

**ANGST en PSYCHOSE
Oranjewoud**

10 maart 2017
Danielle Cath, opleider psychiatrie GGZ Drenthe
Vakgroep KP UU, RGOC Groningen



Disclosure belangen spreker

Belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none"> Sponsoring of onderzoeksgeld 	<ul style="list-style-type: none"> ZONMW/ Hersenstichting Subsidie nr. 40-41200-98-9269

Sterk verhoogde % comorbiditeit bij angst & bipolaire stoornis

Werkelijke prevalentie van combi angst en bipolaire stoornissen:

Totale % Angststoornis bij bipolaire I&II	Bipolaire I stoornis Lifetime/current	Bipolaire II stoornis Lifetime/current
Overall 51.2%/ 30%	52.8%/34.2%	46.1%/19.1%
Paniekstoornis/ago	28.6%/14.8%	16.5%/5.3%
Sociale angststoornis	23.2%/14.0%	18.3%/18.7%
GAD	19.1%/12.9%	16.5%/10.4%
PTSS	18.8%/6.4%	12.2%/0.9%
OCD	10.9%/6.7%	7.0%/2.6%

Simon et al., 2004; STEP-BD n=500

Sterk verhoogd risico op << kwaliteit van leven bij bipolaire stoornis & angst:
Simon et al., 2004; Frank et al. 2002**, STEP-BD n=500

	BP stoornis zonder angst	BP stoornis met angst*
Ontstaansleeftijd bipo (jr/ SD)	19.4 jr./ 8.3 jr.	15.6 jr./ 7.9 jr.
Opleiding	>	<
Herstel	59.3%	33.8%
Kwaliteit van leven	>	<, onafhankelijk van bipolaire status en alcohol/drugs status
Lifetime Suicidepogingen	<30%	>50%
Aantal dagen normale stemming	>250 dg.	<200 dg
Time to remission op stemmings stabilisator	5.3 mnd**	10.5 mnd**

* Geldt niet voor OCD

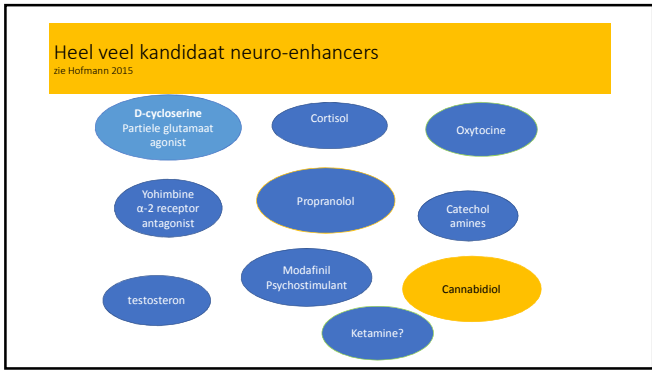
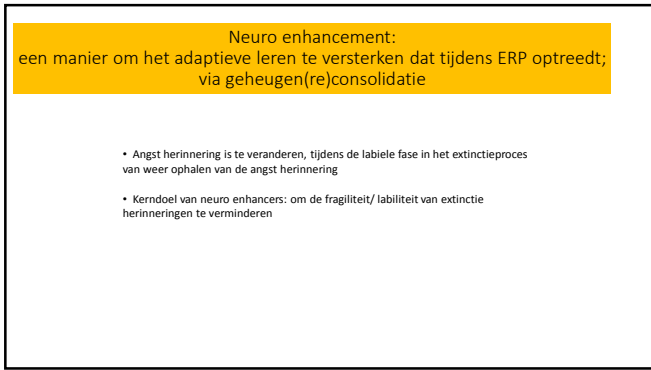
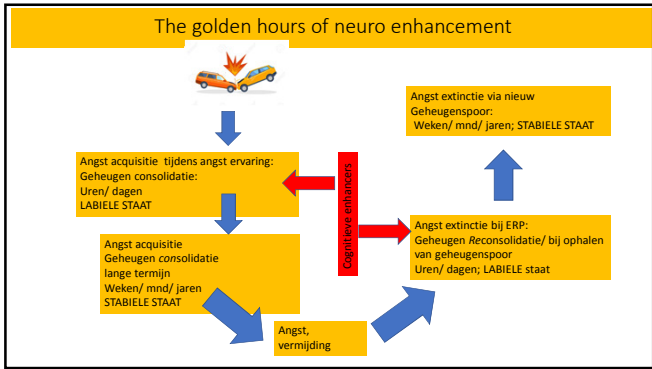
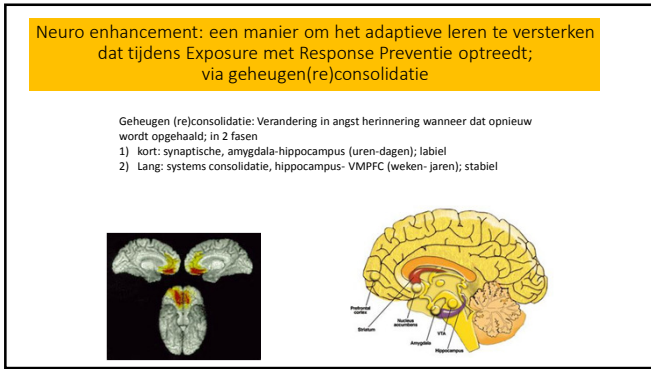
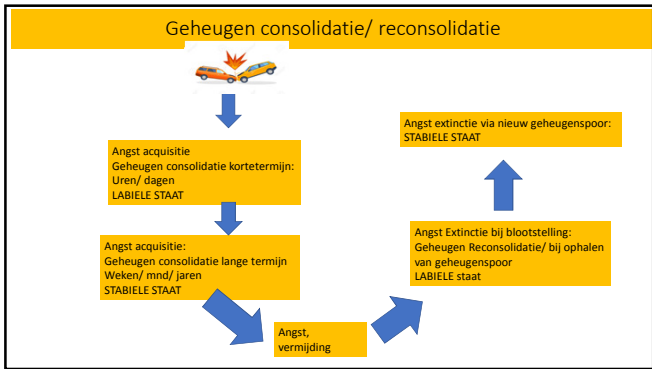
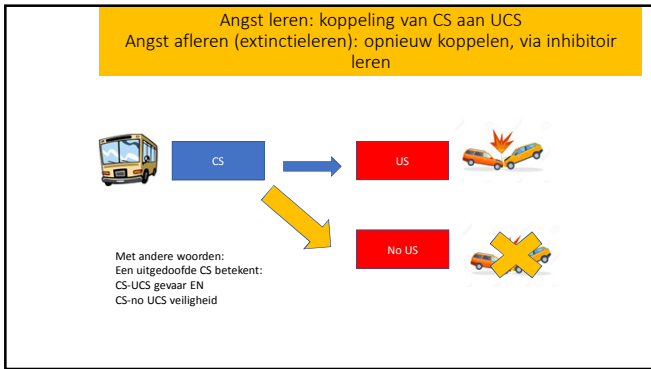
Gevolgen van comorbide angst en bipolaire stn:
Alcohol/ drugsgebruik

TABLE 3. Lifetime Prevalence of Substance Use Disorders in 475 Bipolar Disorder Patients Enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), by Current and Lifetime Anxiety Disorder Comorbidity

Substance Use Disorder	Current Anxiety Disorder Diagnosis				Lifetime Anxiety Disorder Diagnosis			
	No (N=330)		Yes (N=145)		No (N=232)		Yes (N=243)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Alcohol dependence	68	20.6	58	40.0 ^a	41	17.7	85	35.0 ^a
Alcohol abuse	82	24.8	58	40.0 ^a	48	20.7	92	37.9 ^a
Drug dependence	42	12.7	39	26.9 ^a	32	13.8	49	20.2
Drug abuse	53	16.1	45	31.0 ^a	37	15.9	61	25.1 ^a

Simon et al., 2004

Neuro enhancers of cognitieve enhancers:
werken in op reconsolidatie processen bij angst



Cannabidiol (CBD)
indirecte stimulatie CB1 receptor, FAAH antagonist, multimodale werking mn in salience netwerk

Cannabis: > 60 cannabinoid moleculen

Δ⁹-Tetrahydrocannabinol
Psychotisch/ high effect

Cannabidiol (CBD)
Anti Psychotisch/ anxiolytisch effect
Indirecte stimulatie CB1 receptor
Inhibeert psycho actieve effecten van THC

Partland ea 2014

Cannabidiol
Interactie met mesolimbisch dopamine systeem
Normaliserende invloed op affectieve en cognitieve deficits en psychotische effecten; veroorzaakt verhoogde anandamide concentraties

CBD → FAAH enzym → >>> anandamide

>>> CB1 & CB2 receptoren

Cannabinoid Receptor Sites
Basal ganglia, Hippocampus, Cerebellum

Rohleder ea, 2016; Renard ea, 2017

2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

Anandamide (AEA)

Important facts

- eCB strongly involved in negative feedback control of the HPA axis
- Extinction enhances endocannabinoid (eCB) tissue levels in the BLA
- Reduced eCB levels in PTSD patients
- eCB regulate synaptic plasticity in BLA (LTDi)
- BLA CCK+ interneurons express CB1

Singewald, 2015

Effect CBD in ratten
Bitencourt ea 2008, 2013
ratten, contextual memory test, 5 min tevoren CBD/ placebo

Freezing Time (%)

• CBD bevordert angst extinctie
• Ook op langere termijn

□ Series # (highPre test)

Review Mc Partland CBD humane effecten
Br J Psychopharmacol. 2014

Human clinical trials

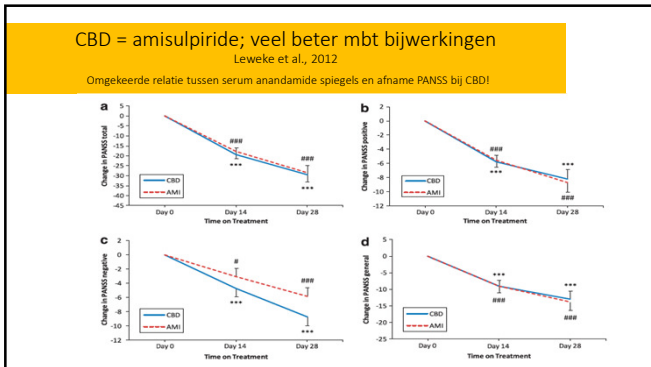
- CBD decreased anxiety caused by THC - Kamlol et al., 1974.
- CBD slightly increased time to onset, intensity and duration of THC intoxication - Hollister and Gillespie, 1975.
- CBD attenuated THC euphoria - Dalton et al., 1976.
- CBD reduced anxiety provoked by THC - Zuardi et al., 1982.
- CBD improved sleep and decreased epilepsy - Cunha et al., 1980; Carini and Cunha, 1981.
- CBD decreased cortisol secretion and had sedative effects - Zuardi et al., 1993.
- CBD provided antipsychotic benefits - Zuardi et al., 1995.

Full citations appear in previous reviews (McPartland and Pruitt, 1999; McPartland and Russo, 2001; Russo and Guy, 2006).

RCT naar CBD bij psychotische stoornissen
Leweke et al., 2012
Translational Psychiatry (2012) 2, e94;

Table 1 Baseline description of full analysis set (modified intention-to-treat)

	Cannabidiol (n = 20)	Amisulpride (n = 19)	P-value ^a
<i>Demographic characteristics, mean (s.d.)</i>			
Age, years	29.7 (8.3)	30.6 (9.4)	0.966
Weight, kg	81.8 (16.0)	73.3 (11.4)	0.106
Pulse, beats/min	83.4 (12.7) ^b	86.3 (14.2)	0.490
<i>Blood pressure, mm Hg</i>			
Diastolic	80.8 (9.2)	77.3 (7.1)	0.224
Systolic	123.8 (15.5)	119.2 (13.1)	0.394
Male gender, count (%)	15 (75)	17 (89)	0.407
<i>Baseline severity of illness scores, mean (s.d.)</i>			
PANSS Total	91.2 (14.0)	95.5 (17.1)	0.736

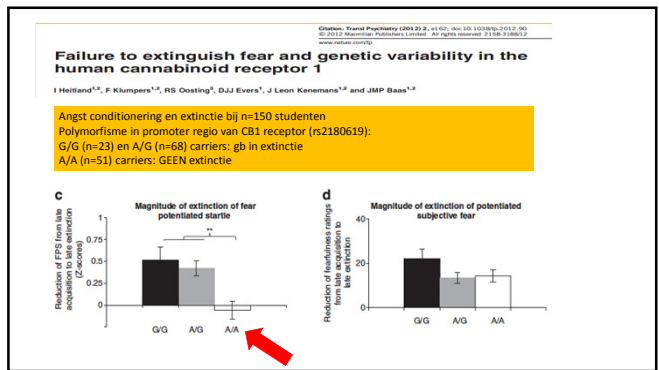
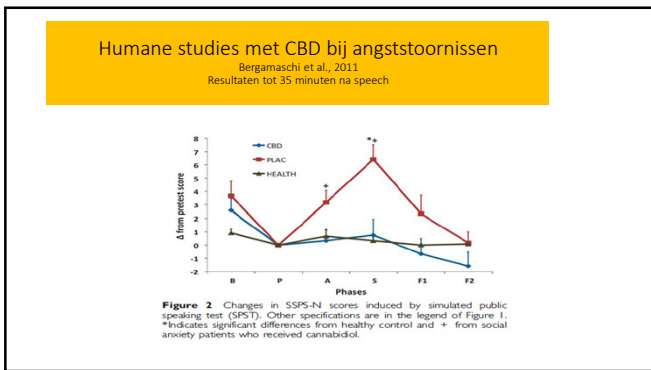


Humane studies met CBD bij angststoornissen: alleen eenmalige toediening
Bergamaschi et al., 2011
n=12 SAD en n=12 gezonden, eenmalig CBD 600mg, 2 uur voorafgaande aan public speaking test
Uitkomst maten: Self statements during public speaking

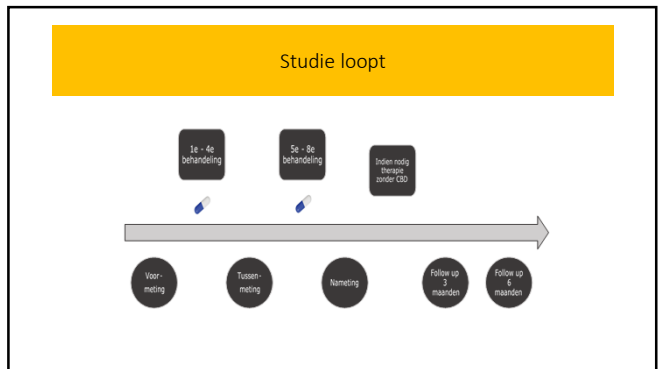
Table 2 Clinical and Demographical Characteristics of the Groups

	Sad-placebo	Sad-cbd	Healthy	p
Male/female	6/6	6/6	6/6	1.0
Age (mean (SD))	22.9 (2.4)	24.6 (3.6)	23.3 (1.7)	0.36
Socioeconomic levels* (Median)	2	2.5	2	0.66
Age of SAD onset (mean (SD))	12.2 (5.8)	9.6 (6.9)	—	0.36
SPIN (mean (SD))	36.3 (11.2)	30.9 (12.0)	5.75 (3.3)	<0.001

Abbreviations SAD, social anxiety disorder; SPIN, Social Phobia Inventory.
*Socioeconomic levels were assessed by the Brazil Socioeconomic Classification Criteria.



- RCT naar CBD versus placebo bij angstpatienten**
- CBD 300mg/ placebo oraal 2 uur voorafgaand aan 8 exposure sessies
 - 90 patienten met SAD of paniekstoornis met agorafobie
 - Looptijd 3 jaar
 - Verdeeld over 2 (of 3?) centra en 2 diagnoses
 - Centra: Academisch Angstcentrum Altrecht & GGZ inGeest
 - Conditioneringstaak, bloedafnames (DNA, epigenetica, CBD spiegels) bij baseline, na 4, 8 zittingen, 4 maanden, en tot 6 maanden na eerste 8 sessies
-



Conclusies:

Comorbide Angst: relevant voor prognose van psychotische stoornissen

Neuro enhancement met CBD: fascinerend, ook bij psychose

Opvallende schaarste aan CBD behandelstudies, zowel als augmentatie bij ERP, als in kader van farmacotherapie

CBD behandelstudie gaan doen in het Noord Nederlands Netwerk?