



# Workshop psychose en schizofrenie

dr. Wiepke Cahn  
UMCUtrecht





Ypsilon 30 jaar

Schizofrenie onderzoek staat in Nederland nu 20 jaar op de kaart

- Ypsilon en onderzoekers trekken met elkaar op sinds die tijd





Epidemiologische studies – genetica en omgeving

Hersenonderzoek

Behandel studies



Schizofrenogene  
moeder is begraven



# Epidemiologische studies





# GROUP in Nederland

onderzoek naar  
kwetsbare en  
beschermende factoren  
van psychose



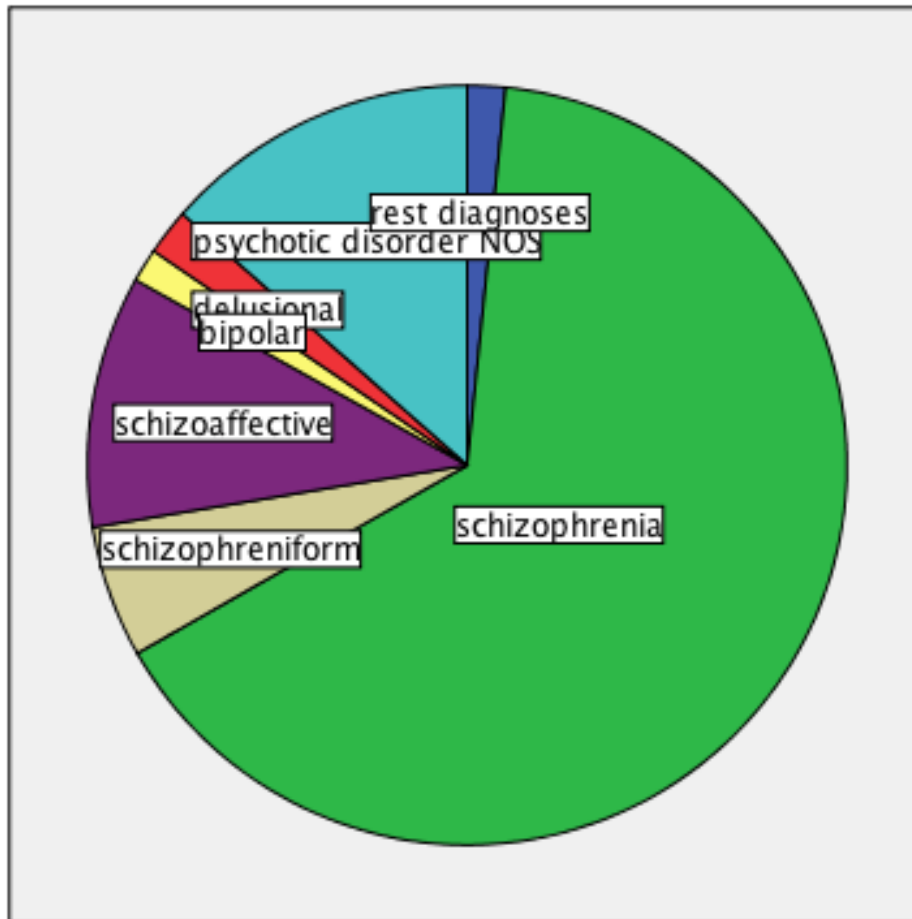


## GROUP RESULTAAT

- Samenwerking in heel Nederland naar psychose en schizofrenie
- Enthousiasme onder psychiaters en onderzoekers
- Veel geld voor onderzoek naar psychose

Door onderzoek betere behandeling!

?	<b>T0?</b>	<b>T3?</b>	<b>T6?</b>
<b>Total?</b> ? ?	<b>3679?</b>	<b>2127?</b>	<b>1713?</b>
<b>Patients?</b> ?	<b>1057?</b>	<b>803?</b>	<b>641?</b>
<b>Siblings?</b> ?	<b>1096?</b>	<b>854?</b>	<b>691?</b>
<b>Controls?</b> ?	<b>598?</b>	<b>464?</b>	<b>380?</b>
<b>Parents?</b> ?	<b>937?</b>	<b>6?</b>	<b>1?</b>



GROUP – 70%  
heeft diagnose  
schizofrenie

<b>Remissie</b>	<b>ja</b>	<b>nee</b>	<b>(%)</b>
<b>Bij inclusie (n =1036)</b>	<b>467</b>	<b>569</b>	<b>45%</b>
<b>Na 6 jaar (n=530)</b>	<b>306</b>	<b>224</b>	<b>58%</b>

# Wie wordt er beter?

Table 3. Results of Multinomial Logistic Regression Analysis with cognitive predictors for Remission

	<i>b</i> (SE)	95% CI for Odds Ratio		
		Lower	Odds ratio	Upper
Intercept	1,38 (2,56)			
Age	- 0,04 (0,03)	0,90	0,96	1,03
Education	0,14 (0,10)	0,94	1,16	1,41
Duration of illness	0,08 (0,06)	0,97	1,09	1,22
Number of psychotic episodes	<b>- 0,64 (0,22) *</b>	0,34	0,53	0,82
Benton score	0,03 (0,08)	0,88	1,03	1,21
Hinting score	- 0,04 (0,07)	0,84	0,96	1,10
Correct immediate RAVLT	0,40 (0,04)	0,97	1,04	1,12
WAIS-III Block design score	- 0,04 (0,07)	0,84	0,96	1,09
WAIS-III Arithmetic score	<b>0,17 (0,07) *</b>	1,03	1,19	1,37
WAIS-III Digit symbol score	0,01 (0,07)	0,88	1,01	1,17
WAIS-III Information score	<b>0,22 (0,09) *</b>	0,67	0,81	0,97
Drug during tests	0,53 (1,67)	0,06	1,71	45,26
Gender	- 0,04 (1,70)	0,04	0,97	26,91
Drugs x Gender	- 0,09 (1,75)	0,03	0,92	28,07

Hoger IQ bij de 1<sup>e</sup> meting  
voorspelt dat je in remissie bent  
na 3 jaar

Note, R2 = ,14 (Cox & Snell); ,20 (Nagelkerke); Model X2 (14) = 215,16, \*p < ,05



## Zowel genen als de omgeving spelen een rol bij het ontstaan van een psychose

- Heel veel genen (>1000)
- Omgeving
  - ✧ Cannabis
  - ✧ Trauma
  - ✧ Opgroeien in de stad
  - ✧ Geboortecomplicaties



En de genen.....

In families met psychose, meer psychiatrie  
Depressies, manisch depressiviteit, middelen  
misbruik.



# PSYCHOTISCHE EFFECT VAN CANNABIS IS GROTER BIJ GEZONDE ZUSSEN EN BROERS – meer psychische klachten

Siblings,  
n=1057



Controls,  
n=590

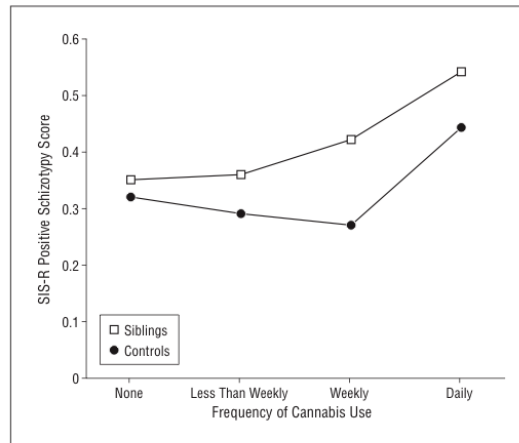
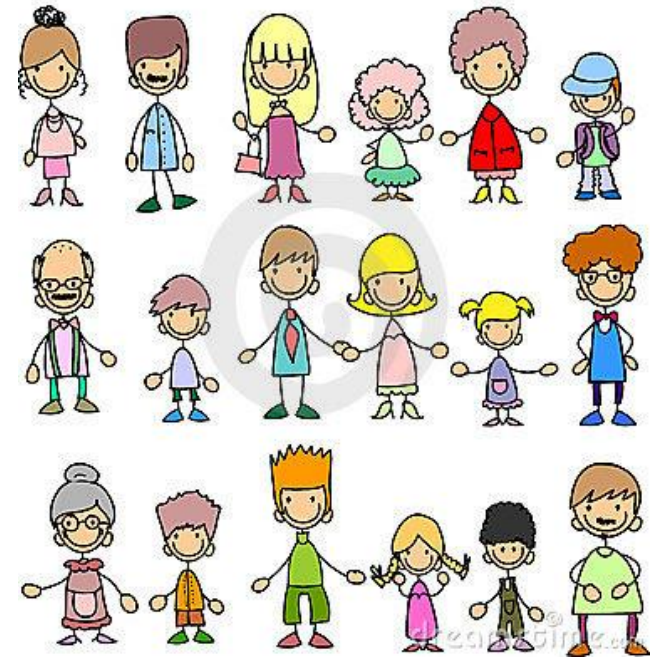


Figure 1. Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R) positive schizotypy score as a function of lifetime frequency of cannabis use in controls and siblings of patients with a psychotic disorder.



Maar hoe zit het dan met andere ziekten, komen die ook vaker voor bij familieleden?

BIG FAMILY







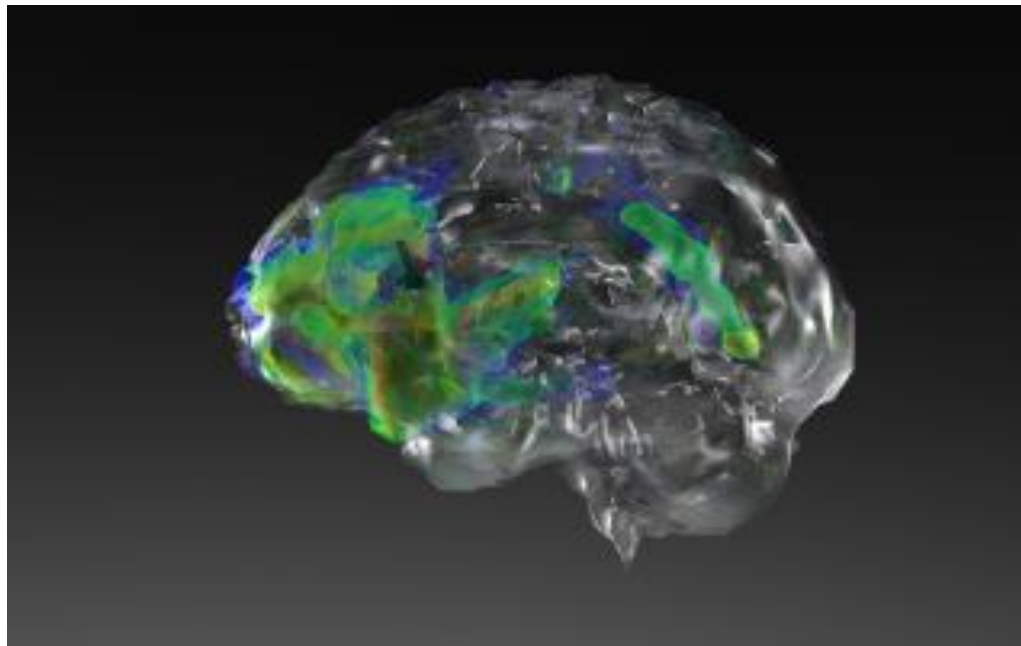
Wat zijn we te weten gekomen in de afgelopen jaren met epidemiologisch onderzoek?

Schizofrenie ontstaat veel eerder dan we dachten:

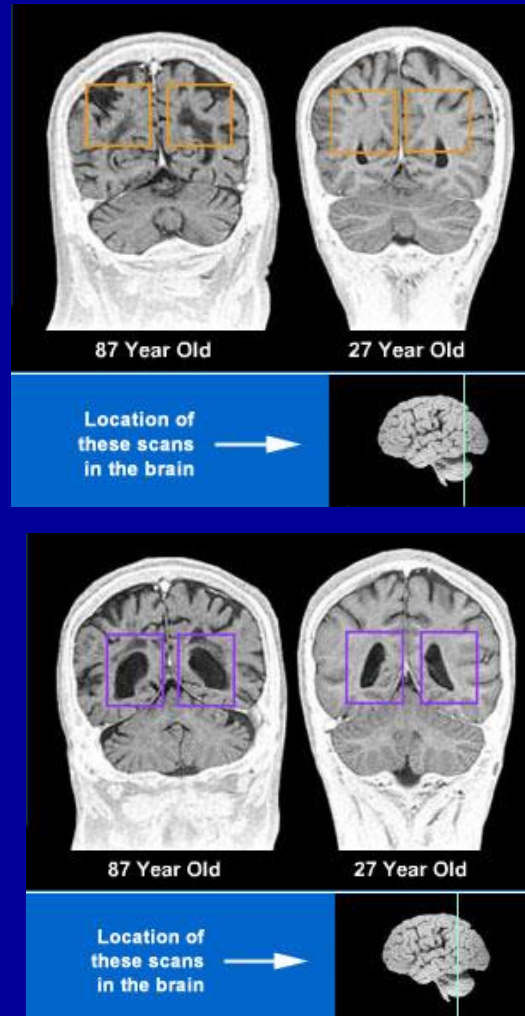
- Begint rondom de 12 jaar
- Eerste verschijnselen zijn cognitief (informatie verwerking, IQ)
- Psychose is pas veel later
- Psychose is vaak goed te behandelen, cognitie (nog) niet



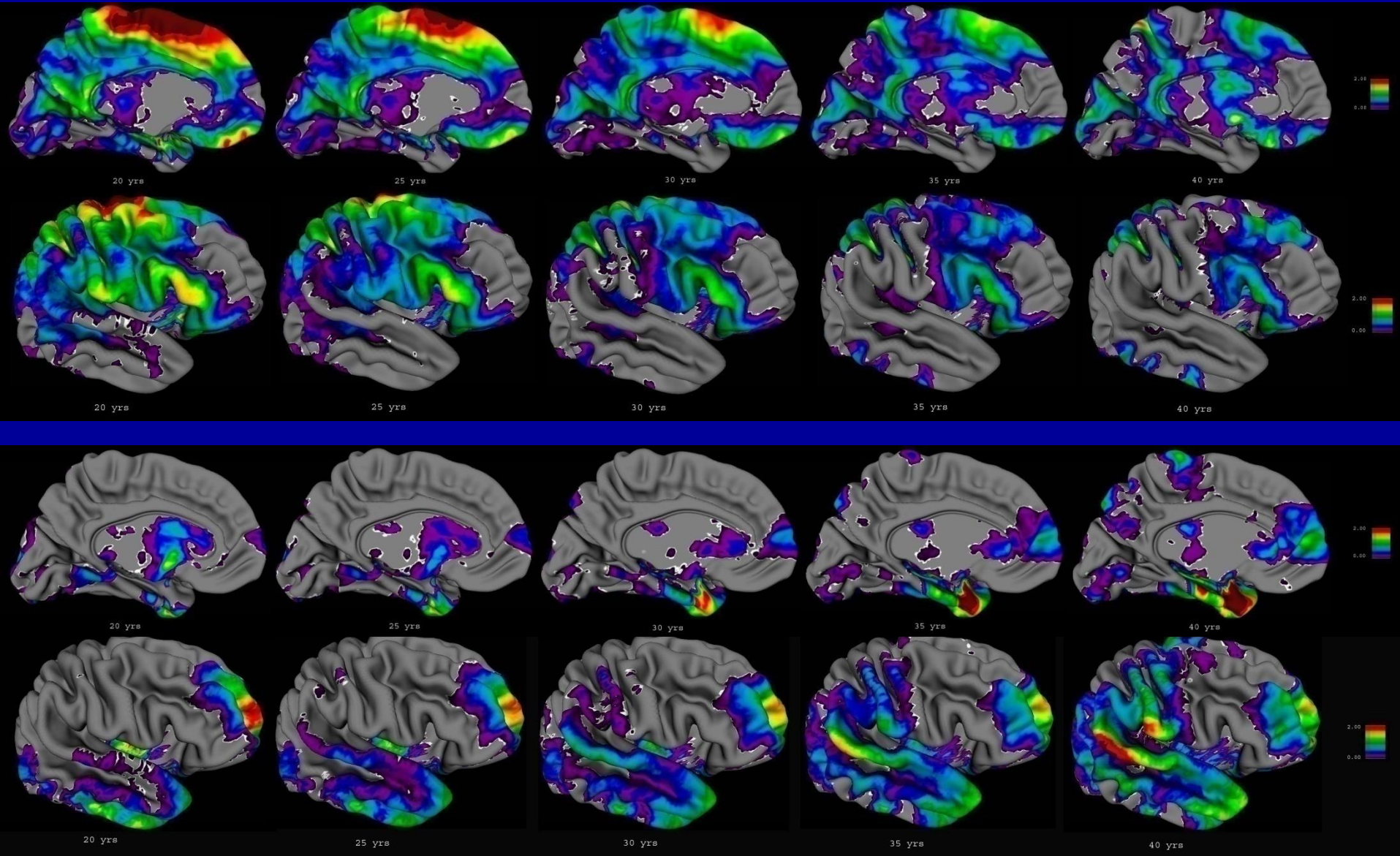
## Het hersenonderzoek in het UMC Utrecht



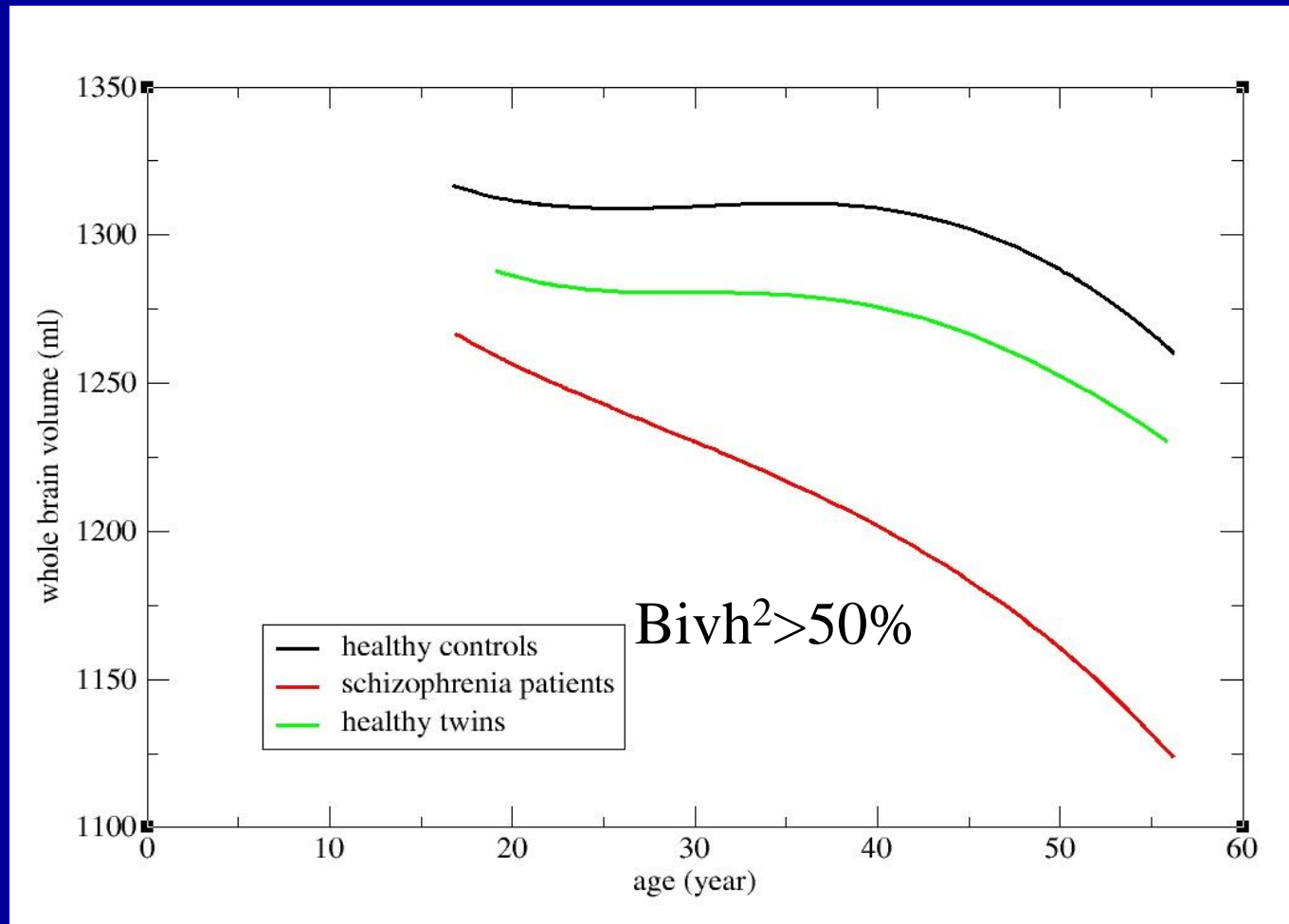
# Hoe zit dit bij gezonde mensen die ouder worden?



# Verandering in het brein (cortex)



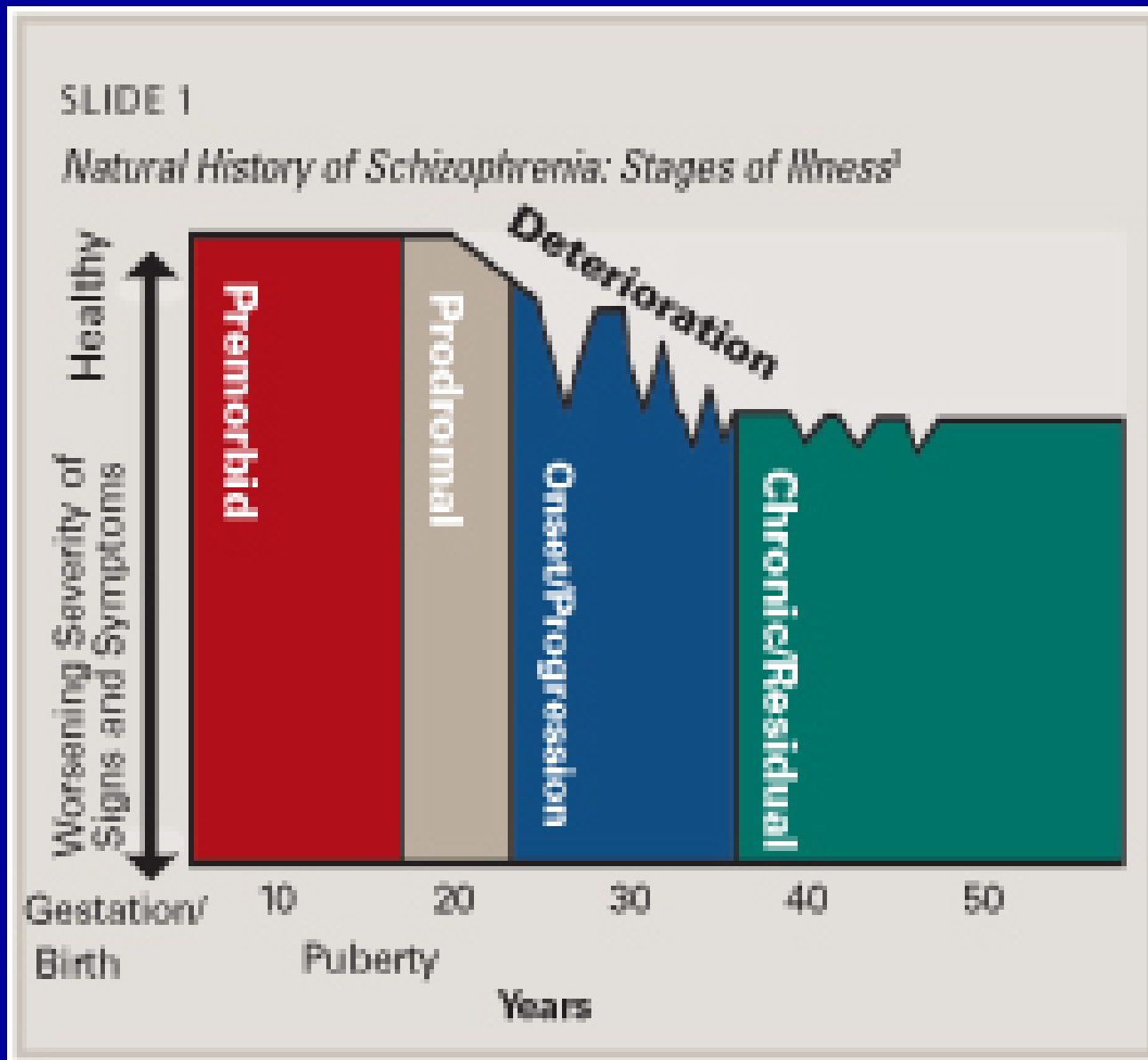
# Hersenvolume verandering en de leeftijd



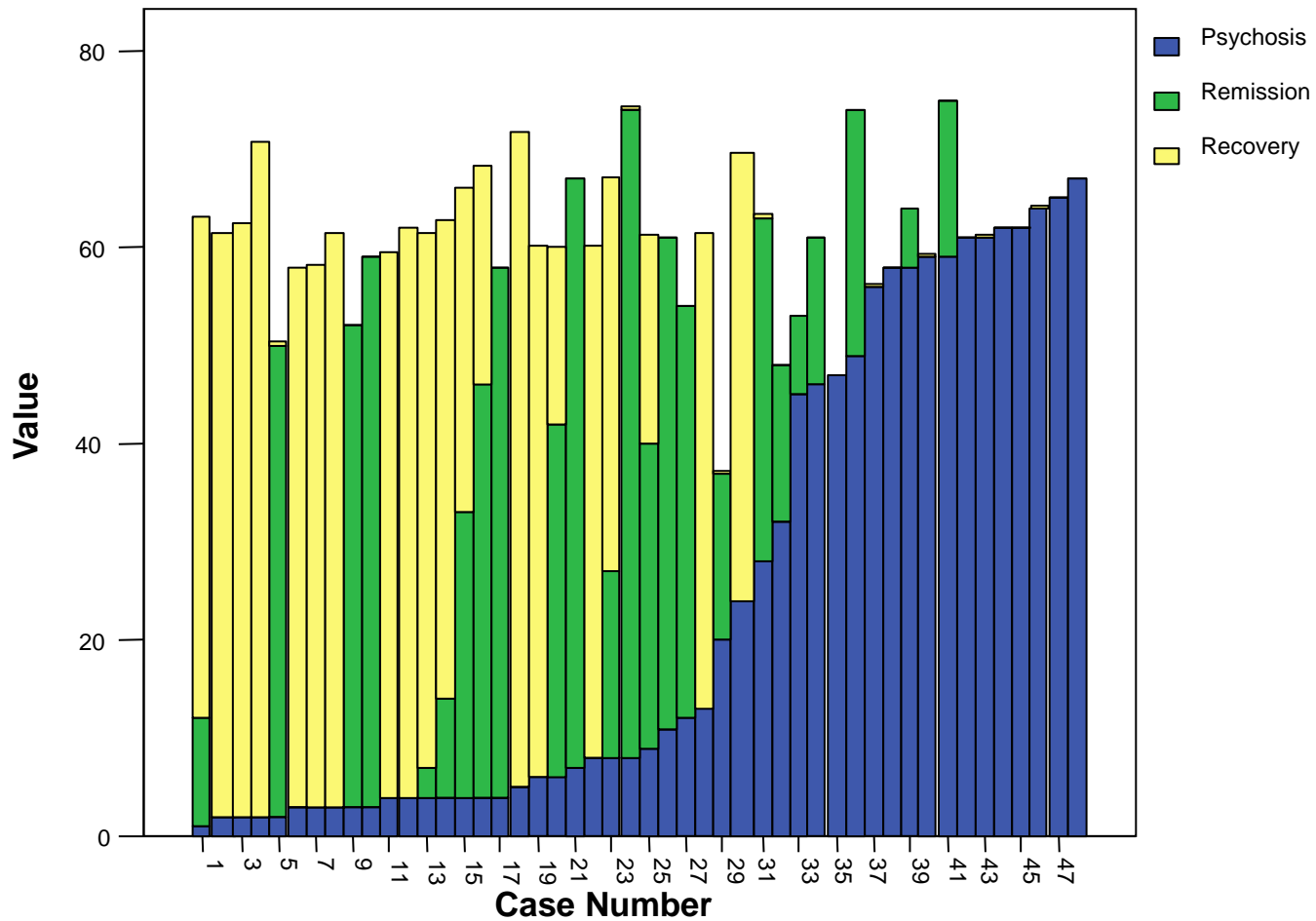
# Schizofrenie van het begin tot chronische klachten



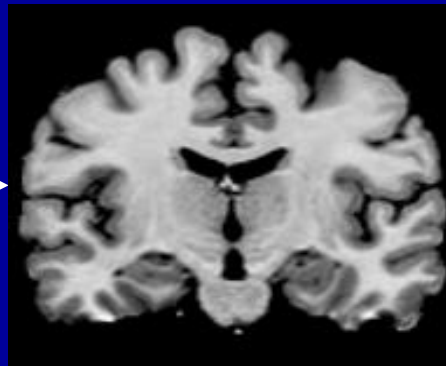
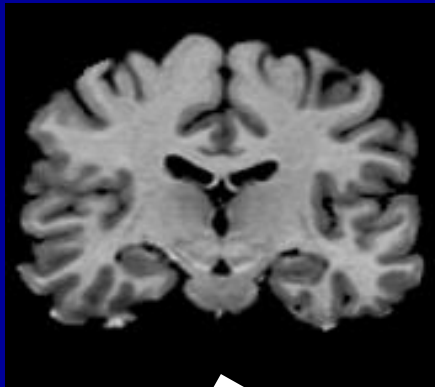
# Het beloop



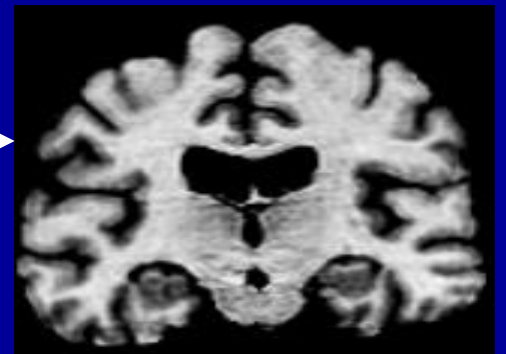
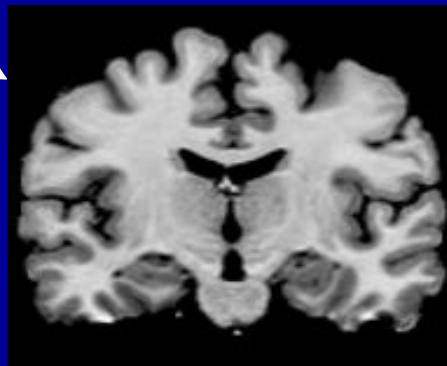
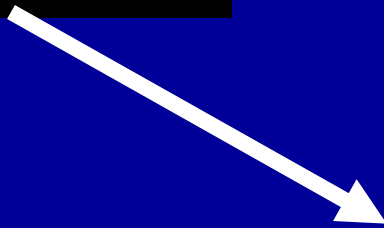
# Hoe meer psychose hoe sneller achteruitgang van het brein



# Hersenweefsel verlies bij schizofrenie

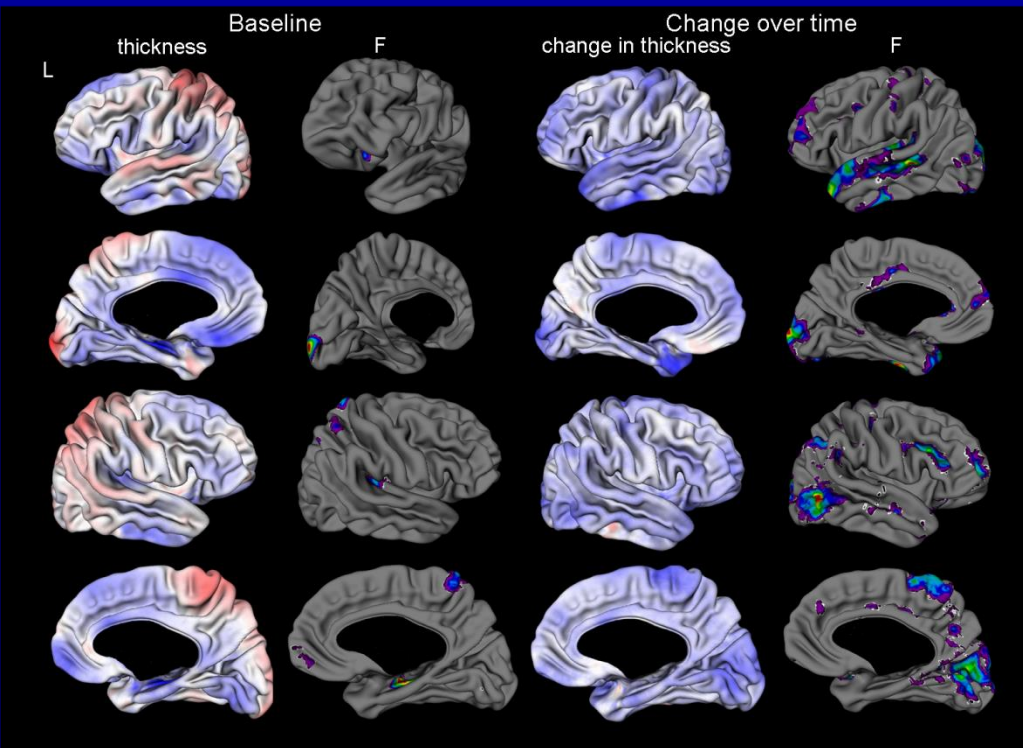


Goed beloop



Slecht beloop

# Hersenafname over de tijd



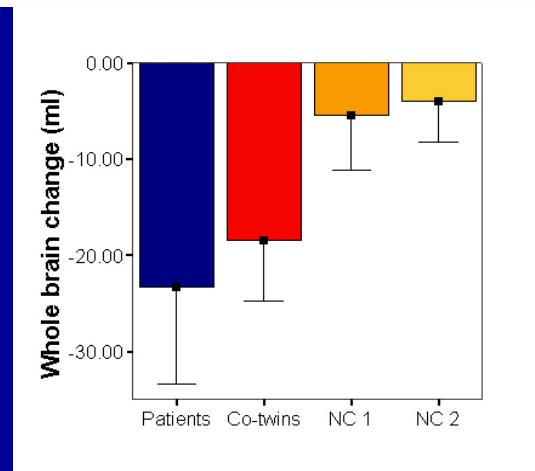
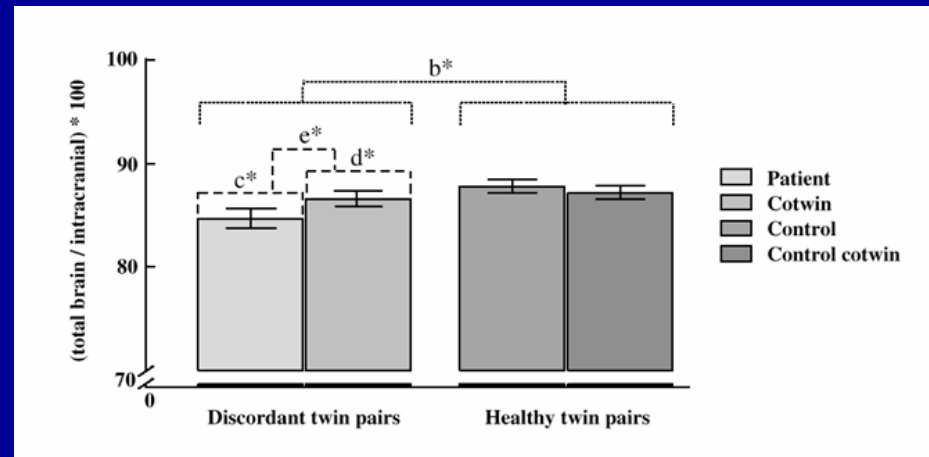
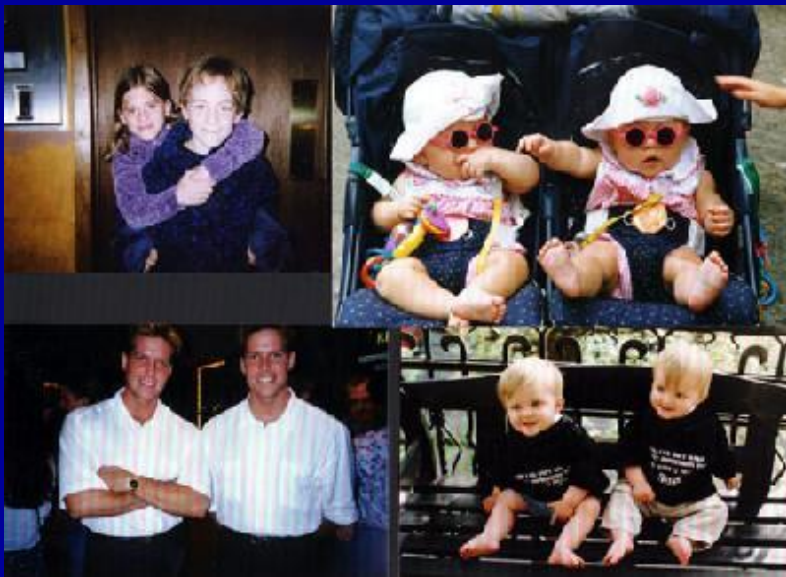
average change: Patients  $-0.05$  ( $0.08$ ) mm,  
Controls  $-0.006$  ( $0.07$ ) mm

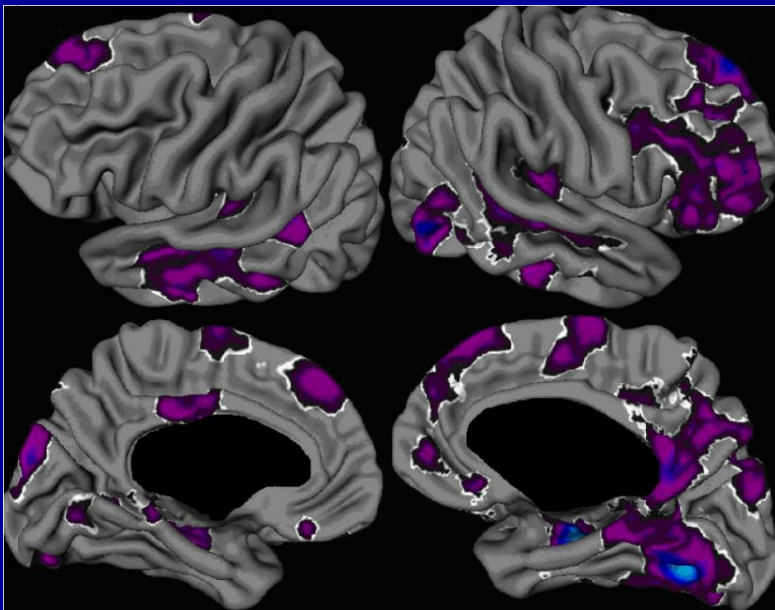
5 jaar studie met 2 MRI's

sneller afname van hersenvolume in patienten.

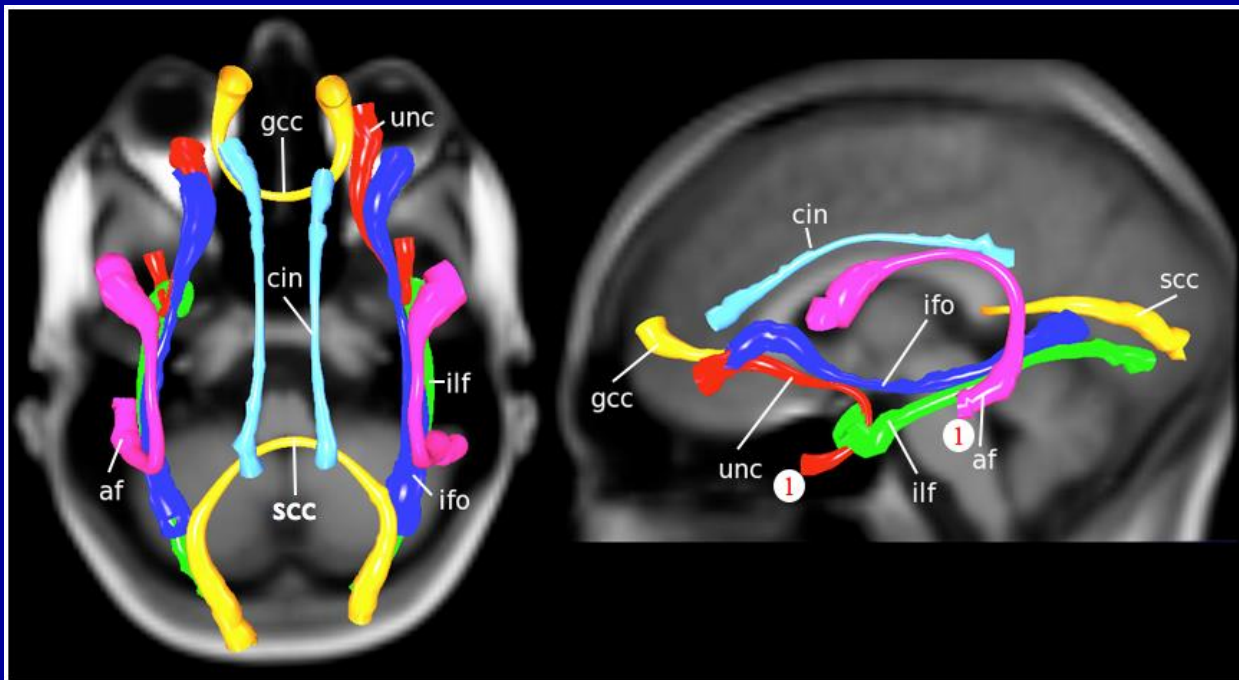
Slechter functioneren, meer medicatie, meer weefselverlies.

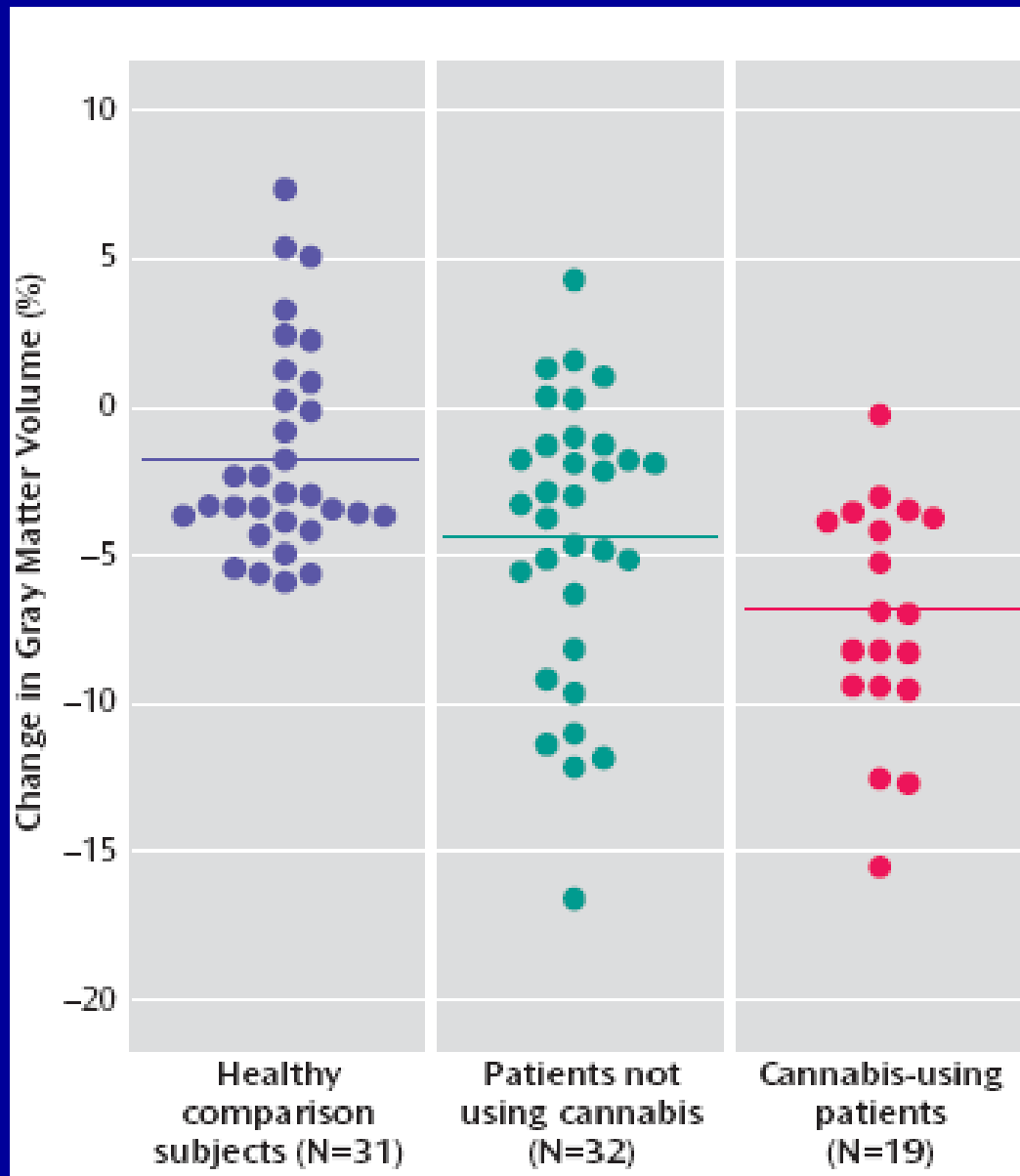
# Hersenafwijkingen erfelijk of niet? - Tweeling onderzoek





Familieleden  
hebben ook  
meer  
afwijkingen

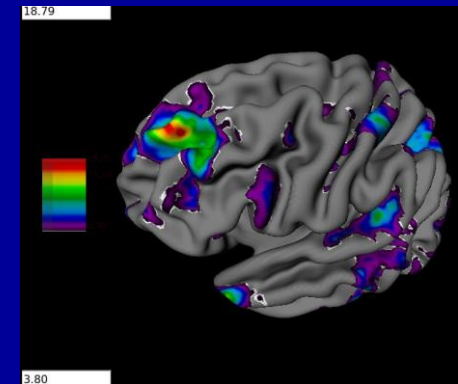




Cannabis  
gebruikers bij  
schizofrenie  
hebben meer  
hersensweefsel  
verlies

# Fitness bij schizofrenie

1. Verbetering van de lichamelijke gezondheid.
2. Beschermend voor het brein (alzheimer)



# Twee keer 1 uur fitness of activiteiten

## Fitness



## Activiteiten therapie



# Fitness beschermt het brein bij schizofrenie

Table 3. The association between global brain volume change and CRF change ( $W_{peak}$ ), expressed as the unstandardised b (in ml change/W change in  $W_{peak}$ ) for healthy controls, and the additive effects in patients.

Outcome variables	All subject with two MRI-scans					
	W <sub>peak</sub> Change In healthy controls only			W <sub>peak</sub> Change Additive in patients		
	b	t	p	b	t	p
Cerebral volume change	-.001	-.012	.990	.164	2.030	<b>.045</b>
Grey matter change	-.019	-.302	.763	.159	1.911	.059
White matter change	.018	.346	.730	.005	.077	.939
Lateral ventricle change	.002	.327	.745	-.018	-2.138	<b>.035</b>
Third ventricle change	.0003	.661	.510	-.0018	-2.539	<b>.013</b>
Hippocampal volume	.0004	.473	.637	.0005	.443	.659

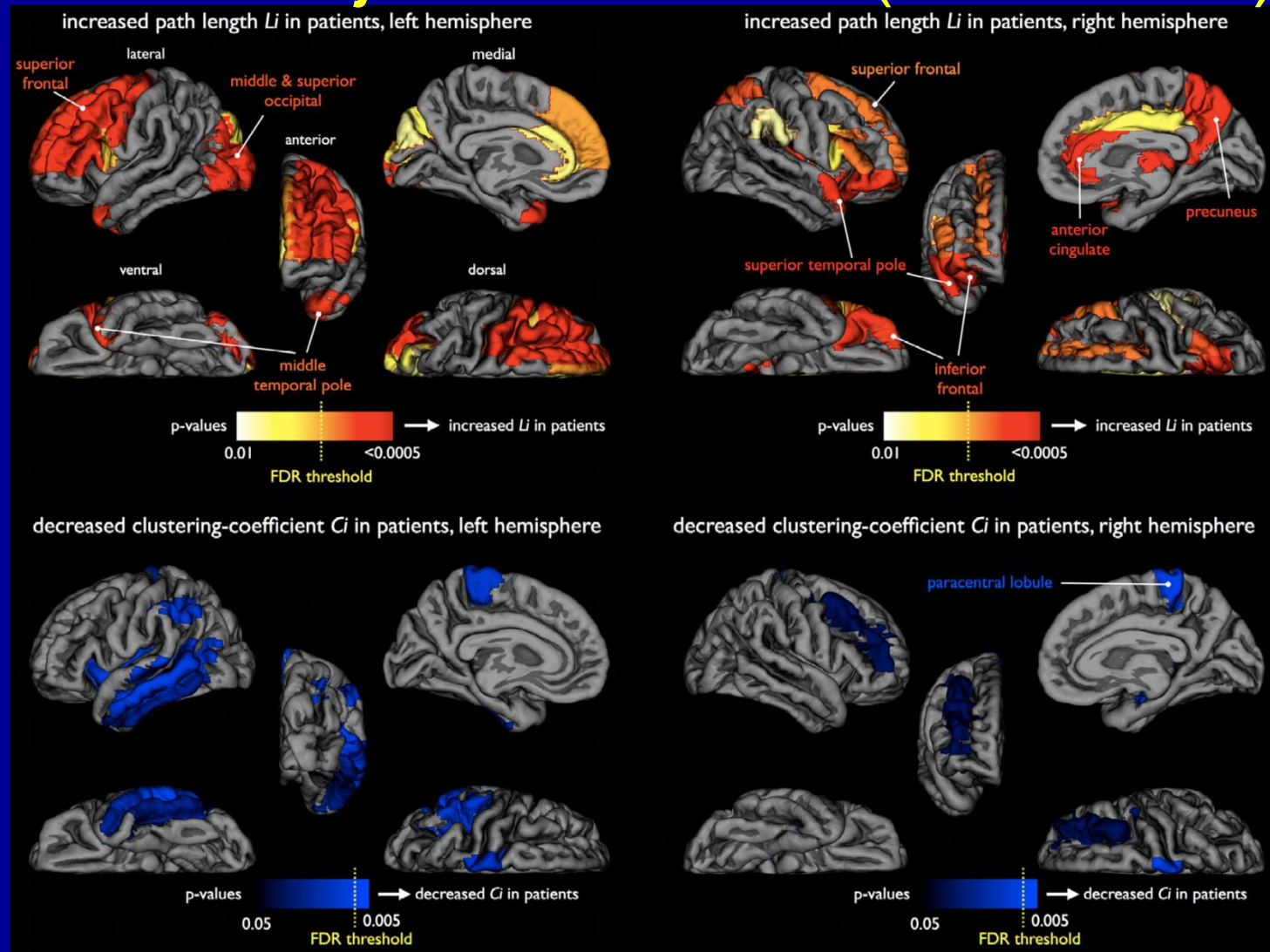
Results expressed as b which represents the corrected brain volume difference in millilitres, corrected for gender, age, and intracranial volume.

Significant differences at <.05 level are presented in bold.

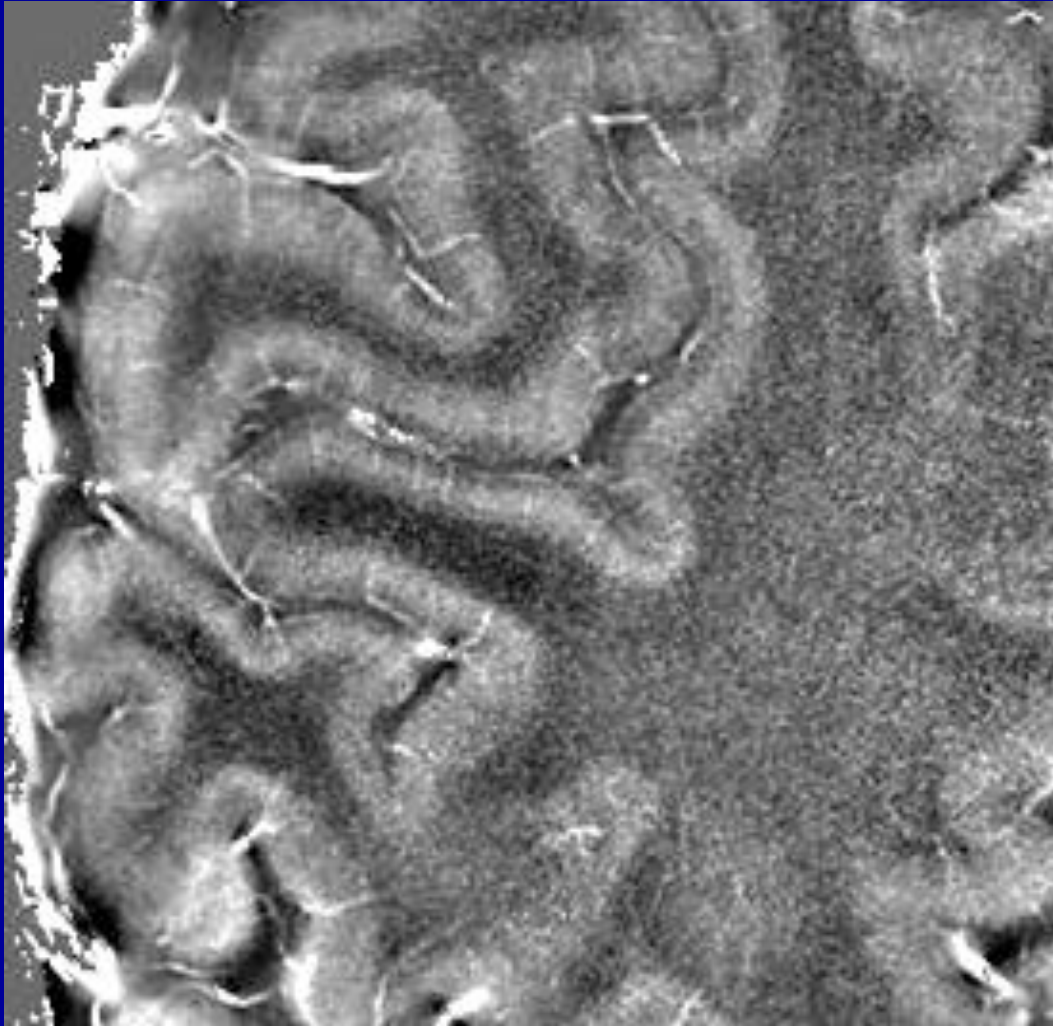


Verbeterde  
conditie is  
gerelateerd aan  
minder  
hersenvolume  
afname

# Hersennetwerken werken minder goed samen bij schizofrenie (en familie)



Steeds meer te zien (7T)





Wat zijn we te weten gekomen in de afgelopen jaren met het MRI onderzoek?

Schizofrenie is een progressieve hersenziekte.

Progressieve afname het grootst in mensen met een slechtere prognose, met meer medicatie en meeste somatische problemen

Progressieve afname in de hersenen ook bij familieleden

Afname kan tegengaan worden door verbeteren van de conditie



# Behandelstudies in het UMCUtrecht



# Behandelstudies



Medicatie trials bij 1<sup>e</sup> psychose

Medicatie voor therapie resistente patienten  
b.v. Aspirine, statinen, antidiabetica

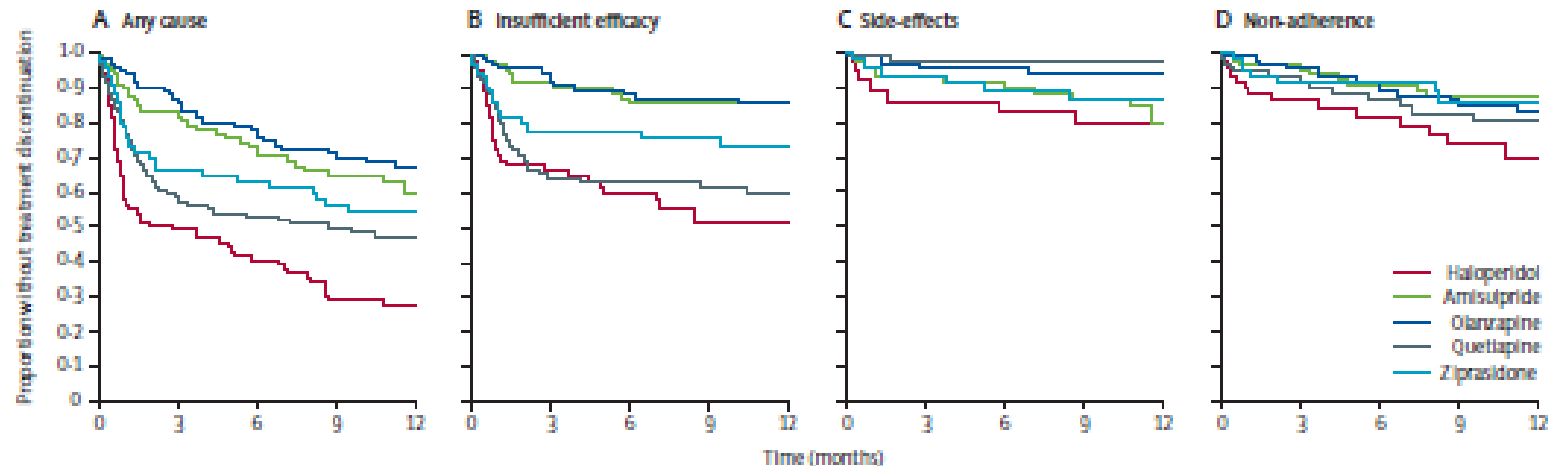
Transcranial magnetic stimulatie/ECT

Leefstijl interventies

Medicatie tegen bijwerkingen – glycopuronium

# Welk antipsychoticum is het effectiefst bij 1<sup>e</sup> psychose?

## Eufest study



Number at risk	Time (months)					Time (months)					Time (months)					Time (months)				
	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12
Haloperidol	103	42	35	27	18	103	42	35	27	18	103	42	35	27	18	103	42	35	27	18
Amisulpride	104	65	57	49	38	104	65	57	49	38	104	65	57	49	38	104	65	57	49	38
Olanzapine	105	79	71	62	49	105	79	71	62	49	105	79	71	62	49	105	79	71	62	49
Quetiapine	104	54	49	45	30	104	54	49	45	30	104	54	49	45	30	104	54	49	45	30
Ziprasidone	82	39	38	34	22	82	39	38	34	22	82	39	38	34	22	82	39	38	34	22

Figure 2: Time to treatment discontinuation because of any cause (A), insufficient efficacy (B), side-effects (C), and non-adherence (D)



**Table 2.** Physical activity (PA) in patients with schizophrenia and matched healthy controls, controlled for gender, age, and BMI influences.

Characteristic	Group		Analyses	
	Patients (n = 62)	Controls (n = 52)	F	P
	Mean ± SD	Mean ± SD		
MVPA (≥3 MET; min/day) <sup>a,d</sup>	136.4 ± 70.2	185.2 ± 68.6	8.39	0.005*
Moderate (3-6 MET; min/day) <sup>a,c</sup>	105.3 ± 72.1	152.1 ± 63.3	12.98	<0.001*
Vigorous (>6 MET; min/day) <sup>a,c</sup>	10.5 ± 20.3	16.1 ± 26.6	2.1	0.15
Total energy expenditure (kcal/day) <sup>a</sup>	2897 ± 582	3036 ± 455	10.74	0.001*
Active energy expenditure (kcal/day) <sup>a,c</sup>	718 ± 595	965 ± 421	9.62	0.002*
Steps (steps/day) <sup>a</sup>	8040 ± 3072	8884 ± 2837	1.97	0.16
Lying down (hours/day) <sup>b</sup>	11.4 ± 2.1	8.6 ± 1.2	65.95	<0.0001*
Sleeping time (hours/day) <sup>b</sup>	9.2 ± 1.9	6.5 ± 1	68.63	<0.0001*

Patienten bewegen veel minder en hebben veel minder kcal per dag nodig

Advies:  
Meer bewegen  
en/of  
minder eten

Wie wil wat?



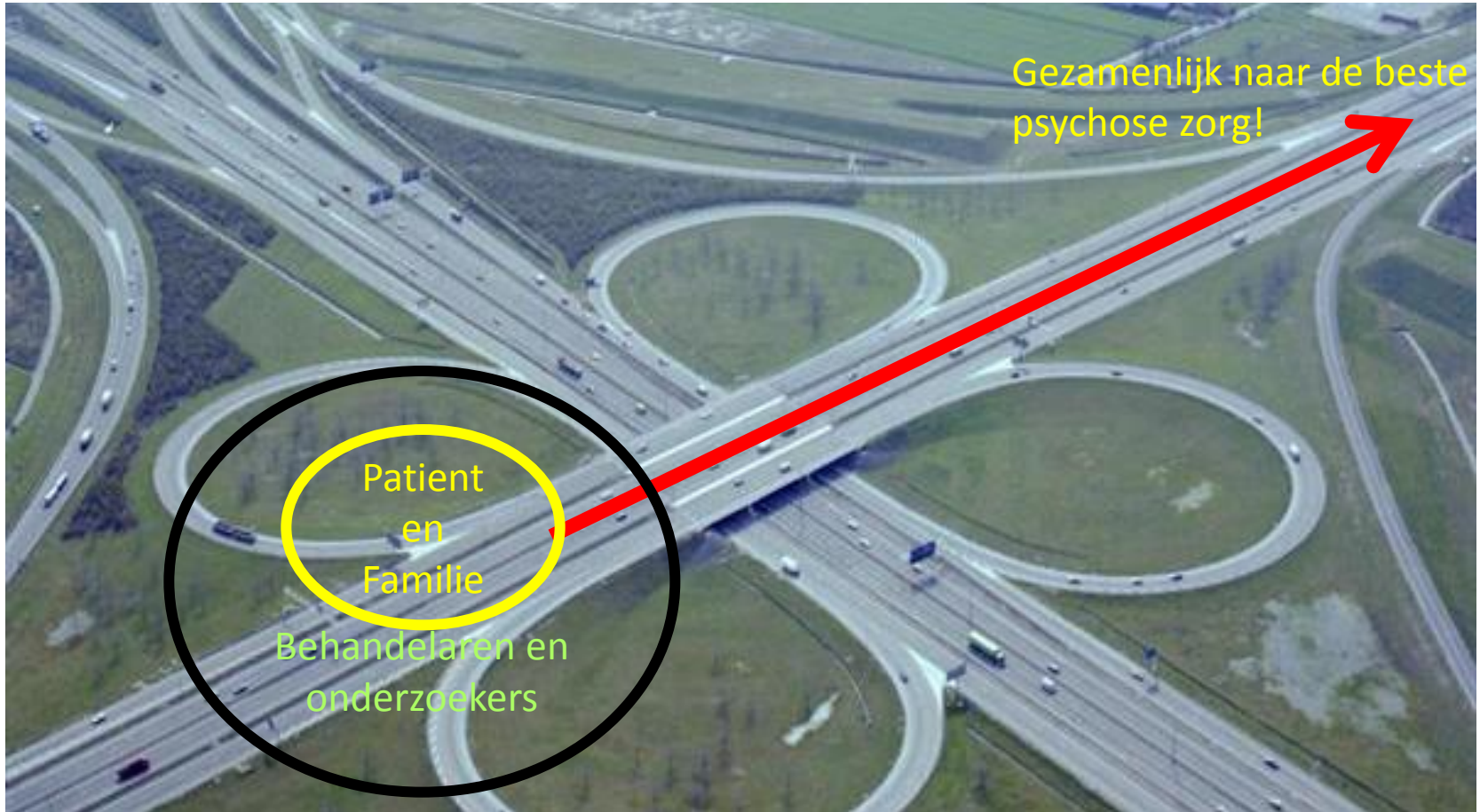




Gezamenlijk naar de beste  
psychose zorg!

Patient  
en  
Familie

Behandelaren en  
onderzoekers





Wat kan de wetenschap doen?

Als we schizofrenie willen begrijpen

1. moeten we veel vroeger kijken (kindercohorten)
2. meer aandacht aan cognitie geven.

Als we schizofrenie willen voorkomen

1. moeten we begrijpen wat de betrokken genen doen
2. moeten we begrijpen wat de invloed van de omgeving hierop heeft



## Als we schizofrenie willen behandelen

1. Hebben we betere medicijnen en andere behandelingen nodig
2. Moeten we veel vroeger ingrijpen
3. En 'last but not least' goed luisteren naar de patient en zijn familie

**MEER ONDERZOEK NOODZAKELIJK**



Onze Wetenschappelijke kennis is beperkt

- Behandelingen worden toegepast maar niet goed onderzocht
- Feedback ontbreekt over best-practice behandelingen
- Veel behandelingen zijn off-label

Geef de onderzoekers die informatie en ga de discussie met ze aan.

# Top 10 prioriteiten



## **Categorie A: Het ontstaan van psychose/schizofrenie**

Omgevingsfactoren die mogelijk schizofrenie uitlokken

De rol van persoonlijkheidskenmerken bij het ontstaan van een psychose

De rol van middelengebruik (alcohol/drugs) op het ontstaan van een psychose

Invloed van sociale omgevingsfactoren (werk, thuissituatie e.d.) op de ontwikkeling van een psychose

## **Categorie B: Herstel**

Factoren die een rol spelen bij terugval en herstel

Wat herstel bevordert of tegenwerkt

Gevolgen van beeldvorming op herstel

## **Categorie C: overige onderwerpen**

Genetische factoren

Gevolgen van langdurig medicijngebruik

Therapietrouw en de rol van de behandelaar daarin



