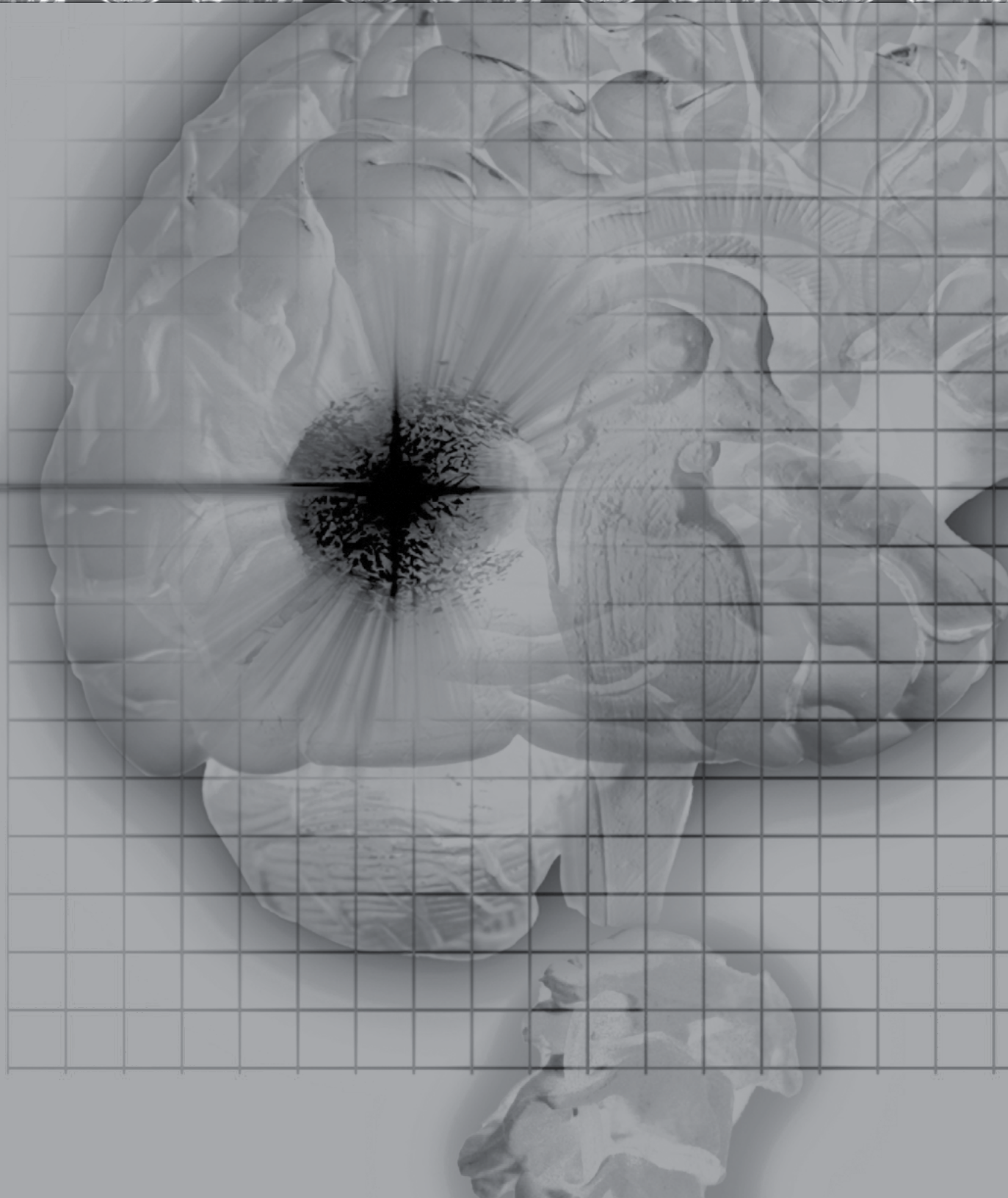
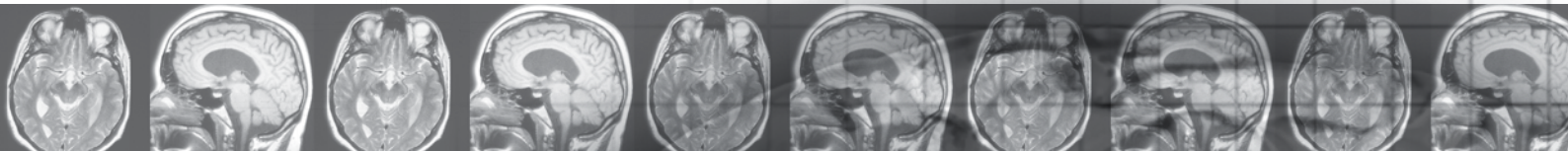


De dichotomie van Kraepelin

MA Domken, A Masson, A De Nayer, M Floris, L Mallet, O Pirson, B Delatte, V Dubois, E Stillemans,
B Gillain, J Detraux



1.	Inleiding	4
2.	De erfenis van Kraepelin	4
3.	Voor of tegen de dichotomie van Kraepelin	5
3.1.	Epidemiologische gegevens	5
3.2.	Klinische gegevens	6
3.3.	Genetische gegevens	7
3.4.	Neurocognitieve gegevens	8
3.5.	Gegevens uit de neurologische beeldvorming en ECT	9
3.6.	Farmacologische gegevens	9
4.	Naar een diagnostisch systeem dat categorieën en dimensies combineert: klinische implicaties	10
5.	Conclusie	11

1. Inleiding

Sinds een eeuw vormt de dichotomie van Kraepelin tussen dementia praecox (of schizofrenie) en de manisch-depressieve aandoening (of bipolaire stoornis) de hoeksteen van de nosografische indeling van de psychotische stoornissen. In de dagelijkse praktijk blijft die traditionele dichotomie van Kraepelin een courante werkbasis voor klinici. Ze hebben schizofrenie en de bipolaire stoornis traditioneel als afzonderlijke aandoeningen behandeld, zelfs al worden verschillende geneesmiddelen zoals antipsychotica en antidepressiva gebruikt om beide aandoeningen te behandelen. De eenvoud van zo'n categoriale dichotomie vergemakkelijkt de dagelijkse praktijk en het klinisch onderzoek, waarbij het essentieel is om de stoornissen in verschillende categorieën te plaatsen met behulp van criteria waarover een consensus bestaat. Toch lijkt er op dit moment opnieuw interesse te ontstaan voor de hypothese die stelt dat er in feite een continuüm bestaat tussen die twee stoornissen. Recente vooruitgang in de genetica en in andere neurowetenschappen pleiten eerder voor een dimensionaal begrip van psychosen. Het begrip van die psychiatrische diagnoses zou bijgevolg moeten evolueren om zich aan te passen aan de steeds talrijkere gegevens die erop wijzen dat verschillende diagnostische categorieën gemeenschappelijke klinische of etiologische kenmerken hebben.

Aangezien de dichotomie van Kraepelin 'schizofrenie/bipolaire stoornissen' in twijfel wordt getrokken, lijkt het nuttig te zijn om terug te komen op onze nosografieën.

2. De erfenis van Kraepelin

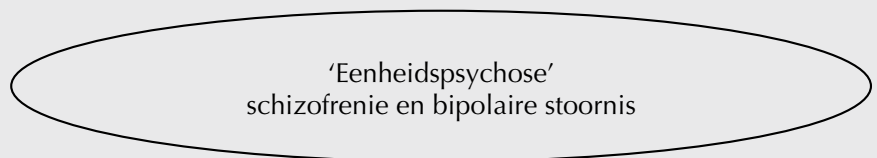
De kwestie van continuüm of dichotomie tussen schizofrenie en de bipolaire stoornis bestaat al sinds het begin van de 19e eeuw. Voor Kraepelin maakten de twee stoornissen deel uit van de unieke groep van de psychosen. Het nosologische model van de 'Einheitspsychose' ('eenheidspsychose' of 'monopsychose'), dat Griesinger¹ verdedigde, ging uit van een eenheidsbeeld van de psychotische stoornissen (1,2). Dat concept omvatte de bipolaire stoornis en schizofrenie en ging ervan uit dat die op dezelfde manier evolueerden. In het begin namen ze de vorm aan van een stemmingsstoornis. Vervolgens evolueerden ze naar een steeds terugkerende waan of paranoia en eindigden ze met onvermijdelijke dementie. Hoewel Griesinger toegegeven heeft dat er psychosen bestaan die niet met een stemmingsstoornis beginnen (3,4), bleef hij het nosologische model van de 'Einheitspsychose' verdedigen (Figuur 1).

In 1896 (5) doet Kraepelin een uitspraak over de dichotomie van de grote psychosen door een duidelijk onderscheid voor te stellen tussen dementia praecox (of schizofrenie)² en de manisch-depressieve stoornis (of bipolaire stoornis zoals de aandoening tegenwoordig wordt genoemd) (6-9). Op die dichotomie baseren we ons vandaag nog altijd. De scheiding tussen de twee stoornissen was gebaseerd op de aanwezigheid van verschillende kenmerkende symptomen en vooral op de verschillen in hun manier van evolueren. Volgens Kraepelin wordt dementia praecox gekenmerkt door positieve (bv. hallucinaties en wanen) en negatieve symptomen (bv. afgevlakt affect en avolitie) (10), maar vooral door een progressieve en ongunstige evolutie (slechte prognose). De manisch-depressieve aandoening wordt gekenmerkt door een cyclische evolutie, door de afwisseling van stemmingsepisodes, maar met tussenperiodes waarin de toestand nor-

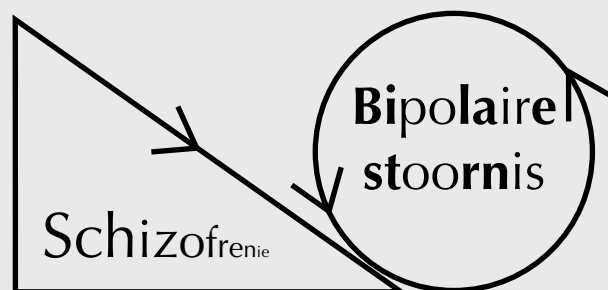
maal is en door een, over het algemeen, goede prognose (11-13). Bij schizofrenie wordt de nadruk eerder gelegd op de irreversibele evolutie met op termijn deficits (14,15) (Figuur 2).

Kraepelin zelf merkt echter op dat bijna 30% van de gevallen die als dementia praecox gekenmerkt worden, een gunstige prognose heeft. Dat nuanceert zijn dichotomie meteen al (11). Bovendien hield deze rigide dichotomie geen rekening met de klinische gevallen waarbij stemmings- en schizofrene symptomen samen voorkomen. Twijfel overviel Kraepelin zelf (6,13,16,17). Hij schreef in 1920 in het artikel 'The manifestations of insanity': "Het wordt steeds duidelijker dat de verschillen tussen de twee aandoeningen niet voldoen" (5,18-20). Sindsdien is de twijfel nooit verdwenen, hoewel iedereen gemakshalve bleef verwijzen naar het model van Kraepelin (11).

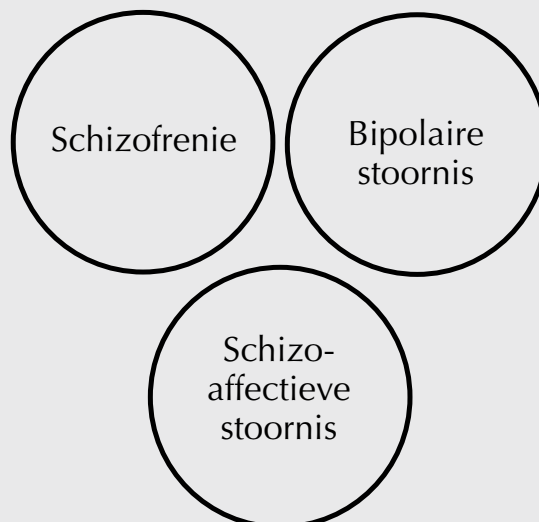
Figuur 1: Model van Griesinger.



Figuur 2: Dichotomie van Kraepelin.



Figuur 3: Model van Kasanin.



De dichotomie van Kraepelin begon af te brokkelen toen Kasanin in 1933 het concept acute schizoaffectieve stoornis invoerde (21). De diagnostische beschrijving daarvan omvatte vier elementen (22): 1) een mengeling van schizofrenie en stemmingssymptomen; 2) een plots begin van de aandoening, dit in een context van emotionele verwarring, met vervorming van de realiteit en in bepaalde gevallen hallucinaties. De aandoening zelf zou enkele weken tot enkele maanden duren en evolueren naar genezing; 3) de aandoening begint tussen 20 en 30 jaar bij fysiek gezonde mensen; 4) afwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis (Figuur 3).

In 1950 publiceerde Schneider het boek 'Klinische psychopathologie', dat een grote invloed had op de definities van schizofrenie. Hij beschreef destijds de 'symptomen van de eerste orde' die als pathognomonisch werden beschouwd. Het gaat om abnormale ervaringen op het vlak van waarnemingen en gevoelens zoals verwoording of het hardop horen van ge-

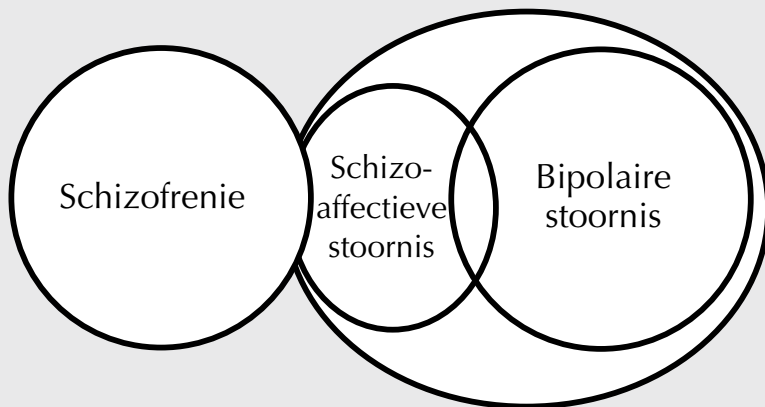
De wetenschappelijke
gemeenschap heeft geen
rekening gehouden met de
twijfels die Kraepelin zelf
uitdrukte.

dachten en auditieve hallucinaties (stemmen die met elkaar praten of commentaar geven op het gedrag van de persoon...) (23,24). Die visie op schizofrenie heeft de grote klasseringen [DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) en ICD (Internationale classificatie van aandoeningen)] (24) geïnspireerd. De DSM's, die elkaar opvolgden, tonen duidelijk de terugkerende problemen om de schizoaffectieve stoornis in de nosografie te situeren. De DSM-I en DSM-II nemen de stoornis meteen al op bij schizofrenie. In de DSM-III en DSM-III-R zijn de schizoaffectieve stoornissen ondergebracht in de categorie van reststoornissen, tussen schi-

zofrenie, schizofreniforme stoornissen en stemmingstoornissen. In de DSM-IV en DSM-IV-TR krijgen de schizoaffectieve stoornissen opnieuw een eigen plaats in de groep 'schizofrenie en andere psychotische stoornissen'. De schizoaffectieve stoornissen worden daar beschreven als geassocieerd met het criterium A van schizofrenie waarbij er sprake is van een depressieve, manische of gemengde episode, met verder in dezelfde episode de verplichte aanwezigheid van wanen of hallucinaties gedurende minstens twee weken zonder stemmingssymptomen (25,26). Sinds de jaren 80 hebben verschillende auteurs voorgesteld om psychosen te beschouwen als een onderdeel van één enkel continuüm. De huidige eenheidsmodellen zijn evenwel ingewikkelder dan het model van Griesinger. Zo stelt Crow (1990) een psychotisch continuüm voor, dat gaat van unipolaire stemmingstoornissen tot deficitaire schizofrenie via bipolaire stoornissen, schizoaffectieve stoornissen en niet-deficitaire schizofrenie (16,27-29) (Figuur 4).

Lake en Hürwitz (20) sloten zich daarbij aan, maar ze beschouwen de verschillende vormen van een psychose als variaties van een stemmingstoornis (Figuur 5).

Figuur 4: Model van Crow.



3. Voor of tegen de dichotomie van Kraepelin

Op dit moment wordt de dichotomie van Kraepelin aan de hand van verschillende argumenten opnieuw ter discussie gesteld. In dit hoofdstuk worden de literatuurgegevens voor en tegen die dichotomie besproken. Ze hebben betrekking op verschillende aspecten van het onderzoek over de epidemiologie, kliniek, genetica, neurowetenschappen en farmacologie.

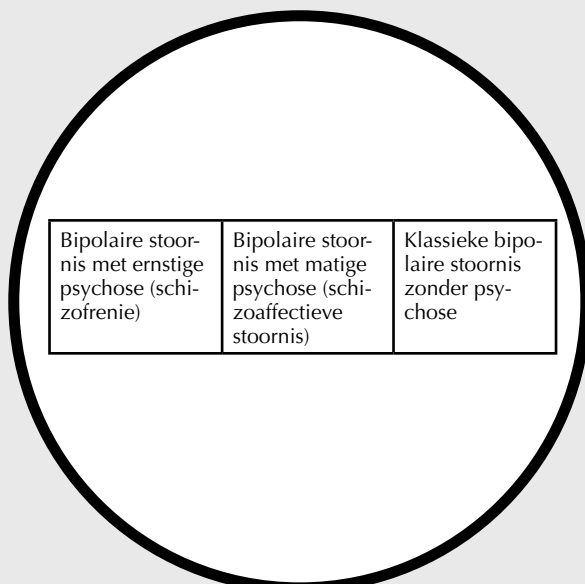
3.1. Epidemiologische gegevens Literatuurgegevens

In steeds meer studies wordt het idee van een afzonderlijke overerfbare voorbeschiktheid voor schizofrenie en bipolaire stoornis tegengesproken. Uit recente familiestudies blijkt dat het risico niet specifiek is. Dat wijst erop dat de twee aandoeningen in feite een gemeenschappelijke overerfbaarheid delen (30-36). Van Snellenberg & de Candia (32) hebben in een meta-analyse van 77 studies een verband gevonden tussen schizofrenie en bipolaire stoornissen. In de studies zien we in de families van patiënten met schizofrenie een niet-significante toename van bipolaire stoornissen (RR = 2,10, p = 0,06), terwijl de patiënten met een bipolaire stoornis in hun familie een verhoogd risico op schizofrenie laten optekenen (RR = 2,08, p = 0,01).

In andere studies werd ook een gebrek aan specificiteit van het risico met betrekking tot schizoaffectieve stoornissen aangetoond. Zo hebben Laursen et al. een overmaat aan bipolaire stoornissen en schizofrenie aangetoond bij verwanten van patiënten met een schizoaffectieve stoornis

Figuur 5: Model van Lake & Hürwitz.

Stemmingstoornissen



(33,34). In deze cohortstudie (n = 2,4 miljoen) werd vastgesteld dat iemand met een ouder met een bipolaire stoornis 8 keer meer risico liep om een schizoaffectieve stoornis te ontwikkelen dan mensen met gezonde ouders (Tabel 1).

In een recente Zweedse studie, die verschenen is in de *Lancet*, werd bevestigd dat die twee aandoeningen een gemeenschappelijke genetische oorsprong hebben. Lichtenstein en zijn collega's (31) hebben de registers van 30 jaar geanalyseerd (tussen 1973 en 2004), evenals ziekenhuisgegevens die betrekking hadden op 9 miljoen Zweden en 2 miljoen gezinnen. Bijna 36.000 mensen met schizofrenie en 40.487 met een bipolaire stoornis werden geïdentificeerd. In die studie werd aangetoond dat de erfelijk-

heid 64% is voor schizofrenie en 59% voor bipolaire stoornissen. In tabel 2 zien we de relatieve risico's die gepaard gaan met die twee aandoeningen.

Conclusie

De epidemiologische gegevens, die een directe en gekruiste erfelijkheid voor die drie aandoeningen aantonen, trekken de dichotomie van Kraepelin in twijfel (Figuur 7).

3.2. Klinische gegevens

Literatuurgegevens

Hoewel bipolaire stoornissen en schizofrenie dikwijls in hun typische klinische vorm worden aangetroffen, hebben veel patiënten in de loop

van hun aandoening tegelijkertijd psychotische symptomen (die gepaard gaan met schizofrenie) en affectieve symptomen (die gepaard gaan met bipolaire stoornissen) (12,35).

Naargelang de gebruikte methodologie stelt men in 7 tot 75% (37) van de studies vast dat depressieve symptomen dikwijls geassocieerd zijn met schizofrenie. In een prospectieve studie van 5 jaar hebben Wassink et al. (38) vastgesteld dat een derde van de patiënten met schizofrenie ook beantwoordde aan de diagnostische criteria van een depressie in engere zin tijdens een eerste opname.

Veruit de meeste classificatiesystemen (bv. de DSM IV, ICD 10) geven in de diagnose van schizofrenie een centrale plaats aan de symptomen van de eerste orde van Schneider. Die symptomen zijn echter niet specifiek voor schizofrenie (14,35,39,40). Volgens een review van Nordgaard et al. (24) bevestigen de meeste studies dat laatste punt. Die review toont aan dat de prevalentie van die symptomen van de eerste orde van Schneider bij stemmingsstoornissen varieert tussen 22% en 29%. O'Grady et al. (41) hebben de aanwezigheid van de symptomen van de eerste orde van Schneider onderzocht bij 99 patiënten. Van 15 patiënten met schizofrenie vertoonden 11 de symptomen van de eerste orde van Schneider. Die symptomen werden evenwel ook teruggevonden bij 3 op de 5 depressieve schizoaffectieve patiënten en bij 2 op de 29 patiënten met een depressie in engere zin.

Bovendien kunnen we vragen stellen bij de validiteit van de diagnoses omdat die in de loop der tijd kunnen wijzigen. Er werden diagnostische overgangen tussen bipolariteit en schizofrenie (of omgekeerd) beschreven: het is niet

Tabel 1: Relatief risico om een schizoaffectieve stoornis te ontwikkelen (volgens 33).

Psychische aandoening bij de moeder	Relatief risico (BI 95%)*
schizoaffectieve stoornis	10,60 (7,39-15,21)
bipolaire stoornis	8,19 (6,44-11,19)
schizofrenie	7,25 (5,19-10,12)
Psychische aandoening bij de vader	Relatief risico (BI 95%)*
schizoaffectieve stoornis	6,38 (3,18-12,78)
bipolaire stoornis	7,89 (5,64-11,02)
schizofrenie	8,62 (5,61-13,27)
Psychische aandoening bij broer of zus	Relatief risico (BI 95%)*
schizoaffectieve stoornis	13,96 (9,16-21,28)
bipolaire stoornis	15,97 (12,04-21,17)
schizofrenie	7,11 (5,67-8,92)

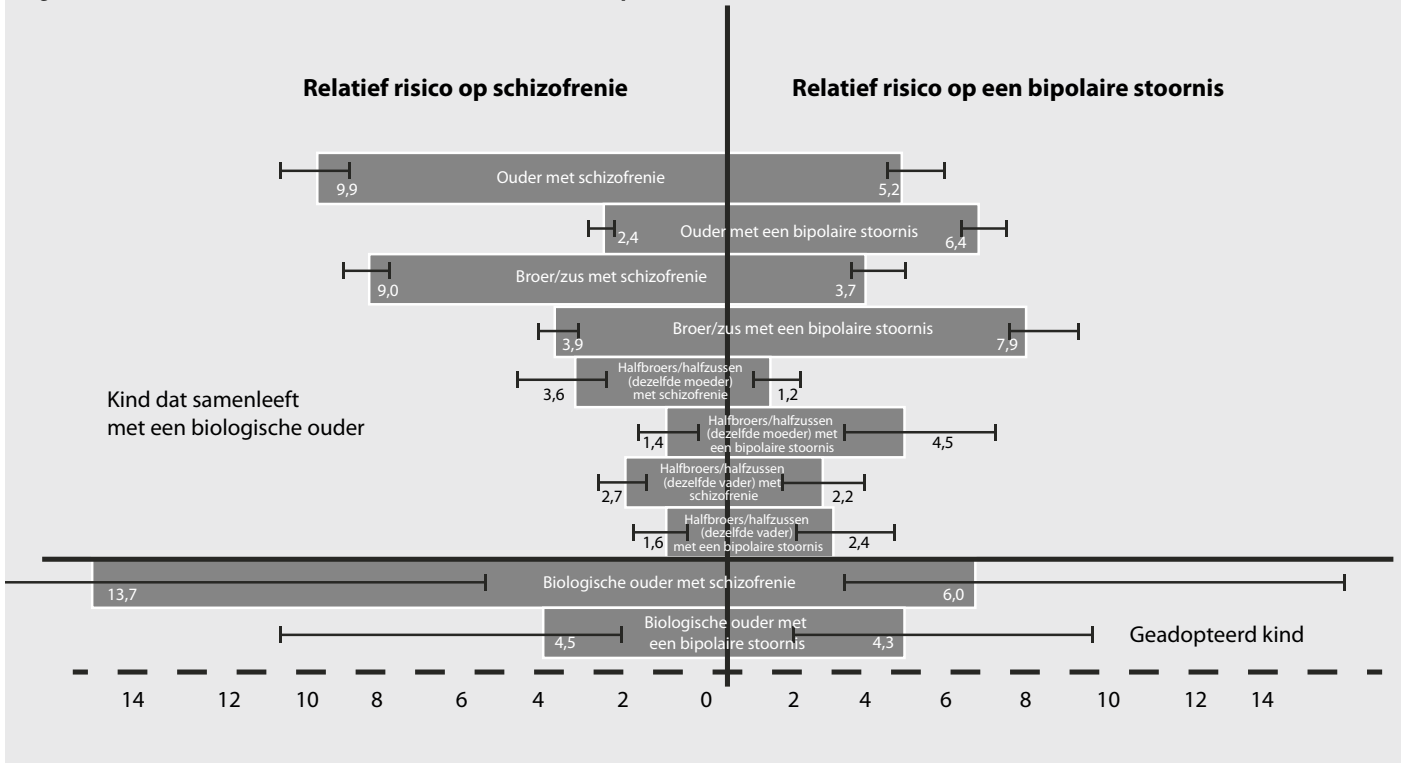
* 95% betrouwbaarheidsinterval

Tabel 2: Geassocieerde relatieve risico's voor schizofrenie en bipolaire stoornissen (31).

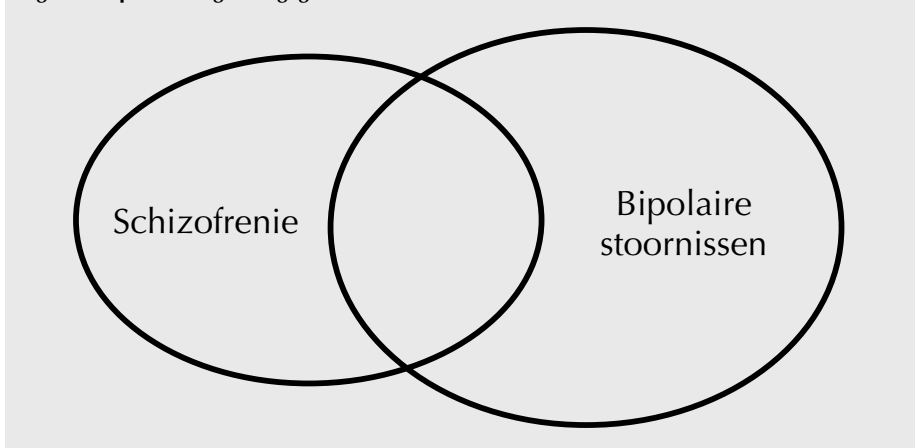
Biologische relaties (kind dat samenleeft met biologische ouders)	Relatief risico op schizofrenie	95% BI*	Relatief risico op een bipolaire stoornis	95% BI*
Ouder met schizofrenie	9,9	8,5-11,6	5,2	4,4-6,2
Ouder met een bipolaire stoornis	2,4	2,1-2,6	6,4	5,9-7,1
Broer/zus met schizofrenie	9,0	8,1-9,9	3,7	3,2-4,2
Broer/zus met een bipolaire stoornis	3,9	3,4-4,4	7,9	7,1-8,8
Halfbroers/halfzussen (dezelfde moeder) met schizofrenie	3,6	2,3-5,5	1,2	0,6-2,4
Halfbroers/halfzussen (dezelfde moeder) met een bipolaire stoornis	1,4	0,7-2,6	4,5	2,7-7,4
Halfbroers/halfzussen (dezelfde vader) met schizofrenie	2,7	1,9-3,8	2,2	1,3-3,8
Halfbroers/halfzussen (dezelfde vader) met een bipolaire stoornis	1,6	1,0-2,7	2,4	1,4-4,1
Adoptierelaties (kind dat samenleeft met adoptieouders)	Relatief risico op schizofrenie	95% BI*	Relatief risico op een bipolaire stoornis	95% BI*
Biologische ouder met schizofrenie	13,7	6,1-30,8	6,0	2,3-15,2
Biologische ouder met een bipolaire stoornis	4,5	1,8-10,9	4,3	2,0-9,5

* 95% betrouwbaarheidsinterval

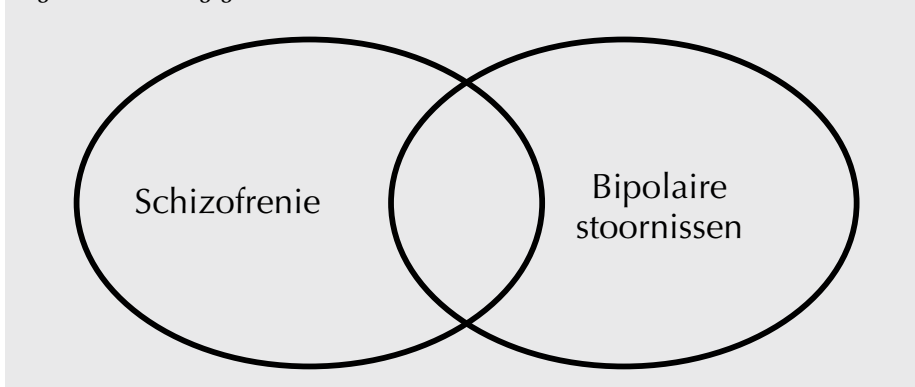
Figuur 6: Geassocieerde relatieve risico's voor schizofrenie en bipolaire stoornissen (31).



Figuur 7: Epidemiologische gegevens.



Figuur 8: Klinische gegevens.



ongewoon dat sommige mensen de twee diagnoses krijgen tijdens verschillende periodes in hun leven (12). Uit de studie van Chen et al. (n = 936) bleek dat 28,9% van 235 patiënten die aanvankelijk de diagnose bipolaire stoornis kregen, later de diagnose schizofrenie kreeg, terwijl 16,1% van de 701 patiënten van schizofrenie naar bipolaire stoornis overging (42).

Gonzalez-Pinto et al. (43) hebben de anamnese van 163 bipolaire mensen nagetrokken. Voor 31% van hen werd eerst de diagnose schizofrenie gesteld. 83% van de patiënten had op een bepaald moment van zijn aandoening psychotische symptomen en in 44% van de gevallen waren die symptomen niet congruent met de stemming.

Conclusie

De klinische gegevens bevestigen niet in strikte zin de dichotomie (Figuur 8).

3.3. Genetische gegevens

Literatuurgegevens

Volgens Maziade et al. (44) is een klein aantal genen (een vijftiental), die een grote invloed hebben, betrokken bij elk van de aandoeningen. In deze studie werden 7 mogelijke plaatsen geïdentificeerd voor een bipolaire stoornis, 3 andere voor schizofrenie en 3 plaatsen die gemeenschappelijk waren voor beide aandoeningen (45). Nochtans lijken schizofrenie en bipolaire stoornissen voort te vloeien uit het gecombineerde effect van een groot aantal genen, die elk een beperkte invloed hebben (25,31,32,35,46-57). Verschillende van die genen lijken bij te dragen tot de vatbaarheid voor de twee aandoeningen. De afwijkingen op de chromosomen 13q32 (35,57-60), 13q13-q14 (61), 22q11-13 (35,50,57-60), 18p11.2 (35,57,59,60), 8p22 (59,60), 10p14 (35,59,60) en 6q (57) zijn aanwezig bij de twee stoornissen (62,63). Bovendien komen mutaties op de volgende genen bij de twee aandoeningen voor: G72(DAOA)/G30 (35,57,64,65), DISC1 (54,57), COMT (35,57), BRD1 (50) en NRG1 (57). Die gegevens hebben sommige auteurs zoals Craddock (57) ertoe gebracht om een eenheidsmodel voor te stellen dat de bipolaire stoornis en schizofrenie omvat. Shao & Vawter (56) hebben in 2008 78 genen met een gewijzigde expressie gevonden die gemeenschappelijk zijn voor de twee aandoeningen. Die genen zijn betrokken bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel en de celdood. De auteurs hebben echter vastgesteld dat het aandeel specifieke genetische factoren voor elk van die aandoeningen

groter is dan de gemeenschappelijke genen (78): 198 gewijzigde genen voor bipolaire stoornissen en 245 voor schizofrenie. In dezelfde zin werden in een recente studie van Grozeva et al. (66) belangrijke en zeldzame structurele varianten geïdentificeerd ('copy number variants')³, die een grotere rol spelen bij schizofrenie dan bij bipolaire stoornissen (66,67).

Volgens de studie van Lichtenstein et al. is respectievelijk 48% en 31% van de genetische variatie voor schizofrenie en bipolaire stoornissen te wijten aan genetische invloeden die niet gemeenschappelijk zijn voor de twee stoornissen (31,52). De omgevingsfactoren dragen ook bij tot het risico, maar hun invloed is beperkter (31).

het onderzoek van cognitieve stoornissen werden vastgesteld tussen schizofrenie en bipolaire stoornissen, kwalitatief zijn, moet er rekening gehouden worden met de dichotomische benadering. Als deze verschillen kwantitatief zijn, moet een eenheidsbenadering worden aangenomen (14).

Literatuurgegevens

Over het algemeen worden bij de twee diagnoses dezelfde gebieden getroffen, hoewel de intensiteit van het tekort geringer is bij bipolaire stoornissen (68). De literatuurgegevens wijzen erop dat bipolaire patiënten bij neuropsychologische tests identieke (69-77) of betere (35,76,78-81) resultaten behalen als patiënten met schizofrenie. De

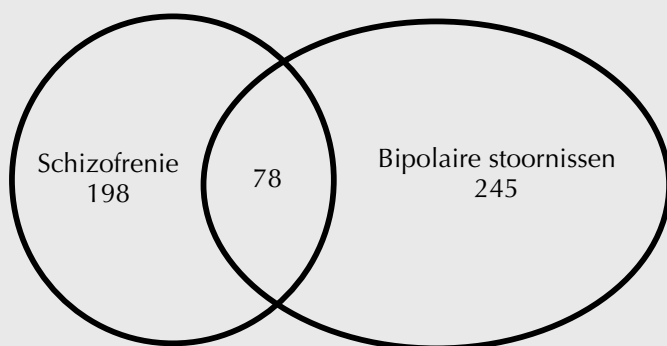
proefpersonen, blijkt dat er een sterker verband zou bestaan tussen het cognitieve functioneren en het soort symptomen dat de patiënt vertoont dan met de categoriale diagnose op zich. In die studie werden de patiënten in twee groepen verdeeld: 'te veel', die patiënten bevat met gedesorganiseerde schizofrenie (n = 15) en bipolaire mensen in een manische fase (n = 15), en 'tekort', die patiënten bevat met schizofrenie waarbij de negatieve symptomen op de voorgrond staan (n = 15) en bipolaire mensen in een depressieve fase (n = 15). In termen van een algemene beoordeling van de executieve functies werd er geen enkel significant verschil vastgesteld tussen de verschillende diagnoses binnen elke groep ('te veel' en 'tekort'). Er kwamen echter verschillen aan het licht bij patiënten met dezelfde diagnose, maar die deel uitmaakten van verschillende groepen. De twee 'te veel'-groepen vertoonden een slechter cognitief functioneren dan de 2 'tekort'-groepen, doch voor verschillende tests: semantisch verbale vlotheid en zinnen aanvullen.

Cognitieve stoornissen kunnen samen met symptomen voorkomen, maar zouden ook kunnen voortduren zonder symptomen. Zoals bij schizofrenie kunnen bij bipolaire patiënten in remissie cognitieve stoornissen aanwezig zijn als gevolg van andere beïnvloedende factoren, zoals het aantal episodes of de aanwezigheid van psychotische antecedenten (14). Glahn et al. (85) hebben geprobeerd om de mogelijke invloed van psychotische symptomen (hallucinaties, waanideeën) op het cognitieve functioneren van mensen met een bipolaire stoornis type I te meten (34 bipolaire mensen met psychotische antecedenten; 35 bipolaire mensen zonder psychotische antecedenten; 35 controlepersonen). De patiënten met psychotische antecedenten behaalden minder goede resultaten dan de patiënten zonder psychotische antecedenten op de tests die de executieve functies en het visuospatiale werkgeheugen beoordeelden. Die resultaten werden echter niet altijd bevestigd. Nadat Depp et al. (86) 67 bipolaire mensen en 150 patiënten met schizofrenie hadden onderzocht, vonden ze immers dat het verband tussen cognitieve stoornissen en bipolaire stoornissen niet rechtstreeks correleerde met de ernst van de psychotische symptomen of de duur van de aandoening. Storende variabelen maakten het onmogelijk om de invloed van antipsychotica en lithium op het cognitieve functioneren te bepalen. De invloed van medicamenteuze behandelingen op het cognitieve functioneren van bipolaire patiënten is nog niet goed onderzocht (14).

Conclusie

Huidige of vroegere symptomen lijken de resultaten van cognitieve tests te beïnvloeden. De cognitieve stoornissen van bipolaire patiënten zijn, al zijn ze heel heterogeen, kwalitatief identiek, maar kwantitatief verschillend (met een geringere intensiteit) van de stoornissen bij patiënten met

Figuur 9: Genetische gegevens.



Conclusie

Schizofrenie en bipolaire stoornissen delen gemeenschappelijke genetische factoren, maar voor elk van die aandoeningen wordt een aanzienlijk deel van de genetische factoren niet gedeeld. Sommige genen gaan dus waarschijnlijk gepaard met een gemeenschappelijk risico op de twee aandoeningen. De meeste genen gaan gepaard met een specifiek risico voor één van beide aandoeningen (53). Met die gegevens kunnen we de knoop niet doorhakken omtrent de discussie over een eenheidsmodel of dichotomie. Potash et al. wijzen er verder op dat bepaalde genen zowel een rol spelen bij schizoaffectieve stoornissen, bipolaire stoornissen met psychotische kenmerken als bij schizofrenie zonder deficits (25). In een hoofdartikel stellen Michael Owen en Nick Craddock van de Universiteit van Cardiff vragen over de gegrondheid van het onderscheid tussen de twee syndromen en stellen ze voor om het denkbeeld erover te wijzigen (12) naar complexere en biologisch plausibelere modellen (36) (Figuur 9).

3.4. Neurocognitieve gegevens

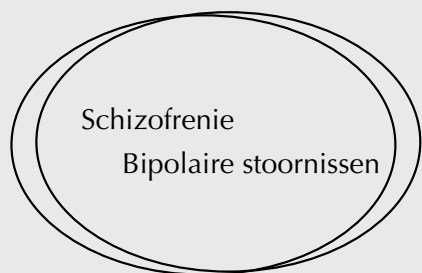
Bij schizofrenie kunnen cognitieve stoornissen duidelijk vastgesteld worden. Ook bij bipolaire stoornissen nemen die tekorten een belangrijke plaats in, in het bijzonder tijdens de interkritieke fases van een bipolaire stoornis met of zonder psychotische elementen (68). Als de verschillen die in

meta-analyse van Krabbendam et al. (82) werd uitgevoerd op 31 studies, waarin de leeftijd telkens vergelijkbaar was, maar de fase van de aandoening niet. Daarin wordt aangetoond dat bipolaire proefpersonen betere resultaten behalen dan patiënten met schizofrenie en dat in 9 van de 11 geïnventariseerde cognitieve variabelen: verbale vlotheid, verbaal werkgeheugen, executieve functies, uitgestelde herinnering van visueel materiaal, snelheid van mentale processen, onmiddellijke herinnering van verbaal materiaal, uitgestelde herinnering van verbaal materiaal, begripvorming en IQ. Alleen de onmiddellijke herinnering van visueel materiaal en de fijne motorische vaardigheden verschillen niet significant tussen de twee groepen patiënten. Brambilla et al. (83) hebben aangetoond dat de prestaties significant slechter waren bij bipolaire proefpersonen (n = 15) dan bij gezonde controlepersonen (n = 26), met behulp van de CPT (*Continuous Performance Test*), die de aandacht meet. De veranderingen bleven evenwel kleiner dan de veranderingen die werden vastgesteld bij schizofrenie.

Het is echter cruciaal om de mogelijke invloed van bepaalde factoren op de cognitieve prestaties in overweging te nemen, zoals de aan- of afwezigheid van manische of depressieve symptomen, de aan- of afwezigheid van psychotische symptomen en de invloed van medicamenteuze behandelingen (14). Uit een studie (84), uitgevoerd bij patiënten met schizofrenie en bipolaire

schizofrenie. Die vaststellingen zetten ons ertoe aan om de voorkeur te geven aan een eenheidsbenadering van psychosen of de diagnostische categorieën anders in te delen (bv. in deficitaire en productieve categorieën) (Figuur 10).

Figuur 10: Neurocognitieve gegevens.



3.5. Gegevens uit de neurologische beeldvorming en ECT

Literatuurgegevens

Sommige afwijkingen bij schizofrenie worden ook teruggevonden bij bipolaire stoornissen (68). De vergroting van de ventrikels die werd aangetoond bij schizofrenie, kan ook worden vastgesteld, hoewel in minder ernstige mate (87), bij andere aandoeningen zoals bipolaire stoornissen (35,88,89). De interessantste verschillen hebben betrekking op de temporale kwab. De afname van het volume van de hippocampus en amygdala, die wordt vastgesteld bij schizofrenie (35,88,90-92), wordt niet teruggevonden bij bipolaire patiënten. In studies met bipolaire patiënten worden geen omvangrijke afwijkingen van de hippocampus vastgesteld ten opzichte van gezonde mensen (35,93-97) of tegenover patiënten met schizofrenie (88,98). Bij unipolaire depressies daarentegen werd een afname van het volume van de hippocampus aangetoond (99-101). De resultaten uit het onderzoek van de amygdala zijn moeilijk te interpreteren (35), hoewel twee

recente meta-analyses uit 2008 (102) en 2010 (103) geen verschil in volume van de amygdala tonen bij bipolaire patiënten in vergelijking met gezonde mensen.

Hoewel de klinische indicatie van elektroconvulsietherapie (ECT) vooral melanchole depressie is, bestaan er nog maar weinig gerandomiseerde studies voor schizofrenie, nog minder dan voor bipolaire stoornissen (104-107). Ook al is de doeltreffendheid van ECT bij bipolaire stoornissen bewezen, de gegevens bij schizofrenie zijn beperkt tot de korte termijn en onvoldoende om de doeltreffendheid te kunnen bevestigen.

Conclusie

Het literatuuroverzicht van de neurologische beeldvorming en ECT draagt weinig bij tot de discussie over dichotomie of continuïteit tussen schizofrenie en bipolaire stoornissen (Figuur 11).

3.6. Farmacologische gegevens

3.6.1. Literatuurgegevens over de doeltreffendheid van antidepressiva en stemmingsregulatoren bij schizofrenie

De depressieve comorbiditeit, die sterk aanwezig is bij psychosen, verklaart dat steeds meer antidepressiva samen met een antipsychoticum worden voorgeschreven (108). Een meta-analyse van Whitehead et al. (109) heeft een gunstig, hetzij weinig significant, effect van antidepressiva (tricyclische, SSRI's of andere) aangetoond bij schizophrene patiënten met depressieve symptomen. In een Cochrane-meta-analyse van 11 studies over antidepressiva (imipramines, MAO-remmers, SSRI's en andere soorten) die hoogstens 12 weken werden voorgeschreven aan patiënten met schizofrenie om een depressieve episode te behandelen, bleken antidepressiva doeltreffender te zijn dan placebo (109,110). Volgens een recente Europese studie worden stemmingsregulatoren gebruikt bij bijna één op de vier patiënten (111) met schizofrenie.

Stemmingsregulatoren worden in combinatie voorgeschreven bij schizo-affectieve stoornissen, toestanden van excitatie of agressiviteit en resistente vormen (112-115). Volgens Citrome et al. (116,117) worden in de Verenigde Staten bij bijna 50% van de patiënten met schizofrenie gelijktijdig stemmingsregulatoren gebruikt als de respons op een antipsychoticum niet volstaat. Uit niet-gecontroleerde studies is gebleken dat augmentatie met valproaat de positieve symptomen (bv. hallucinaties) vermindert (114-116), evenals sommige negatieve symptomen (bv. afgevlakt affect) (120). Er werden ook klinische verbeteringen gerapporteerd in combinatie met risperidone (121). De Cochrane review levert echter heel weinig gegevens die in het voordeel pleiten van een toevoeging van valproaat aan antipsychotica (122,123). Met betrekking tot de doeltreffendheid van lamotrigine bij schizofrenie, bestaan de meeste studies uit casusbeschrijvingen. In sommige van deze studies werd aangetoond dat de toevoeging van lamotrigine een zekere doeltreffendheid had bij patiënten die ongevoelig of gedeeltelijk resistent waren voor clozapine: een significante daling van de BPRS-score (124-126), een significante verbetering van de positieve, algemene (127-129) en negatieve (128) symptomen. Uit de dubbelblinde studie van Kremer et al. (129) en de casusmeldingen van Thomas et al. (130) bleek een zekere doeltreffendheid van augmentatie met lamotrigine bij patiënten onder klassieke neuroleptica en atypische antipsychotica.

Hoewel het gebruik van lithium in monotherapie doeltreffend is bij bipolaire en schizo-affectieve stoornissen, werd de doeltreffendheid in de behandeling van schizofrenie niet bewezen (114,131-133). Leucht et al. (114,131) hebben een meta-analyse van gecontroleerde, gerandomiseerde studies uitgevoerd en stelden vast dat lithium in monotherapie (3 studies) niet doeltreffend is in de behandeling van schizofrenie.

Tabel 3: Atypische antipsychotica in de behandeling van bipolaire depressies: placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies (151,153-158).

Studie in monotherapie	MADRS-score voor de behandeling	Verandering in de MADRS-score na 8 weken
Tohen et al. (2003)	32,6 (OLZ) vs 31,3 (PLA)	-15,0 (OLZ) vs -11,9 (PLA)*
Calabrese et al. (2005)	30,3 (QUE 300mg) en 30,4 (QUE 600mg) vs 30,6 (PLA)	-16,7 (QUE 300mg) en -16,4 (QUE 600mg) vs -10,3 (PLA)**
Thase et al. (2006)	31,1 (QUE 300mg) en 29,9 (QUE 600mg) vs 29,6 (PLA)	-16,9 (QUE 300mg) en -16,0 (QUE 600mg) vs -11,9 (PLA)**
Thase et al. (2008)	29,1 (ARIPI) vs 28,5 (PLA)	-12,0 (ARIPI) vs -11,4 (PLA)
Thase et al. (2008)	29,6 (ARIPI) vs 29,34 (PLA)	-12,3 (ARIPI) vs -11,8 (PLA)
Weisler et al. (2008)	31,1 (QUE 300mg) en 30,3 (QUE 600mg) vs 30,8 (PLA)	-19,4 (QUE 300mg) en -19,6 (QUE 600mg) vs -12,6 (PLA)**
McElroy et al. (2010)	27,1 (QUE 300mg) en 26,5 (QUE 600mg) vs 27,2 (PLA)	-16,2 (QUE 300mg) en -16,3 (QUE 600mg) vs -12,6 (PLA)**
Young et al. (2010)	28,1 (QUE 300mg) en 28,3 (QUE 600mg) vs 28,5 (PLA) en 28,3 (LI)	-15,4 (QUE 300mg) en -16,1 (QUE 600mg) vs -11,8 (PLA)** en -13,6 (LI)

PLA: Placebo; OLZ: Olanzapine; QUE: Quetiapine; ARIPI: Aripiprazole; LI: Lithium
* p < 0,01; ** p < 0,001

3.6.2. Literatuurgegevens over de doeltreffendheid van atypische antipsychotica bij bipolaire stoornissen

Er bestaan 3 verschillende fases in de behandeling van bipolaire stoornissen: de behandeling van acute manie, de behandeling van depressies en de onderhoudsbehandeling (profylactisch) (134).

- Atypische antipsychotica bij acute manie**
Alle atypische antipsychotica hebben een bekende werking tegen manie. In verschillende studies werd de doeltreffendheid van atypische antipsychotica in monotherapie en als adjuvante behandeling bij manische fases aangetoond (135,136). De doeltreffendheid van de verschillende antipsychotica in de behandeling van een acute manie lijkt vergelijkbaar, hoewel het bijwerkingenprofiel kan variëren.
- De atypische antipsychotica in de onderhoudsbehandeling**
Er bestaan maar weinig placebogecontroleerde en gerandomiseerde studies over onderhoudsbehandelingen. Toch lijkt het dat olanzapine (136,137), quetiapine (als adjuvans) (138-140), aripiprazole (141,142) en risperidone met verlengde werking (143-148) doeltreffend zijn in de onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornissen.

c. Atypische antipsychotica bij depressies bij bipolaire stoornissen

De atypische antipsychotica worden niet aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor depressies bij bipolaire stoornissen. Op dit moment bestaan er slechts enkele placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies over die behandeling.

In de eerste en enige meta-analyse (149,150) vonden Cruz et al. dat quetiapine en olanzapine (en ook samen met fluoxetine) (151) doeltreffender zijn dan placebo ($p < 0,001$) bij depressies bij bipolaire stoornissen. Aripiprazole bleek ondoeltreffend te zijn (149,152). Het belangrijkste doeltreffendheids criterium in die studies is de daling van de MADRS-score (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) na 8 weken (zie **Tabel 3**).

Bogart en Chavez (159) hebben de klinische gegevens doorgenomen die de doeltreffendheid en veiligheid van quetiapine evalueerden bij depressies bij bipolaire stoornissen. Alleen de dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies werden opgenomen in deze review, evenals de subanalyses die aan die criteria voldeden. In totaal werden 5 dubbelblinde, placebogecontroleerde en 5 subanalyses geëvalueerd. Die gegevens tonen de doeltreffendheid van quetiapine

aan voor de behandeling van depressieve periodes bij bipolaire stoornissen, met inbegrip van een statistisch significante verbetering volgens de MADRS-schaal (van -15,4 tot -16,94 in de groepen onder quetiapine versus -10,26 tot -11,93 in de placebogroepen). Al deze onderzoeken duurden 8 weken. Bijgevolg kunnen deze gegevens niet worden toegepast op het langetermijngebruik van quetiapine voor de behandeling van bipolaire depressies. De patiënten met bipolaire stoornissen type I vertoonden een grotere verbetering op de MADRS-schaal dan de patiënten met type II. De patiënten met een rapid cycling aandoening vertoonden een verbetering van de depressieve symptomen, ongeacht het soort bipolaire stoornis.

Twee recente reviews (160,161) toonden ook aan dat quetiapine doeltreffend is voor de behandeling van een depressie in engere zin.

In **tabel 4** staan de bewijsniveaus voor de atypische antipsychotica in de behandeling van bipolaire stoornissen.

3.6.3. Conclusie

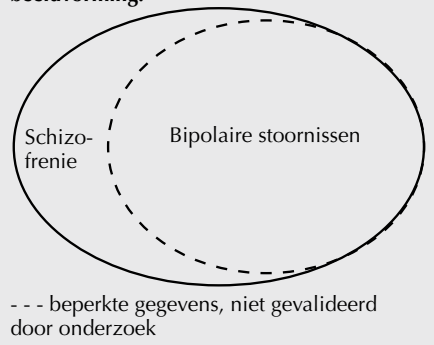
Behalve lithium hebben de geneesmiddelen geen specifieke werking tegenover één diagnostische klasse. Die specificiteit van lithium ondersteunt het begrip dichotomie tussen schizofrenie en bipolaire stoornissen, terwijl de resultaten van de antipsychotica hiertoe niet bijdragen (**Figuur 12**).

4. Naar een diagnostisch systeem dat categorieën en dimensies combineert: klinische implicaties

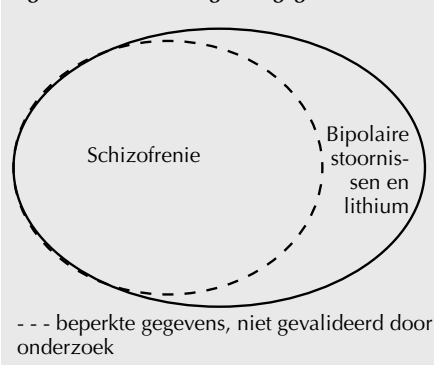
Momenteel zien we een groeiende kritiek op de categorieën, in het bijzonder wat psychosen en persoonlijkheidsstoornissen betreft. De DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) en de Internationale classificatie van aandoeningen (ICD) worden op dit moment herzien (de publicatie van de DSM-V wordt in 2013 verwacht) (13). De taak van de redacteurs van de DSM-V is immens. Hoe moet de classificatie van de APA worden bijgewerkt, rekening houdend met het feit dat in de psychiatrische klinische praktijk veel meer 'gemengde types' dan 'zuivere' types worden gezien (162)?

In februari 2006 werden twee werkgroepen opgericht op de Conferentie 'Deconstructing psychosis'. De twee groepen formuleerden daar verschillende aanbevelingen: groep I gaf de aanbeveling om de categorieën schizofrenie en bipolaire stoornissen te vervangen door een algemeen syndroom van psychosen. Zo'n hergroepering komt neer op een terugkeer naar 'de eenheidspsychose' van Griesinger. Groep II was niet van mening dat het binaire denkbeeld van die twee aandoeningen verlaten moest worden, maar gaf de aanbeveling om de 'gemengde types' meer in het bijzonder te bestuderen. In 2009 kondigde de voorzitter van de APA-werkgroep over psychosen hun aanbeveling aan om bipolaire stoornissen te klasseren in de categorie psychotische

Figuur 11: Gegevens uit de neurologische beeldvorming.



Figuur 12: Farmacologische gegevens.



Tabel 4: Bewijsniveaus voor atypische antipsychotica in de behandeling van bipolaire stoornissen (volgens 135).

Antipsychoticum	Acute manie	Acute depressie bij bipolaire stoornissen	Onderhoudsbehandeling
Clozapine	C	-	-
Olanzapine	A	A	A
Risperidone	A	-	- (*)
Quetiapine	A	A	A
Aripiprazole	A	negatieve gegevens	A
Ziprasidone	A	-	-

Graad A: bewijs gebaseerd op grondige studies die ondersteund worden door minstens één placebogecontroleerde studie met voldoende kracht.

Graad C: minstens één dubbelblinde studie met of zonder placebo, of minstens een open studie met een comparator, of een open prospectieve studie, of twee open prospectieve studies met > 10 deelnemers.

(*) Sinds het overzicht van Konstantinos et al. (2008) werd in 3 gerandomiseerde studies de doeltreffendheid van risperidone met een verlengde werkingsduur in de onderhoudsbehandeling aangetoond.

stoornissen en schizoaffectieve stoornissen weg te laten. Deze groep wil dimensionale beoordelingen van depressies, angst, cognitie en vervorming van de realiteit toevoegen. Deze dimensies kunnen inderdaad bij heel wat psychiatrische en somatische aandoeningen optreden zonder aan de noodzakelijke criteria voor de categoriale diagnose te raken. De diagnose schizoaffectieve stoornis zou dan vervangen kunnen worden door die van schizofrenie met een belangrijke stemmingsdimensie (163). Om de stand van de vooruitgang van het onderzoek in een commentaar van een recent nummer van de *American Journal of Psychiatry* vluchtig samen te vatten: in dit stadium is niets duidelijk en definitief bepaald, uitgezonderd de wil om meer 'dimensionaliteit' in te voeren om tegemoet te komen aan de tekortkomingen van een systematische nosografische 'klassering' (164).

Jacques (2006) is van mening dat de dimensionale benadering het nooit mogelijk zal maken om het klinische beeld voor een bepaalde persoon te begrijpen, omdat die benadering de evolutie in statische en alleen voor de statistiek nuttige beelden bevriest (165).

5. Conclusie

Tijdens de jaren zeventig hebben we een sterke neokraepelinbeweging meegemaakt, die het begrip kernschizofrenie van Schneider overnam en zich zo paradoxaal verwijderde van de 'meester' door de productieve symptomen op de voorgrond te plaatsen ten koste van de deficitaire symptomen die Kraepelin en Bleuler verdedigden.

Uit epidemiologische studies blijkt dat het hebben van een familielid met schizofrenie of een bipolaire stoornis het risico om zelf één van deze twee aandoeningen te krijgen significant verhoogt. Dat toont aan dat de entiteiten schizofrenie en bipolaire stoornis, zoals ze in de DSM gedefinieerd zijn, bepaalde risicofactoren gemeenschappelijk hebben. Die diagnoses kunnen soms achtereenvolgens voorkomen bij dezelfde patiënt. De genetische gegevens lijken naar een andere diagnostische indeling te wijzen. De neurocognitieve tests verschillen niet kwalitatief bij de twee diagnoses. De indelingen volgens een symptomatologie aan de hand van overmaat (desorganisatie, manie) en tekort (negatieve en depressieve symptomen) zouden de cognitieve prestaties beter weergeven. De neurologische beeldvorming toont niet-specifieke verschillen tussen de twee diagnoses ter hoogte van de hippocampus en bovenste prefrontale cortex. Tot slot vertonen antidepressiva en antipsychotica een relatieve doeltreffendheid in beide diagnoses.

De dichotomie van Kraepelin werd uitvoerig bekritiseerd in de literatuur en de meeste gegevens die hier opnieuw bekeken werden, pleiten dus zeker voor een herziening van de criteria van de huidige diagnostische categorieën, die niet

meer voldoende validiteit hebben ten opzichte van recent onderzoek. Een volledig nieuwe classificatie van psychosen (in het voordeel van een psychotisch continuüm) zou op dit moment echter problematisch en voorbarig zijn, omdat er ook voldoende argumenten voor een dichotomie van Kraepelin zijn in termen van risicofactoren, pathologie en therapeutische respons (166). Een erg stabiel en reproduceerbaar resultaat is het specifieke verband tussen het leven in de stad en de ontwikkeling van schizofrenie (167). Er bestaan ook specifieke genen en belangrijke en zeldzame structurele varianten, d.w.z. inserties of deleties van het genoommateriaal, die een belangrijkere rol spelen bij schizofrenie dan bij bipolaire stoornissen. Premorbide cognitieve disfunctie en een abnormale neurologische ontwikkeling staan zeker in verband met schizofrenie, maar niet met bipolaire stoornissen. Bovendien is de behandeling met lithium specifiek voor bipolaire stoornissen (166).

Het categoriale systeem zal op een nuttige manier vervolledigd worden met fenotypische dimensies, die de biologische substraten die aan de basis liggen van de psychopathologie meer kunnen benaderen. De keuze van die dimensies zal evenwel moeilijk zijn wegens het dikwijls tegenstrijdige karakter van het onderzoek en omdat hun klinisch nut nog moet worden aangetoond.

Opmerkingen

1. In de eerste uitgave van 'Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten (1845)' en ook verdedigd door Zeller en Neumann (Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry* 2006 Mar-Apr;14(2):47-63).
2. In 1911 voerde Bleuler de term schizofrenie in in zijn werk 'Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien'. (Greene T. The Kraepelinian dichotomy: the twin pillars crumbling? *Hist Psychiatry* 2007;18(71 Pt 3):361-79).
3. 'Variaties in het aantal kopieën', dat wil zeggen van inserties of deleties van het genoommateriaal.

Referenties

1. Van Tilburg W. Historische ontwikkeling van het schizofrenieconcept. In: Den Boer JA, van den Bosch RJ. Leerboek schizofrenie. Een neurobiologische benadering. De tijdstroom, Utrecht; 1996. pp. 13-42.
2. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;57(1):5-13.
3. Devreese D, Lothane Z, Schotte J (réd). Schreber revisité. Colloque de Cerisy. Presses Universitaires de Louvain; 1998.
4. Claes SJ. Terug naar Griesinger? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2005;47(10):655-7.
5. Jablensky A. The conflict of the nosologists: views on schizophrenia and manic-depressive illness in the early part of the 20th century. *Schizophr Res* 1999;39(2):95-100.
6. Greene T. The Kraepelinian dichotomy: the twin pillars crumbling? *Hist Psychiatry* 2007;18(71 Pt 3):361-79.
7. deVries MW, Müller N, Möller HJ, Saugstad LF. Emil Kraepelin's legacy: systematic clinical observation and the categorical classification of psychiatric diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 2):1-2.

8. Fischer BA, Carpenter WT Jr. Will the Kraepelinian dichotomy survive DSM-V? *Neuropsychopharmacology* 2009;34(9):2081-7.
9. Möller H-J. Systematic of psychiatric disorders between categorical and dimensional approaches: Kraepelin's dichotomy and beyond. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 2):48-73.
10. Fuller RLM, Schultz SK, Andreasen NC. The symptoms of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR (Eds.) (2nd Ed.). *Schizophrenia*. Blackwell Publishing; 2003. pp. 25-33.
11. Meynard J-A. Le continuum schizophrénie-troubles bipolaires et le trouble schizo-affectif. *L'information psychiatrique* 2005;81(10):891-6.
12. Owen MJ, Craddock N. Diagnosis of functional psychoses: time to face the future. *Lancet* 2009;373(9659):190-1.
13. Gaebel W, Zielasek J. The DSM-V initiative "deconstructing psychosis" in the context of Kraepelin's concept on nosology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 2):41-7.
14. Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M. L'évaluation cognitive permet-elle de distinguer la schizophrénie du trouble bipolaire? *L'encéphale* 2009;35:139-45.
15. Bora E, Yucel M, Fornito A, Berk M, Pantelis C. Major psychoses with mixed psychotic and mood symptoms: are mixed psychoses associated with different neurobiological markers? *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(3):172-87.
16. Crow TJ. Craddock & Owen vs Kraepelin: 85 years late, mesmerised by "polygenes". *Schizophr Res* 2008;103(1-3):156-60.
17. Marneros A. Beyond the Kraepelinian dichotomy: acute and transient psychotic disorders and the necessity for clinical differentiation. *Br J Psychiatry* 2006;189:1-2.
18. Kraepelin E, Beer D. 'The manifestations of insanity' by Emil Kraepelin [1920], translated and with an introduction by Beer D (Classic Text No. 12). *History of Psychiatry* 1992;3:504-8.
19. Kraepelin E. 'Die Erscheinungsformen des Irreseins' by Emil Kraepelin [1920], translated by Beer D (Classic Text No. 12). *History of Psychiatry* 1992;3:509-29.
20. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease - there is no schizoaffective disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):365-79.
21. Saoud M, d'Amato T. La schizophrénie de l'adulte. Des causes aux traitements. Masson, Paris; 2006.
22. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933;90:97-126.
23. Chow TW, Cummings JL. Neuropsychiatry and behavioral neurology. In: Sadock BJ & Sadock VA (Eds.). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, Volume 1 (7th Ed.)*. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp. 221-385.
24. Nordgaard J, Arnfred SM, Handest P, Parnas J. The diagnostic status of first-rank symptoms. *Schizophr Bull* 2008;34(1):137-54.
25. Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry* 2006;14(2):47-63.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Ed.)*. American Psychiatric Association, Washington DC; 1994.

27. Boteva K, Lieberman J. Reconsidering the classification of schizophrenia and manic depressive illness—a critical analysis and new conceptual model. *World J Biol Psychiatry* 2003;4(2):81-92.
28. Crow TJ. The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley lecture. *Br J Psychiatry* 1990;156:788-97.
29. Curtis VA, van Os J, Murray RM. The Kraepelinian dichotomy: evidence from developmental and neuroimaging studies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000 Summer;12(3):398-405.
30. Maier W, Lichtermann D, Franke P, et al. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res* 2002;57(2-3):259-66.
31. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373(9659):234-9.
32. Van Snellenberg JX, de Candia T. Meta-analytic evidence for familial coaggregation of schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):748-55.
33. Laursen TM, Labouirau R, Licht RW, et al. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):841-8.
34. Laursen TM, Agerbo E, Pedersen CB. Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index. *J Clin Psychiatry* 2009;70(10):1432-8.
35. Murray RM, Sham P, Van Os J, et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):405-16.
36. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196(2):92-5.
37. Korean AR, Siris SG, Chakos M, et al. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150(11):1643-8.
38. Wassink TH, Flaum M, Nopoulos P, Andreasen NC. Prevalence of depressive symptoms early in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):315-6.
39. von Knorring L, Lindström E. Principal components and further possibilities with the PANSS. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 1995;388:5-10.
40. Yager J, Gitlin MJ. Clinical manifestations of psychiatric disorders. In: Sadock BJ & Sadock VA (Eds.). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, Volume 1 (7th Ed.)*. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp. 789-823.
41. O'Grady JC. The prevalence and diagnostic significance of Schneiderian first-rank symptoms in a random sample of acute psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 1990;156:496-500.
42. Chen YR, Swann AC, Johnson BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *J Nerv Ment Disor* 1998;186:17-23.
43. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998;50(1):41-4.
44. Maziade M, Mérette C, Chagnon YC, Roy M-A. Génétique de la schizophrénie et de la maladie bipolaire. *Médecine Sciences* 2003;19(10):960-6.
45. Maziade M, Roy MA, Rouillard E, et al. A search for specific and common susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a linkage study in 13 target chromosomes. *Mol Psychiatry* 2001;6(6):684-93.
46. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460(7256):748-52.
47. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or "schizoaffective") psychoses. *Schizophr Bull* 2009;35(3):482-90.
48. O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum Genet* 2009;126(1):3-12.
49. O'Donovan MC, Craddock N, Owen MJ. Strong evidence for multiple psychosis susceptibility genes – a rejoinder to Crow. *Psychol Med* 2009;39(1):170-1.
50. Nyegaard M, Severinsen JE, Als TD, et al. Support of association between BRD1 and both schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(2):582-91.
51. Alaerts M, Del-Favero J. Searching genetic risk factors for schizophrenia and bipolar disorder: learn from the past and back to the future. *Hum Mutat* 2009;30(8):1139-52.
52. [No authors listed]. Schizophrenia and bipolar disorder may share genetic origins. *Harv Ment Health Lett* 2009;25(12):7.
53. Potash JB, Bienvenu OJ. Neuropsychiatric disorders: Shared genetics of bipolar disorder and schizophrenia. *Nat Rev Neurol* 2009;5(6):299-300.
54. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia genetics: new insights from new approaches. *Br Med Bull* 2009;91:61-74.
55. Prata DP, Breen G, Osborne S, et al. An association study of the neuregulin 1 gene, bipolar affective disorder and psychosis. *Psychiatr Genet* 2009;19(3):113-6.
56. Shao L, Vawter MP. Shared gene expression alterations in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2008;64(2):89-97.
57. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet* 2005;42(3):193-204.
58. Badner JA, Gershon ES. *Mol Psychiatry* 2002;7(4):405-11.
59. Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;123C(1):59-64.
60. Berrettini W. Bipolar disorder and schizophrenia: not so distant relatives? *World Psychiatry* 2003;2(2):68-72.
61. Maziade M, Chagnon YC, Roy MA, et al. Chromosome 13q13-q14 locus overlaps mood and psychotic disorders: the relevance for redefining phenotype. *Eur J Hum Genet* 2009;17(8):1034-42.
62. Berrettini W. Bipolar disorder and schizophrenia: convergent molecular data. *Neuromolecular Med* 2004;5(1):109-17.
63. Ivleva E, Thaker G, Tamminga CA. Comparing genes and phenomenology in the major psychoses: schizophrenia and bipolar 1 disorder. *Schizophr Bull* 2008;34(4):734-42.
64. Berrettini WH. Genetic bases for endophenotypes in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7(2):95-101.
65. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007;33(4):886-92.
66. Grozeva D, Kirov G, Ivanov D, et al.; Wellcome Trust Case Control Consortium. Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(4):318-27.
67. Nöthen MM, Nieratschker V, Cichon S, Rietschel M. New findings in the genetics of major psychoses. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(1):85-93.
68. Weibel S, Vidailhet P, Foucher J. Comprendre les relations entre trouble bipolaire et schizophrénie: dichotomie, unicité, continuum, hétérogénéité? Poster presented at the 6^{ème} congrès de l'encéphale 2008.
69. Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997;23(3):197-204.
70. Hoff AL, Shukla S, Aronson T, et al. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 1990;3(4):253-60.
71. Rund BR, Orbeck AL, Landrø NI. Vigilance deficits in schizophrenics and affectively disturbed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86(3):207-12.
72. McGrath J, Chapple B, Wright M. Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(3):181-8.
73. Docherty NM, DeRosa M, Andreasen NC. Communication disturbances in schizophrenia and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(4):358-64.
74. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania. I. Specifying a mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(12):939-44.
75. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(7):623-9.
76. Thomas P, Kearney G, Napier E, et al. Speech and language in first onset psychosis differences between people with schizophrenia, mania, and controls. *Br J Psychiatry* 1996;168(3):337-43.
77. Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990;157:50-4.
78. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993;150(9):1355-62.
79. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(4):274-80.
80. Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E, et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002;71(1):39-46.
81. Zihl J, Grön G, Brunauer A. Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(5):351-7.
82. Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005;80(2-3):137-49.

83. Brambilla P, Macdonald AW 3rd, Sassi RB, et al. Context processing performance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007;9(3):230-7.
84. Kravriti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2005;74(2-3):221-31.
85. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(8):910-6.
86. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007;101(1-3):201-19.
87. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195(3):194-201.
88. McDonald C, Marshall N, Sham PC, et al. Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 2006;163(3):478-87.
89. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(9):1017-32.
90. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(1):16-25.
91. Hall J, Whalley HC, Marwick K, et al. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2010;40(5):761-70.
92. Gur RE, Keshavan MS, Lawrie SM. Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophr Bull* 2007;33(4):921-31.
93. Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, et al. MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord* 2000;60(1):25-32.
94. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48(2):147-62.
95. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, et al. Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41(1):1-14.
96. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):254-60.
97. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1384-91.
98. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(7):663-4.
99. Malykhin NV, Carter R, Seres P, Coupland NJ. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(5):337-43.
100. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(1):41-54.
101. Amico F, Meisenzahl E, Koutsouleris N, et al. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36(1):15-22.
102. Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(11):1289-98.
103. Usher J, Leucht S, Falkai P, Scherk H. Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder – a systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiatry Res* 2010;182(1):1-8.
104. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD000076.
105. Loo C, Katalinic N, Mitchell PB, Greenberg B. Physical treatments for bipolar disorder: A review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord* 2010 Sep 20. [Epub ahead of print]
106. Haskett RF, Loo C. Adjunctive psychotropic medications during electroconvulsive therapy in the treatment of depression, mania, and schizophrenia. *J ECT* 2010;26(3):196-201.
107. Kristensen D, Bauer J, Hageman I, Jørgensen MB. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: a chart review of patients from two catchment areas. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010 Dec 5. [Epub ahead of print]
108. De Nayer AR, Masson AM, Domken AM, et al. Comedication bij schizofrenie. *Neuron* 2008;13(7) (Suppl).
109. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33(4):589-99.
110. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002305.
111. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20(4):293-301.
112. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al.; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd Ed). American Psychiatric Association.
113. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv* 2004;55(3):290-4.
114. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2004;65:177-86.
115. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, KSSRISHner CD, Johnson CG. Valproate for hostility in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65(1):134.
116. Citrome L, Goldberg JF, Stahl SM. Toward convergence in the medication treatment of bipolar disorder and schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(1):28-42.
117. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001. *Psychiatr Serv* 2002;53(10):1212.
118. Gundurewa V, Beckmann H, Zimmer R, Ruther E. Effect of valproic acid on schizophrenic syndromes. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1980;30:1212-3.
119. Morinigo A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989;11(2):199-207.
120. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D, Molloy M. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):21-6.
121. Chong SA, Tan CH, Lee EL, Liow PH. Augmentation of risperidone with valproic acid. *J Clin Psychiatry* 1998;59(8):430.
122. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004;70(1):33-7.
123. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):182-92.
124. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, et al. Lamotrigine–clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):86.
125. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):297-301.
126. Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):950.
127. Tiuhonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1241-8.
128. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):109-16.
129. Kremer I, Vass A, Gorelik I, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(6):441-6.
130. Thomas R, Howe V, Foister K, Keks N. Adjunctive lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(1):125-7.
131. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(3):CD003834.
132. Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP. Lithium carbonate in chronic schizophrenia—a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(2):150-4.
133. Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111:359-66.
134. L egar  N. Traitement de la manie aigu e et prophylaxie du trouble bipolaire: nouveaux r oles pour les antipsychotiques atypiques. *Pharmactuel* 2005;38(1):16-23.

135. Konstantinos N, Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(7):999-1029.
136. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):247-56.
137. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004367.
138. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B; Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166(4):476-88.
139. Vieta E, Suppes T, Eggens I, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109(3):251-63.
140. Fajutrao L, Paulsson B, Liu S, Locklear J. Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: results of a Markov model analysis. *Clin Ther* 2009;31 Pt 1:1456-68.
141. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al.; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1480-91.
142. McIntyre RS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar I disorder: A review. *Clin Ther* 2010;32(Suppl 1):S32-S38.
143. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, et al. Risperidone Long-Acting Injectable Monotherapy in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68(2):156-62.
144. Macfadden W, Alphas L, Haskins JT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord* 2009;11:827-39.
145. Montgomery S, Vieta E, Hatim Sulaiman A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone long-acting injectable in relapse prevention on patients with bipolar I disorder. Poster presented at the 18th European Congress of Psychiatry of the European Psychiatric Association (EPA), Munich, Germany, February 27-March 2, 2010.
146. Fagiolini A, Casamassima F, Mostacciolo W, et al. Risperidone long-acting injection as monotherapy and adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(10):1727-40.
147. Deeks ED. Risperidone long-acting injection: in bipolar I disorder. *Drugs* 2010;70(8):1001-12.
148. Bobo WV, Shelton RC. Risperidone long-acting injectable (Risperdal Consta[®]) for maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10(11):1637-58.
149. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(1):5-14.
150. Krishnadas R, Livingston M. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis--results to be interpreted with caution. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(7):967.
151. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1079-88.
152. Vieta E, Locklear J, Günther O, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(5):579-90.
153. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1351-60.
154. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al.; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):600-9.
155. Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):13-20.
156. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):769-82.
157. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al.; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):163-74.
158. Young AH, McElroy SL, Bauer M, et al.; EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):150-62.
159. Bogart GT, Chavez B. Safety and efficacy of quetiapine in bipolar depression. *Ann Pharmacother* 2009;43(11):1848-56.
160. Pae CU, Sohi MS, Seo HJ, et al. Quetiapine XR: Current status for the treatment of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1165-73.
161. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, et al. Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(18):3061-75.
162. Bottéro A. Un DSM-V dystocique. *Neuropsychiatrie: Tendances et Débats* 2009;37:53-8.
163. Gever J. APA: Major changes loom for bible of mental health. www.MedPageToday.com; 2009.
164. Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA, Kupfer DJ. The conceptual development of DSM-V. *Am J Psychiatry* 2009;166(6):645-50.
165. Jacques L. Déconstruction du concept de schizophrénie. *Recherche clinique PSY* 2006. <http://www.recherche-clinique-psy.com/spip.php?article102>.
166. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM, Owens DG, Johnstone EC. The 'continuum of psychosis': scientifically unproven and clinically impractical. *Br J Psychiatry* 2010;197:423-5.
167. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468(7321):203-12.

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

