

Het Noord-Nederlandse Vroegdetectie & Interventie Programma

Vroegherkenning en behandeling van voorstadia van psychosen en andere persistente psychopathologie met impact op het sociale functioneren

Lex Wunderink, Marieke Pijnenborg en de Werkgroep Vroegdetectie Psychosen Noord Nederland, Rob Giel Onderzoekcentrum, Groningen

Nascholingsdagen Psychosen Zwartsluis
14 & 15 maart 2013

What is the impact of research on illness?

Thomas Insel, NIMH: Rethinking Mental Illness, *Nature* (2010) Vol 468, p.187-193

- Prognose van hart- en vaatziekten is sterk verbeterd; aantal doden door kanker daalt voor het eerst de laatste jaren

But what are the gains in Mental Illness?

- Diagnosis is by observation, detection is late, prediction is poor
- Etiology is unknown, prevention is not well developed
- Treatment is trial and error, there are no cures, no vaccines

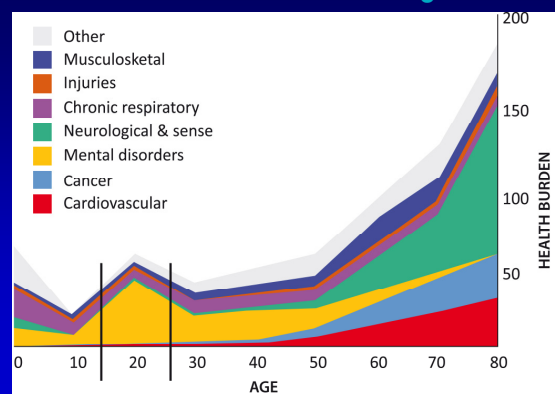
Prevalence nor mortality have decreased for any mental illness

Burden and costs of neuropsychiatric disorders

- No.1 cause of disability
- > 34.000 suicides/year in US, 90% related to mental illness
 - 18.000 homicides
 - 32.000 traffic casualties
 - US Army: more deaths by suicide than combat
- Costs equal those of cancer (57,5 billion dollar)
- Including incarceration, homelessness, lost earnings >317 billion/year

Largest source of disability, serious and deadly, starts early: 75% at age 24

Disease Burden across Age



Tom Insel: Rethinking Schizophrenia

We moeten de resultaten van wat we tot nu toe bereikt hebben onder ogen zien, en dan kunnen we alleen maar vaststellen dat dat niet voldoet ...

We moeten echt anders tegen psychiatrische stoornissen gaan aankijken:

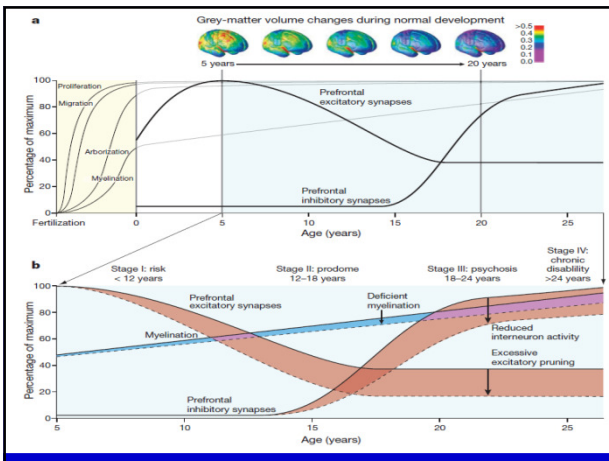
"a paradigm shift is necessary..."

- Als we vooruitgang willen boeken moet de strategie gebaseerd zijn op hersenwetenschap*

T. Insel, *Nature* 11 november 2010, vol 468, p. 187-193; Rethinking Schizophrenia

Drie uitgangspunten voor een nieuwe strategie

- Psychische stoornissen zijn *hersensstoornissen*. We hebben het over een levend orgaan, niet over geïsoleerde cellen of "dode" structuren: over breincircuits in *interactie met de omgeving*, over *dynamische processen* als emotieregulatie, informatie-verwerking en conduction deficits (Research Domain Criteria, RDoC)
- Psychische stoornissen zijn ontwikkelingsstoornissen die *vroeg in het leven beginnen*
- Psychische stoornissen resulteren uit complexe *genetische risico's in interactie met de omgeving*



Dus waar moeten we naar toe? Early detection and intervention!

- We moeten er veel eerder bij zijn
- Preventie en behandeling in voorstadia (pathogenese) kan in de plaats komen van het repareren van full-blown stoornissen (pathofysiologie)

Stadia kunnen worden onderscheiden; elk stadium kan het voorstadium van volgende stadia zijn, en tot meerdere uitkomsten leiden (pluripotentieel); binnen stadia kunnen subgroepen worden onderscheiden met specifieke kenmerken (profielen)

Stadiëring van schizofrenie

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Features	Genetic vulnerability Environmental exposure	Cognitive, behavioural and social deficits Help-seeking	Abnormal thought and behaviour Relapsing-remitting course	Loss of function Medical complications
Diagnosis	Genetic sequence Family history	SIPS Cognitive assessment Imaging	Clinical interview Loss of insight	Incarceration Clinical interview Loss of function
Disability	None/mild cognitive deficit	Change in school and social function	Acute loss of function Acute family distress	Chronic disability Unemployment Homelessness
Intervention	Unknown	Cognitive training? Polyunsaturated fatty acids? Family support?	Medication Psychosocial interventions	Medication Psychosocial interventions Rehabilitation services

Stage I: pre-symptomatic risk; stage II: pre-psychotic prodrome; stage III: acute psychosis; stage IV: chronic illness.

190 | NATURE | VOL 468 | 11 NOVEMBER 2010

Figure 4. An example of ACG skippers that are indistinguishable by adult facies.

Janzen DH, Hallwachs W, Burns JM, Hajibabaei M, et al. (2011) Reading the Complex Skipper Butterfly Fauna of One Tropical Place. PLoS ONE 6(8): e19874. doi:10.1371/journal.pone.0019874

<http://www.plosone.org/article/doi/10.1371/journal.pone.0019874>

Figure 7. An example of similar ACG skippers that are readily distinguishable by their barcodes (Figure S1).

Janzen DH, Hallwachs W, Burns JM, Hajibabaei M, et al. (2011) Reading the Complex Skipper Butterfly Fauna of One Tropical Place. PLoS ONE 6(8): e19874. doi:10.1371/journal.pone.0019874

<http://www.plosone.org/article/doi/10.1371/journal.pone.0019874>

Figure 6. An example of congeneric similar ACG skippers that are partly distinguishable by their barcodes (see text and Figure S1).

Janzen DH, Hallwachs W, Burns JM, Hajibabaei M, et al. (2011) Reading the Complex Skipper Butterfly Fauna of One Tropical Place. PLoS ONE 6(8): e19874. doi:10.1371/journal.pone.0019874

<http://www.plosone.org/article/doi/10.1371/journal.pone.0019874>

Genetic architecture of human disease

- Many genetic paths may lead to same adult phenotype (e.g. tropical skipper)
- Mendelian disorders: 2001 <100, 2011: 2850 disorders
- Common disorders, common genes (low penetr.): 2001: n.v.t., 2011: 1100 loci for 165 diseases; type 1 diabetes 60% erfelijk, genen immuunsysteem, type 2 diabetes 40% erfelijk, genen metabolisme, weinig of geen overlap tussen die groepen allelen

Eric Lander, Nature 2011; Meyer Lindenberg & Weinberger, Nat Rev Neurosci 2007

Genes and neurodevelopment

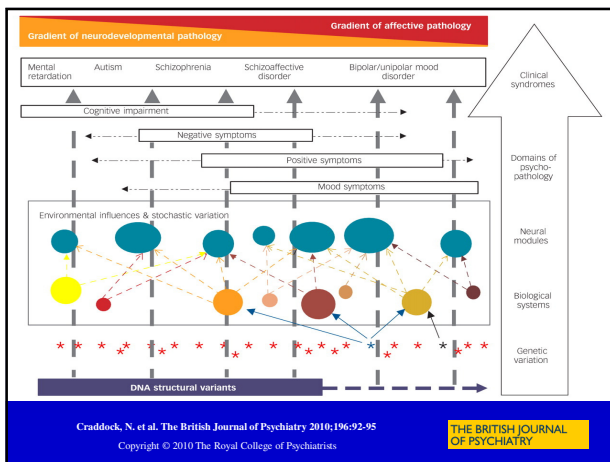
- Discovery of >100 rare genetic variants with high penetrance associated with different neurodevelopmental disorders

"Promiscuity of diagnosis regarding genes"

May work in both directions: Same diagnosis different genes, and same genes different diagnosis

- Genome is dynamic: rare variants arise de novo

Happy families are all the same; unhappy families are all unhappy in their own way (L. Tolstoj, Anna Karenina)

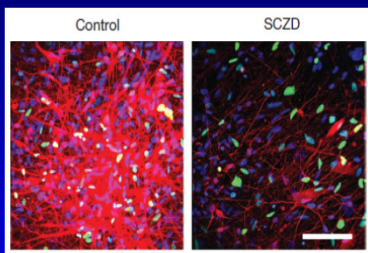


Modelling schizophrenia using stem cells

- Het is sinds kort mogelijk fibroblasten te laten dedifferentieren tot pluripotente stam cellen
- Brennand et al (Nature 473, 2011, p 221-225) gebruikten stamcellen van patiënten met schizofrenie en controles, die ze opkweekten tot neuronen
- Zij keken naar de connectiviteit in de celweek: cellen van patiënten met schizofrenie hadden minder onderlinge verbindingen
- Antipsychoticum herstelde deze verbindingen weer

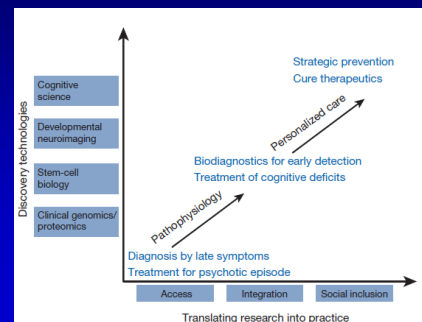
Human induced pluripotent stem cells differentiated to neurons

- diminished neuronal connectivity
- decreased number of neurites
- decreased glutamate receptor expression



Brennand et al., Nature 473, april 2011, p 221-225

A vision for schizophrenia over the next 2 decades



Wat betekent dat allemaal?

- Niet langer doorgaan met traditionele psychopathologie die specifieke processen wil vinden voor elke stoornis apart (silo's);
- Het zoeken naar gemeenschappelijke voorstadia van neurobiologische ontregeling die een differentiële uitkomst hebben
- Integratie van brain science en brain-body interactions: algemene somatische mechanismen die op de achtergrond een nog onopgehelderde rol spelen: immunologie, inflammatie, oxidatieve stress
- Het ontwikkelen van screeners die op deze benadering zijn gebaseerd: niet het detecteren van reeds bestaande stoornissen, maar het herkennen van generieke voorstadia van persistente psychopathologie en sociaal dysfunctioneren
- Het onderzoeken van passende innovatieve interventies (m.n. niet medicamenteus en niet-antidopaminerge farmacotherapie)

Het Noord-Nederlandse Vroegdetectie & Interventie Programma

Deelnemers

- Accare
- Dimence
- GGZ Friesland
- GGZ Drenthe
- Lentis
- Mediant
- UCP-UMCG

5 Regio's

à 500.000 inwoners

- Groningen
- Friesland
- Drenthe
- West-Overijssel
- Twente

Doelstelling

- Vroegherkenning van voorstadia van psychosen (1^e fase) en andere persistente psychopathologie (2^e fase)
- Vroege interventie bij voorstadia door middel van evidence based en experimentele interventies
- Subdoelen:
 - ◆ Verbetering van de prognose in termen van sociaal functioneren
 - ◆ Voorkomen van het ontstaan van persistente psychopathologie
 - ◆ Eerder herkennen van reeds bestaande aandoeningen

Fase 1: Opsporen en behandelen van mensen met een At Risk Mental State

- Verzwakte psychotische symptomen (APS)
- Familiaire belasting, 1^e graads familielid met schizofrenie
- Kortdurende begrensde voorbijgaande psychotische symptomen (duur < 1 week) (BLIPS)

Plus: achteruitgang in sociaal functioneren: zelfverzorging en dagelijks leven, werken en school, relaties met leeftijdgenoten en familieleden

Methode:

- Alle jongeren (14-35 j.) die worden aangemeld bij de GGZ, ongeacht hun aanmeldreden, aantal: 1800/jaar/500.000 inwoners:
- screenen met de Prodromal Questionnaire, verkorte versie, 16 items; cut off score nu ≥ 6
- 16 ja/nee vragen naar symptomen en de last ervan
- Bij positieve score (ca. 20% van aanmeldingen): klinisch interview CAARMS, duur ongeveer 1 uur
- CAARMS te realiseren in ca. 12% (8% verdwijnt uit beeld) Aantal : 216/jaar/500.000 inwoners

Uitslag CAARMS

- Hoewel CAARMS ook vragen bevat over desorganisatie & negatieve symptomen wordt conclusie gebaseerd op duur, frequentie en intensiteit van de *positieve symptomen*
- Uitslag kan zijn:
 - ◆ Niets aan de hand (anders dan diagnose bij aanmelding) 6,5% of n = 117 / 500.000 inwoners
 - ◆ Eerste psychose al aanwezig 1,5% of n = 27
 - ◆ ARMS, ook genoemd Ultra High Risk (UHR) = 4,0% of n = 72

Diagnostiek

- Verslaving
- Neurocognitie
- Sociale cognitie
- Trauma
- Zorgconsumptie
- Persoonlijkheid
- Coping
- Inzicht
- Screener
- CANTAB
- Faux pas
- TSQ
- Casusregister-data
- SIP-60
- UCL-Ways of coping
- Beck Cogn Insight Sc

Samenstelling van de 5 teams

- 0,4 fte CAARMS interviews
 - 0,5 fte monitoring gedurende 3 jaar
 - 0,5 fte uitgebreide diagnostiek, CANTAB
 - 2,1 fte uitvoering interventies, CGT
- Totaal: 3,5 fte per 500.000 inwoners
Discipline: GZ-VS of GZ-psycholoog
Psychiater op consult basis vanuit eerste psychose team

Interventies

- Psychoeducatie: gem. 3 sessies per patient
- Gezinsinterventies: gem. 1 sessie per patient
- CGT: gem 4 sessies per patient
- IPS: gem 6 sessies per patient

Mogelijkheden voor onderzoek

- Verbreden van de screening naar voorstadia van persistente psychopathologie die gepaard gaan met sociaal dysfunctioneren; ontwerp van screeners en testen daarvan; denk bijv. aan depressieve & negatieve symptomen
- Testen van preventieve interventies: met name niet-medicamenteuze en niet-antidopaminerge farmacologische strategieën

De Friesland-Groningen-onderzoekslijn

- Welke mensen die de huisarts verwijst naar de (basis)ggz komen daarmee uit?
- Welke mensen naast de gebruikelijke UHR groep hebben tweede lijnsinterventies nodig, vanwege risico op persistente psychopathologie en gekoppelde sociale uitval?
- Hoe kunnen smart-screeners worden geconstrueerd die deze risicogroepen detecteren?
- Werken die screeners in de praktijk?

Vele uitdagingen...

- De veranderingen in de jeugdzorg
- Het add-on aanbieden van behandeling voor het psychose-risico
- Het implementeren van de screener in alle sectoren van de (basis) GGZ
- Het vinden van betere predictoren van sociale uitval door psychiatrie: zijn positieve sx op jonge leeftijd inderdaad een index of severity, of moeten er andere risicofactoren worden meegenomen?