook weinig waarschijnlijk dat het gaat om de verschillende fenotypes van eenzelfde onderliggende stoornis.

Een andere hypothese die geformuleerd werd, is dat de patiënten met comorbide OC-symptomen en schizofrene psychose, recent bestempeld als 'schizo-obsessief' (Hwang e.a., 1993; Zohar, 1997), een aparte subgroep vormen binnen de schizofrene populatie. Men zou het bestaan van zo een afzonderlijke diagnostische categorie minstens gedeeltelijk kunnen bevestigen indien men zou kunnen aantonen dat patiënten met OC-symptomen in het kader van schizofrene psychose specifieke neurobiologische en -psychologische kenmerken vertonen.

2.3.1. Neurobiologische aspecten

Er bestaat nog geen onderzoek naar neurotransmitters die specifiek zouden zijn voor de Schiz-OC-symptomen-groep. Serotonine en dopamine zijn echter ontegensprekelijk de belangrijkste neurotransmitters voor de twee aandoeningen afzonderlijk. In het kader van OC-symptomen bij schizofrene psychose zijn vooral de mogelijke interacties tussen dopamine en serotonine interessant. Onderzoek toonde aan dat serotonine de 'firing rates' kan doen toenemen en het dopamineniveau in het striatum en de cortex kan verminderen via postsynaptische receptoren op dopaminerge neuronen (Olpe & Koella, 1977). Dit betekent dat producten die een stijging van serotonineniveaus veroorzaken (bv. SSRI), de inhibitie van het dopaminesysteem kunnen verminderen in bepaalde delen van de hersenen. Omgekeerd kunnen (5HT)1A-agonisten en 5-HT2A-antagonisten het dopaminesysteem desinhiberen door serotonineniveaus en 'firing' te verminderen.

Diverse studies suggereren dat er specifieke neuro-anatomische afwijkingen bestaan bij patiënten met zowel schizofrene psychose als OC-symptomen.

2.3.2. Neuro-anatomie en circuits

Gelijkenissen op het vlak van neurologische circuits en neuro-anatomische structuren zouden volgens verschillende onderzoekers aan de basis liggen van het gelijktijdig optreden van OC-

symptomen en psychotische symptomen (Tibbo & Warneke, 1999; Adler, 2003; Gross-Isseroff e.a., 2003).

Het wordt algemeen aanvaard dat het functionele circuit dat een rol speelt bij de pathofysiologie van OCD bestaat uit een 'cortico-striataal-thalamisch-corticaal' circuit (Stein, 2002). Dit circuit omvat o.a. basale ganglia, de orbito-frontale cortex en de anterieure cingulate cortex.

Bij schizofrene psychose omvat het dorsolaterale prefrontale corticcircuit gelijkaardige structuren (Tibbo & Warneke, 1999) (Figuur 1).

Er bestaat dus een aanzienlijke overlap tussen de structuren die betrokken zijn bij de pathofysiologie van schizofrene psychose en OCD. Terwijl de pathofysiologie van beide aandoeningen afzonderlijk uitvoerig bestudeerd werd, werd er veel minder aandacht besteed aan de subgroep van schizofrene patiënten met OC-symptomen. Een aantal neuro-imaging en neuropsychologische studies hadden echter specifiek aandacht voor deze subgroep.

2.3.3. Neuro-imaging onderzoek

Aoyama e.a. (2000) deden een MRI-onderzoek bij patiënten die op jonge leeftijd schizofrene psychose ontwikkelden en al dan niet OC-symptomen vertoonden. Zij stelden vast dat de hippocampus in de groep schizofrene patiënten met OC-symptomen significant kleiner was dan deze van schizofrene patiënten zonder OC-symptomen en controlepersonen. In de groep schizofrene patiënten met OC-symptomen vonden deze onderzoekers bovendien een inverse correlatie

tussen ziekte duur en het volume van de frontale kwab. Dit verband bestond niet in de patiënt-groep zonder OC-symptomen.

In een MRI-studie in een vergelijkbare patiëntenpopulatie stelden Iida e.a. (1998) vast dat schizofrene patiënten met OC-symptomen een significante vergroting van de anterieure hoorn van het laterale ventrikel en het derde ventrikel hadden in vergelijking met schizofrene patiënten zonder OC-symptomen.

Binnen een groep schizofrene patiënten met verschillende gradaties van OC-symptomen werd op basis van een functionele MRI-studie (Levine e.a., 1998) een subgroep van patiënten geïdentificeerd met een negatieve correlatie tussen de ernst van de OC-symptomen en de activiteit in de dorsolaterale prefrontale cortex.

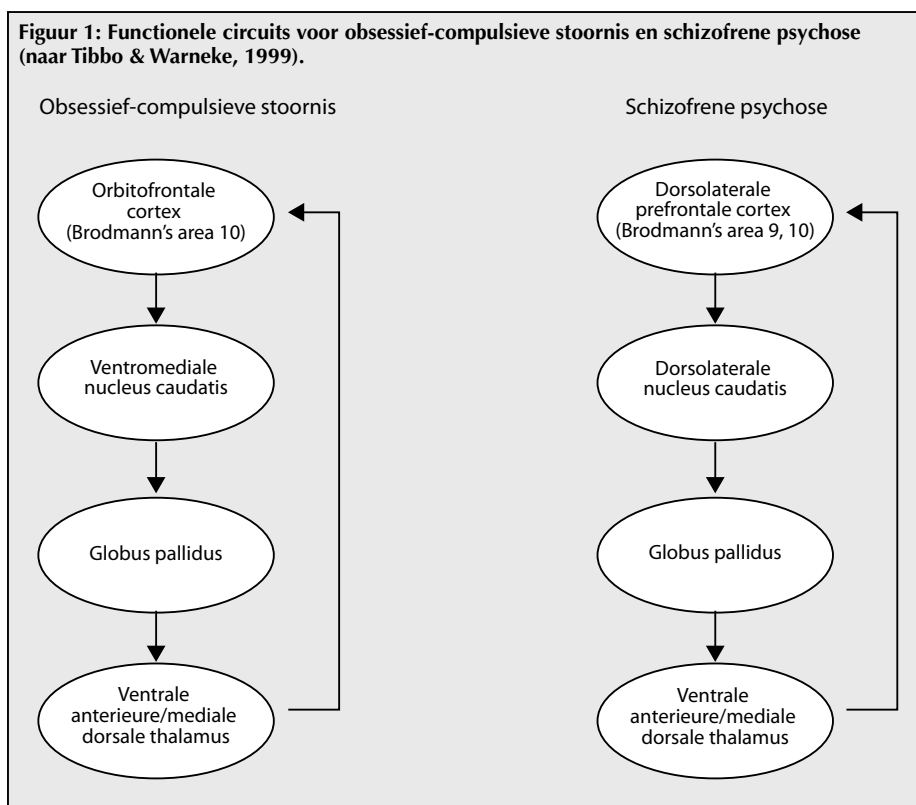
De resultaten van deze studies suggereren dat er specifieke neuro-anatomische afwijkingen bestaan bij patiënten met zowel schizofrene psychose als OC-symptomen.

2.3.4. Neuropsychologische tests

Meerdere studies vergeleken de neurocognitieve deficits van schizofrene patiënten met en zonder OC-symptomen. In de meeste van deze studies observeerde men slechtere prestaties bij schizofrene patiënten met bijkomende OC-symptomen. Zo rapporteerden Berman e.a. (1998) dat schizofrene patiënten met OC-symptomen een 'delayed nonverbal memory and cognitive shifting' vertoonden en slechter presteerden op visuospatiale taken dan patiënten met alleen schizofrene psychose. Verschillende onderzoekers observeerden slechter executief functioneren (gemeten d.m.v. de *Wisconsin Card Sorting Test*) bij patiënten met schizofrenie en OC-symptomen dan bij patiënten met enkel schizofrenie (Lysaker e.a., 2000; Hwange e.a., 2000; Lysaker e.a., 2002). Whitney e.a. (2004) stelden dat patiënten met schizofrenie en OC-symptomen geen uniek patroon van cognitieve deficits vertonen, maar ernstigere beperkingen hebben dan patiënten met enkel schizofrenie of enkel OC-symptomen.

De resultaten van Borkowska e.a. (2003) passen echter niet in dit patroon. Deze onderzoekers vergeleken gemachte patiënten met schizofrenie met of zonder OC-symptomen met patiënten met enkel OC-symptomen op verschillende testen die een beroep doen op de frontale kwab (*Trail making, Stroop test, Verbal fluency*) en stelden vast dat de prestatie van de patiëntgroep met zowel schizofrene psychose als OC-symptomen het midden hield tussen deze van de twee patiëntgroepen met een enkelvoudige aandoening. Borkowska e.a. (2003) trachten deze discrepantie te verklaren door te poneren dat het effect van OC-symptomen binnen schizofrene psychose kan verschillen in functie van de ziektefase. OC-symptomen zouden dan een beschermend effect

Figuur 1: Functionele circuits voor obsessief-compulsieve stoornis en schizofrene psychose (naar Tibbo & Warneke, 1999).



hebben in de eerste fase van schizofrenie, terwijl ze bij meer chronische patiënten voor grotere beperkingen zouden zorgen. Deze hypothese lijkt te worden bevestigd door de bevindingen van Poyurovsky e.a. (2000) die vaststelden dat schizofrene eerste-episodepatiënten met OC-symptomen minder ernstige psychotische symptomen hadden in verschillende domeinen. In een latere studie door dezelfde onderzoekers (Poyurovsky e.a., 2003) werd echter geen verband gevonden tussen ernst van de symptomen en ziektefase bij patiënten met schizofrenie en OC-symptomen.

Verskillende onderzoekers onderzochten ook de samenhang tussen negatieve symptomen en de aanwezigheid van OC-symptomen in het kader van schizofrene psychose, maar de resultaten waren erg inconsistent.

3. Behandeling

3.1. Behandeling van OCD

Momenteel bestaat de behandeling van OCD in eerste instantie uit een combinatie van een farmacologische behandeling met 'selective serotonine reuptake inhibitors' (SSRI's) en cognitieve gedragstherapie.

Uit placebogecontroleerde klinische *trials* is gebleken dat alle SSRI's die momenteel beschikbaar zijn effectief zijn voor de behandeling van OCD. De aanbevolen dosis bij het begin van SSRI-gebruik is gelijk aan de aanbevolen dosis voor de behandeling van depressie. Bij deze aanvangsdosis wordt bij OCD-patiënten doorgaans geen verergering van de angst vastgesteld (Blier e.a., 2006). Om een optimaal anti-OCD-effect te bekomen zijn er gemiddeld wel hogere SSRI-dosissen nodig dan bij depressie (Tollefson e.a., 1994). Dit impliceert dat bij behandeling pas na gebruik van de maximale aanbevolen dosis geconcludeerd kan worden dat er sprake is van therapieresistentie (Ninan e.a., 2006). De resultaten van een meta-analyse door Bloch e.a. (2009) wijzen erop dat hogere SSRI-dosissen geassocieerd zijn met een betere doeltreffendheid. Hogere dosissen gingen echter eveneens gepaard met een significant hoger aantal drop-outs ten gevolge van ongewenste nevenwerkingen. De respons op SSRI is bij OCD ook trager dan bij depressie.

Het product dat al het langst gebruikt wordt voor de behandeling van OCD is clomipramine. Voorafgaand aan de introductie van clomipramine en *serotonine-reuptake inhibitors* (SRI) in het midden van de jaren 1980, werd OCD gezien als een aandoening die slecht te behandelen was en daardoor meestal een chronisch verloop kende. Hoewel clomipramine heel wat ongewenste nevenwerkingen heeft, wordt het door velen als de 'gouden standaard' voor de behandeling van OCD gezien.

In meta-analyses waarin placebogecontroleerde *trials* van clomipramine en SSRI werden vergeleken, stelde men dat clomipramine meer effectief was (Greist e.a., 1995; Stein e.a., 1995). In een aantal *head-to-head trials* waarin verschillende SSRI's vergeleken werden met clomipramine, werd echter geen verschil gevonden tussen clomipramine en SSRI's (Freeman e.a., 1994; Koran e.a., 1996; Lopez-Ibor e.a., 1996; Zohar e.a., 1996; Bissler e.a., 1997; Mundo e.a., 2001). Het feit dat de meeste placebogecontroleerde *trials* met clomipramine werden uitgevoerd voordat SSRI's beschikbaar waren, kan ertoe hebben geleid dat de clomipramine-*trials* minder therapieresistente patiënten bevatten en dat patiënten ook bereid waren om meer nevenwerkingen te verdragen omdat er geen alternatieve behandeling voorhanden was. Dit gegeven draagt mogelijk bij tot de inconsistente bevindingen (Blier e.a., 2006).

In gerandomiseerde gecontroleerde *trials* werd de werkzaamheid van zowel clomipramine als SSRI aangetoond. Het is echter geen consistente evidentie dat clomipramine beter zou zijn dan SSRI.

Een behandeling met (S)SRI's blijkt echter bij 40% tot 60% van de OCD-patiënten niet tot een adequate respons te leiden en een nog grotere groep bereikt geen volledige remissie (Erzegovesi e.a., 2001; Ravizza e.a., 1995; Goodman e.a., 1993). In een studie van Skoog e.a. (1999) werd bv. vastgesteld dat slechts 20% van de OCD-patiënten behandeld met SRI volledig herstelde en dat ongeveer de helft van de patiënten klinisch significante OCD-symptomen bleef hebben.

Ongeveer een derde van de patiënten die niet adequaat reageren op de initiële SRI-monotherapie, vertoont wel een respons wanneer ze geswitcht worden naar een ander SRI (*Expert Consensus Panel for Obsessive Compulsive disorder*, 1997). Om patiënten die niet reageren op SRI te helpen, werden een aantal strategieën ontwikkeld.

Een strategie die werd uitgetoetst, omvat de toevoeging van een dopamineantagonist in lage dosis aan de SRI-behandeling. Het toevoegen van een antipsychoticum aan de SRI-behandeling is aangewezen bij therapieresistente patiënten die minstens drie maanden werden behandeld met de maximale dosis van een SRI. Slechts een derde van deze patiënten vertoont echter een betekenisvolle respons op de toevoeging van een antipsychoticum aan de SRI-behandeling. In de literatuur is er heel wat evidentie voor de doeltreffendheid van haloperidol en risperidone. De bevindingen m.b.t. quetiapine en olanzapine zijn niet eenduidig (Bloch e.a., 2006). Een recente studie van Nagata e.a. (2009) levert echter geen evidentie voor de effectiviteit op lange termijn van de toevoeging van een dopamineantagonist.

Naast de ontwikkeling van een medicamenteuze behandeling voor OCD, werden er ook cognitieve en gedragsmodellen voor OCD ontwikkeld, die het uitgangspunt vormden voor de behandeling van de aandoening d.m.v. cognitieve gedragstherapie. In een recente *Cochrane review* (Gava e.a., 2009) wordt de psychologische behandeling van OCD geëvalueerd. Patiënten behandeld met cognitieve therapie, gedragstherapie of cognitieve gedragstherapie, hadden na behandeling significant minder symptomen dan patiënten die 'treatment as usual' kregen. Foa e.a. (2005) vergeleken in een 12 weken durende *trial* de effectiviteit van *exposure* en de preventie van rituelen, clomipramine, een combinatie van beide en placebo bij OCD-patiënten. Binnen de groep patiënten die de *trial* voltooiden – ongeveer 70% in elk van de behandelcondities – bleek de proportie *responders* vergelijkbaar bij patiënten die enkel werden behandeld met *exposure* en preventie van rituelen en patiënten die deze behandeling combineerden met het gebruik van clomipramine. Beide groepen deden het beter dan patiënten die enkel met clomipramine werden behandeld. Alle behandelingen leidden tot een beter resultaat dan placebo.

Een neuro-chirurgische ingreep die momenteel onderzocht wordt als een mogelijke behandeling voor OCS-patiënten met ernstige therapieresistentie, is diepe hersenstimulatie (Denys, 2008). Deze behandeling bevindt zich nog in een experimentele fase, maar de eerste resultaten zijn veelbelovend (Burdick e.a., 2009; Nuttin e.a., 2003; Abelson e.a., 2005; Greenberg e.a., 2006). Verder onderzoek is hier nog nodig.

3.2. Behandeling van schizofrene psychose met OC-symptomen

Schizofrenie-OCS-patiënten vergen een specifieke behandeling, maar daarover is nog onvoldoende gecontroleerd onderzoek gebeurd.

Informatie over de juiste farmacologische behandeling van schizofrene patiënten met OC-symptomen of OC-stoornis, is beperkt en voornamelijk gebaseerd op gevalsstudies en kleine, ongecontroleerde klinische *trials*. Men is het erover eens dat de schizofrenie-OC-symptomenpatiënten een specifieke behandeling vragen en moeilijker te behandelen zijn dan schizofrene patiënten zonder OC-symptomen. Klassieke antipsychotica zijn over het algemeen niet effectief, vermoedelijk omwille van hun beperkte serotonerge eigenschappen. In een reeks gevalsstudies van Berman e.a. (1995) werd in een crossoverstudie bij 6 patiënten clomipramine of placebo

toegevoegd aan hun behandeling met neuroleptica. Zowel de obsessief-compulsieve als de psychotische symptomen bleken in vergelijking met de placeboconditie significant meer te verbeteren wanneer patiënten naast neuroleptica ook clomipramine toegediend kregen. Meer onderzoek is echter nodig om deze resultaten te bevestigen. Zohar e.a. (1993) kwamen in een reeks van 5 gevalstudies tot eenzelfde conclusie. Het toevoegen van anti-OCD-medicatie lijkt dan ook effectief voor het controleren van OC-symptomen in een deel van de schizofrene populatie. Het feit dat niet alle schizofrene patiënten met OC-symptomen reageren op de toevoeging van een SSRI suggereert dat de OC-symptomen binnen deze populatie het gevolg kunnen zijn van verschillende pathofysiologische processen.

De rol van atypische antipsychotica bij de behandeling van schizofrene patiënten met OC-symptomen blijft enigszins controversieel, omdat een aantal studies het ontstaan van *de novo* OC-symptomen of verergering van de OC-symptomen rapporteerden na het opstarten van een behandeling met nieuwe antipsychotica (Poyurovsky e.a., 1996; Lykouras e.a., 2000; Alevizos e.a., 2002). Anderzijds is er evidentie dat clozapine en olanzapine hetzij alleen hetzij in combinatie met SSRI, zowel de psychotische als de OC-symptomen kunnen verlichten bij sommige schizofrenie-OC-symptomenpatiënten (Poyurovsky e.a., 2004). In een kleinschalige studie op 15 schizofrene patiënten met OC-symptomen stelden Glick e.a. (2008) recent vast dat monotherapie van aripiprazole bij sommige patiënten voor verbetering van zowel psychotische als obsessief-compulsieve symptomen zorgde.

Er is echter nog onvoldoende goed gecontroleerd grootschalig onderzoek gebeurd over de meest geschikte behandeling van schizofrene patiënten met OC-symptomen.

4. Conclusie

OCD- en OC-symptomen komen frequent voor in het kader van schizofrene psychose en zijn geassocieerd met een slechtere prognose. Het diagnosticeren van obsessief-compulsieve fenomenen kan problemen stellen. Obsessies zijn soms immers moeilijk te onderscheiden van wanen en denkstoornissen, terwijl compulsies moeilijk te onderscheiden kunnen zijn van maniërismen of stereotypieën.

De juiste oorzaak van de overlap tussen schizofrene psychose en OC-symptomen is nog onduidelijk, maar onderzoek suggereert dat er specifieke neuro-anatomische afwijkingen zouden bestaan bij patiënten met zowel schizofrene psychose als OCD/OC-symptomen.

Men is het erover eens dat schizofrene patiënten met OC-symptomen een moeilijk te behandelen

groep is die een specifieke behandeling vereist. Waaruit die behandeling moet bestaan, is echter nog onduidelijk. Er is nog te weinig goed gecontroleerd, grootschalig onderzoek over de behandeling van deze specifieke populatie.

Referenties

Abelson J, Curtis G, Sagher O, Albuher R, Harrigan M, Taylor S, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry* 2005;57:510-6.

Adler C, Strakowski S. Boundaries of schizophrenia. *Psychiatry Clinics of North America* 2003;26:1-23.

Alevizos B, Lykouras L, Zervas J, Christodoulou G. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *Journal of clinical psychopharmacology* 2002;22:461-7.

Alzaid K, Jones B. A casereport of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms (letter). *Journal of clinical psychopharmacology* 1997;17:58-9.

Amador X, Strauss D, Yale S, Flaum M, Endicott J, Gorman J. Assessment of insight in psychosis. *American Journal of Psychiatry* 1993;150:873-9.

Aoyama F, Iida J, Inoue M, Iwasaka H, Sakiyama S, Hata K, Kishimoto T. Brain imaging in childhood- and adolescence-onset schizophrenia associated with obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;102:32-7.

Baker R, Chengappa K, Bairdn J, Steingard S, Christ M, Schooler N. Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Journal of clinical psychiatry* 1992;53:439-42.

Berman I, Kalinowski A, Berman S, Lengua J, Green A. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Comprehensive psychiatry* 1995;36:6-10.

Berman I, Merson A, Viegner B, et al. Obsessions and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia: a neuropsychological study. *Journal of Nervous and Mental disease* 1998;186:150-6.

Berman I, Sapers B, Chang H, Lusocny N, Schmidler J. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1995;15:206-10.

Bermanzohn P. Prevalence and prognosis of obsessive-compulsive phenomena in schizophrenia: A critical view. *Psychiatr Ann* 1999;29:508-12.

Biondi M, Fedele T, Arcangeli T, Panchen P. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine. *Psychotherapy and psychosomatics* 1999;68:111-2.

Bloch M, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken M, Leckman J. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 2006;11:622-32.

Borkowska A, Pilaczyńska E, Rybakowski J. The frontal lobe neuropsychological tests in patients with schizophrenia and/or obsessive-compulsive disorder. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* 2003;15:359-62.

Burdick A, Goodman W, Foote K. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Frontal Bioscience* 2009;14:1880-90.

Byerly M, Goodman W, Acholonu W, Bugno R, Rusch A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: frequency and clinical features. *Schizophrenia Research* 2005;76:309-16.

Denys D. Diepe hersenstimulatie bij psychiatrische stoornissen. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2008;152:2330-5.

Desarkar P, Das A, Nizamie S. Aripiprazole-induced obsessive-compulsive disorder. A report of 2 cases. *Journal of clinical psychopharmacology* 2007;27:305-6.

Dodt J, Byerly M, Guandros C, Christensen R. Treatment of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:582.

Eisen J, Beer D, Pato M, Venditto T, Rasmussen S. Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizo-affective disorder. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:271-3.

Fenton W, McGlashan T. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1986;143:437-41.

Foa E, Kozak M, Goodman W, Hollander E, Jenike M, Rasmussen S. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:90-6.

Ghaemie S, Zarate C, Popli A, Pillay S, Cole J. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder? A retrospective chart review. *Psychiatry* 1995;36:267-70.

Glick I, Poyurovsky M, Ivanova O, Koran L. Aripiprazole in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms: an open-label study of 15 patients. *Journal of clinical psychiatry* 2008;69:1856-9.

Greenberg B, Malone D, Friehs G, Rezal A, Kubu C, Malloy P, et al. Three-year outcome in deep brain stimulation for highly refractory obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:384-92.

Gross-Isseroff R, Hermesh H, Zohar J, Weizman A. Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive-compulsive disorders: a putative basis for the schizo-obsessive disorder. *World Journal of Biological Psychiatry* 2003;4:29-34.

Harrowes WM. The significance of the neurotic reaction as a precursor of schizophrenia. *Journal of mental science* 1931;77:375-407.

Hwang M, Hollander E. Schizo-obsessive disorders. *Psychiatr Ann* 1993;23:396-401.

Hwang M, Morgan J, Losconcy M. Ictal and neuropsychological profiles of obsessive-compulsive schizophrenia: a pilot study. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* 2000;12:91-104.

Iida J, Matumura K, Aoyama F. Cerebral MRI findings in childhood-onset schizophrenia, comparison of patients with prodromal obsessive-compulsive symptoms and those without symptoms. *Rec Prog Child Adolesc Psychiatry* 1998;2:75-83.

Insel T, Akiskal H. OCD with psychotic features: phenomenological analysis. *American Journal of Psychiatry* 1986;143:1527-33.

Kessler R, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distribution of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:593-602.

Khullar A, Chue P, Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OC-SYMPATOMEN): case report and review of atypical antipsychotic-induced OC-SYMPATOMEN. *Journal of Psychiatry and neuroscience* 2001.

Krüger S, Bräunig P, Höfler J, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms. *Journal of neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:16-24.

Lelliot P, Noshirvani H, Basoglu M, Marks I, Monteiro W. Obsessive-compulsive beliefs and treatment outcome. *Psychological Medicine* 1988;18:697-702.

Levine J, Gruber S, Baird A, Yurgelun-Todd D. Obsessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: an exploratory study using functional resonance imaging data. *Comprehensive psychiatry* 1998;39:308-11.

- Levkovitch Y, Kronenberg Y, Gaoni B. Can clozapine trigger OCD? *Journal of the American Academy of child and adolescent psychiatry* 1995;34:263.
- Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Progress in neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003;27:333-46.
- Lykouras L, Zervas I, Gournellis R, Malliori M, Rabavilas A. Olanzapine and obsessive-compulsive symptoms. *European neuro-psychopharmacology* 2000;10:385-97.
- Lysaker P, Marks K, Picone J, Rollins A, Fastenau P, Bond G. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: clinical and neurocognitive correlates. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2000;188:78-83.
- Lysaker P, Bryson G, Marks K, Greig T, Bell M. Association of obsessions and compulsions in schizophrenia with neurocognition and negative symptoms. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* 2002;14:449-53.
- Nechman A, Ratzoni G, Poyurovsky M, et al. Obsessive-compulsive disorder in adolescent schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:1002-4.
- Nuttin B, Gabriëls L, Cosyns P, Eyerson B, Sunaert S, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52:1263-72.
- Olpe H, Koella W. The response of striatal cells upon stimulation of the dorsal and median raphe nuclei. *Brain Research* 1977;122:357-60.
- Patil V. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine (letter). *American Journal of Psychiatry* 1992;149:272.
- Poyurovsky M, Hermesh H, Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clinical neuropsychopharmacology* 1996;19:305-13.
- Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A. Obsessive compulsive disorder in first-episode patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:1998-2000.
- Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V, et al. Obsessive-compulsive disorder in hospitalised patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 2001;102:49-57.
- Poyurovsky M, Bergman J, Weizman A. Obsessive-compulsive disorder in elderly schizophrenia patients. *Psychiatry Research* 2006;40:189-91.
- Poyurovsky M, Koran L. Obsessive compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: diagnostic dilemmas and therapeutic implications. *Journal of Psychiatric Research* 2005;39:399-408.
- Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs* 2004;18:989-1010.
- Rosen J. The clinical significance of obsessions in schizophrenia. *Journal of mental science* 1957;103:77-385.
- Samuel J, Nesdadt G, Wolyniec P, Adler L, Liang K, Pulver A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1993;9:139.
- Stein D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397-405.
- Tibbo P, Kroetsch M, Chue P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2000;34:139-46.
- Tibbo P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:15-24.
- Toren P, Samuel E, Weizman R, Colomb A, Eldar S, Laor N. Emergence of transient compulsive symptoms during treatment with clothiapine. *Journal of Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1469-72.
- Westphal K. Ueber Zwangsvorstellungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978;8:734-50.
- Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype: the schizo-obsessive subtype? *CNS Spectrum* 1997;2:49-50.
- Zohar J, Kaplan Z, Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients. *Journal of clinical psychiatry* 1993;54:385-8.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen-Cilag Academy.

