

Biomarkers bij ultra high risk (UHR): kunnen we psychose beter voorspellen?



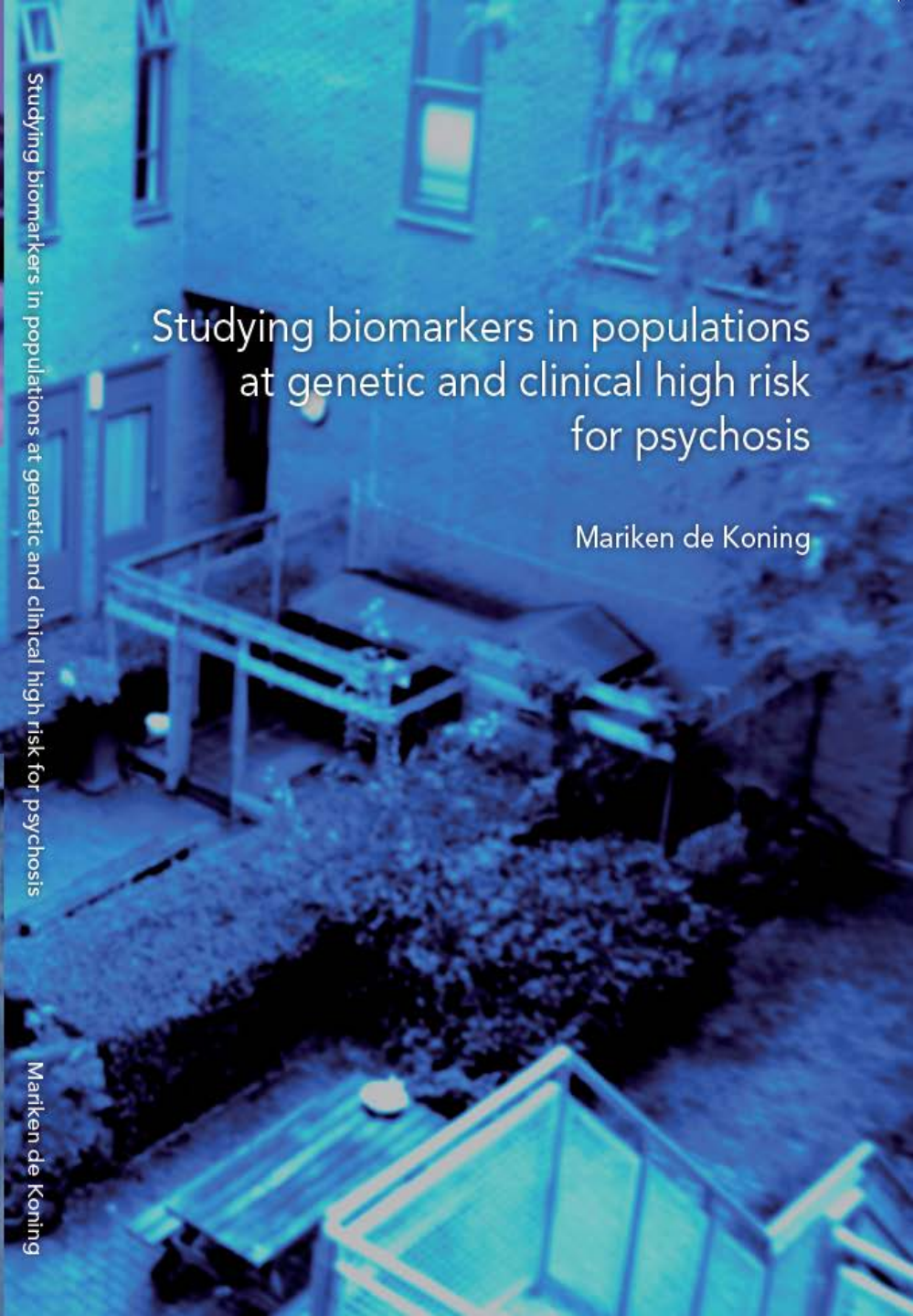
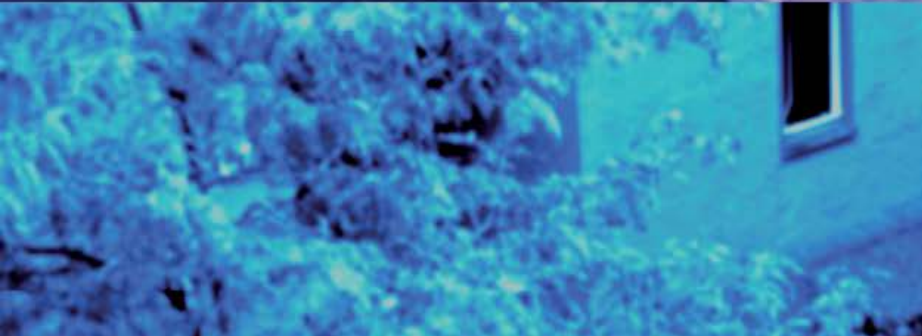
Dr. Mariken de Koning, psychiater
Mentrum (Arkin), Amsterdam
September 2017

Belangenverstrengeling: geen

Relaties met bedrijven: geen

Sponsoring/onderzoeksgeld:
Personal grant to Therese van
Amelsvoort van ZonMW (NWO-
Veni 2006 916.76.048)

Honorarium/aandeelhouder: nee



Studying biomarkers in populations at genetic and clinical high risk for psychosis

Mariken de Koning

Studying biomarkers in populations at genetic and clinical high risk for psychosis

Mariken de Koning

Biomarkers in populaties
met een **genetisch** en **klinisch**
verhoogd risico
op **psychose**

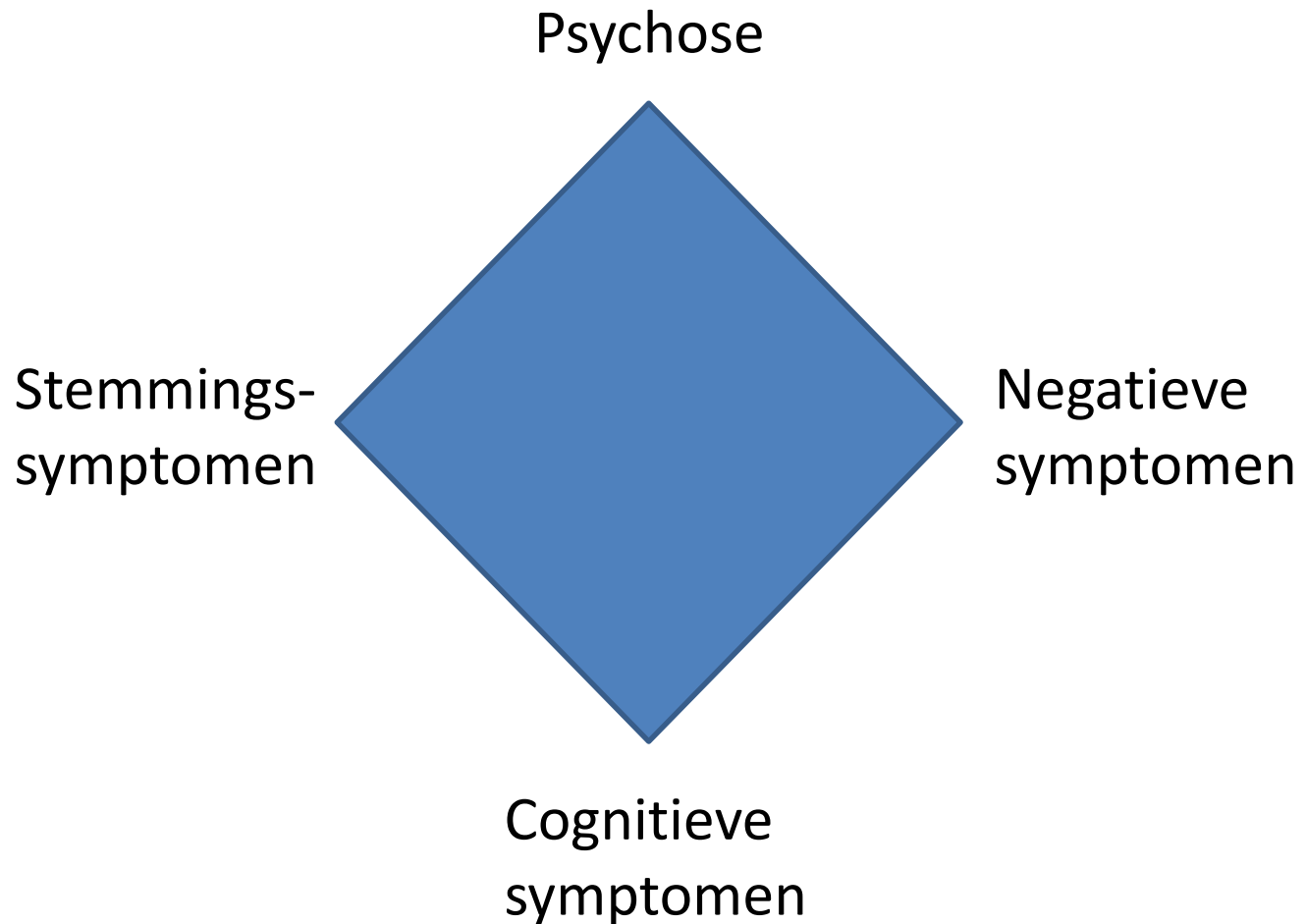
Psychose

- Verlies van contact met de realiteit
- Hallucinaties, wanen, verwarde spraak
- Komt voor bij verschillende aandoeningen

Psychose

- Continuüm
 - Schizofrenie
 - Overige psychotische stoornissen
 - Als symptoom bij vele stoornissen
 - Subklinische psychotische symptomen
 - Subklinische psychotische ervaringen

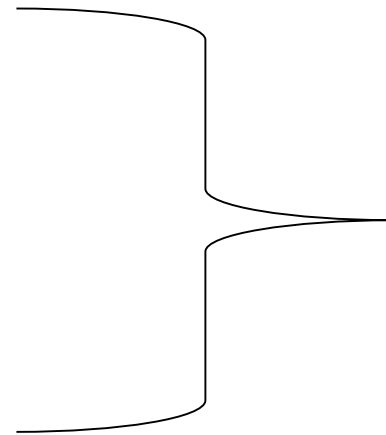
Schizofrenie



Uitdaging

Ziekteproces zelf

Medicatie



Biologische
verander-
ingen

Mogelijke oplossing

Groepen met verhoogd risico bestuderen

Biomarkers in populaties
met een **genetisch** en **klinisch**
verhoogd risico
op **psychose**

Ultra high risk (UHR) groep

- Klinisch verhoogd risico
- Gebaseerd op prodromale fase:
 - Non specifieke symptomen (angst, somberheid)
 - Negatieve symptomen
 - Milde psychotische symptomen
 - Daling in functioneren

Ultra high risk (UHR) groep

- “Comprehensive Assessment of At Risk Mental State” (CAARMS)
- UHR / CHR / ARMS

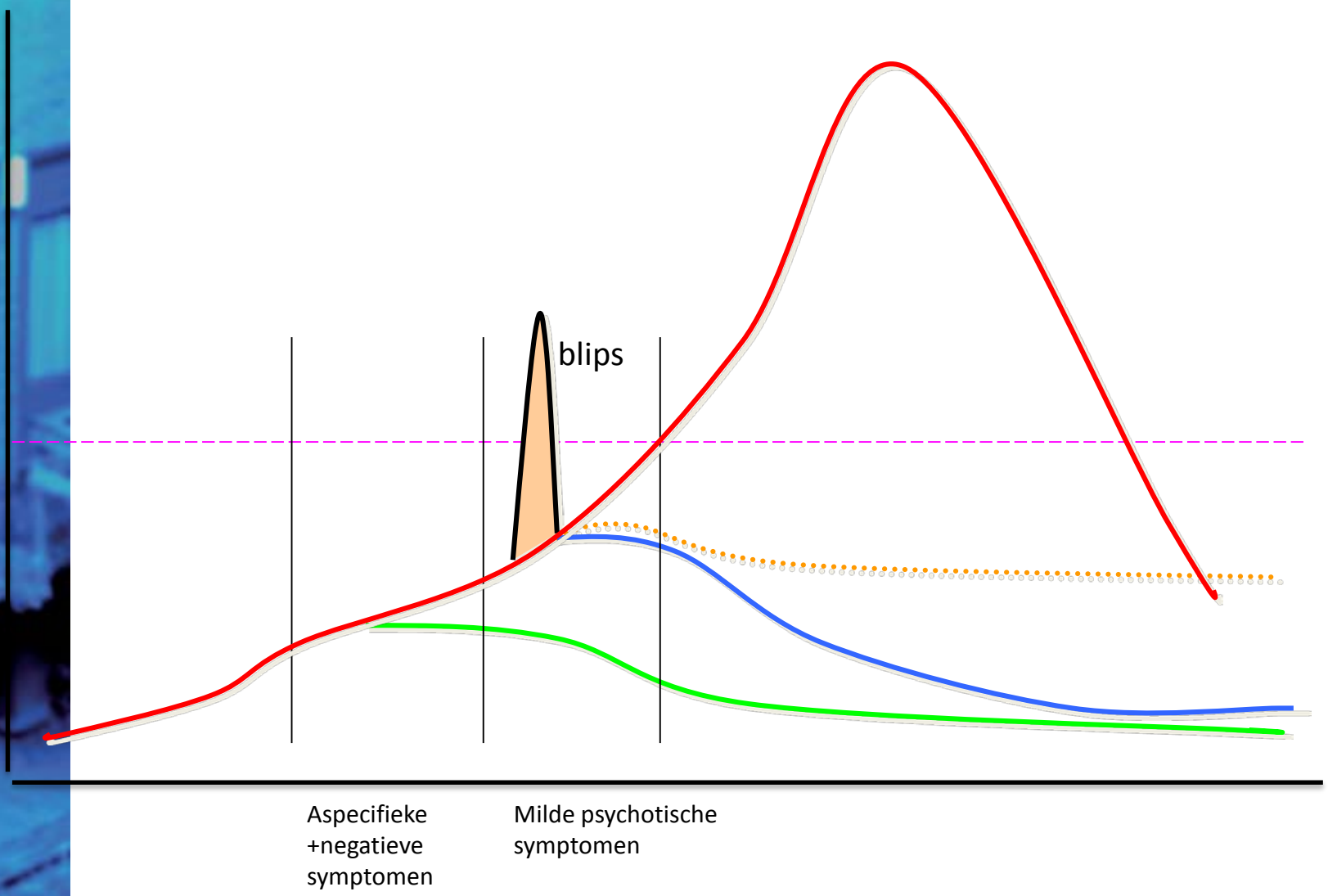
Ultra high risk (UHR) groep

CAARMS criteria:

- Hulpzoekend én functioneringsproblemen
- 14-29 jaar
- Symptomen:
 - Milde psychotische symptomen
 - Psychose < 7 dagen met spontaan herstel
 - 1egraads familielid met psychose + 30% daling functioneren
- Risico psychose *: 22% na 1 jr, 36% na 3 jr

* Fusar-Poli et al. 2012, Fusar-Poli et al., 2015

Positieve symptomen



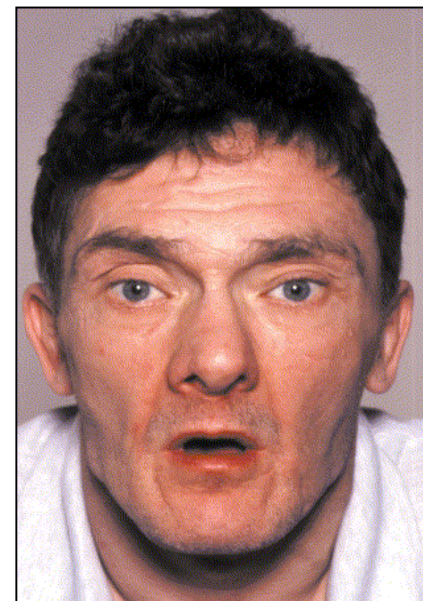
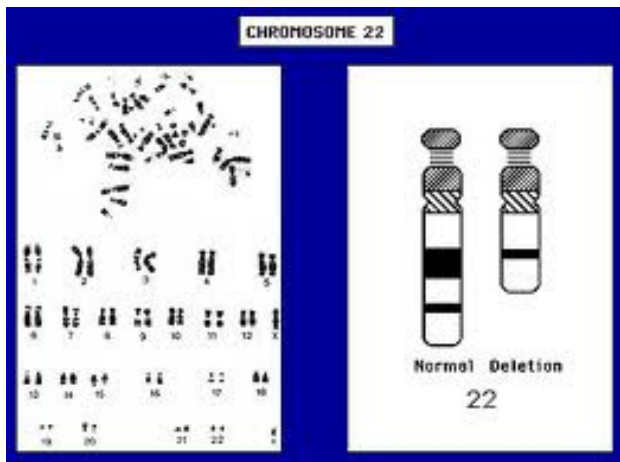
Aspecifieke
+negatieve
symptomen

Milde psychotische
symptomen

blips

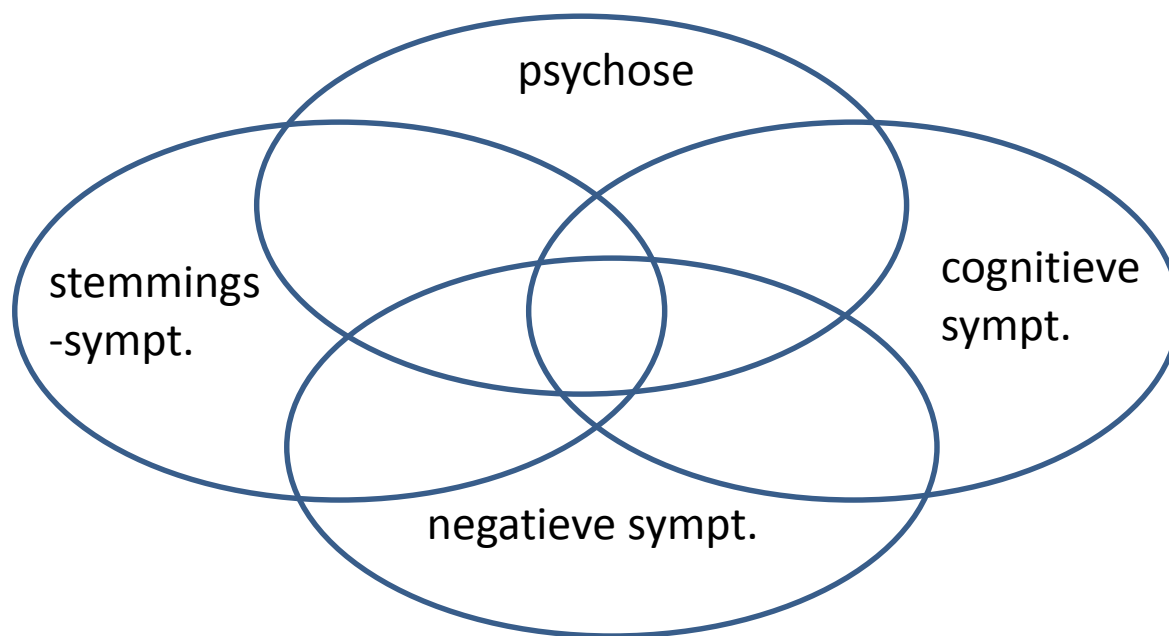
22q11DS groep

- Aangeboren genetische aandoening
- Chromosoom 22 mist een stukje
- Symptomen divers
- 25-30% psychose
- Genen: COMT en PRODH



Uitdaging 2

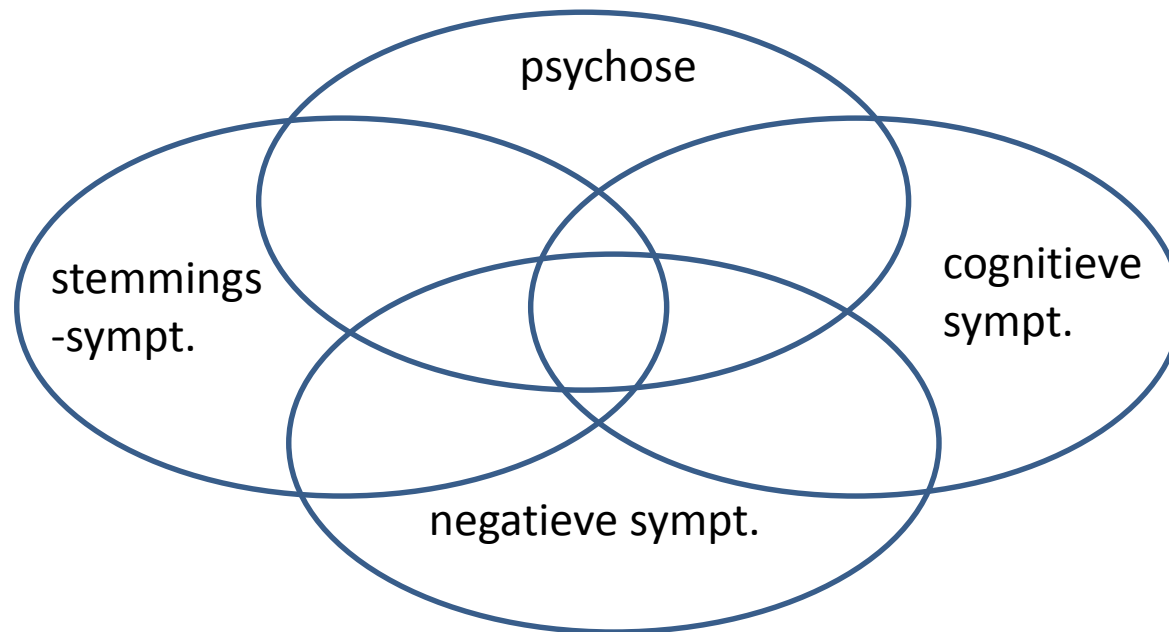
Grote verschillen tussen patiënten



Eén ziekte??

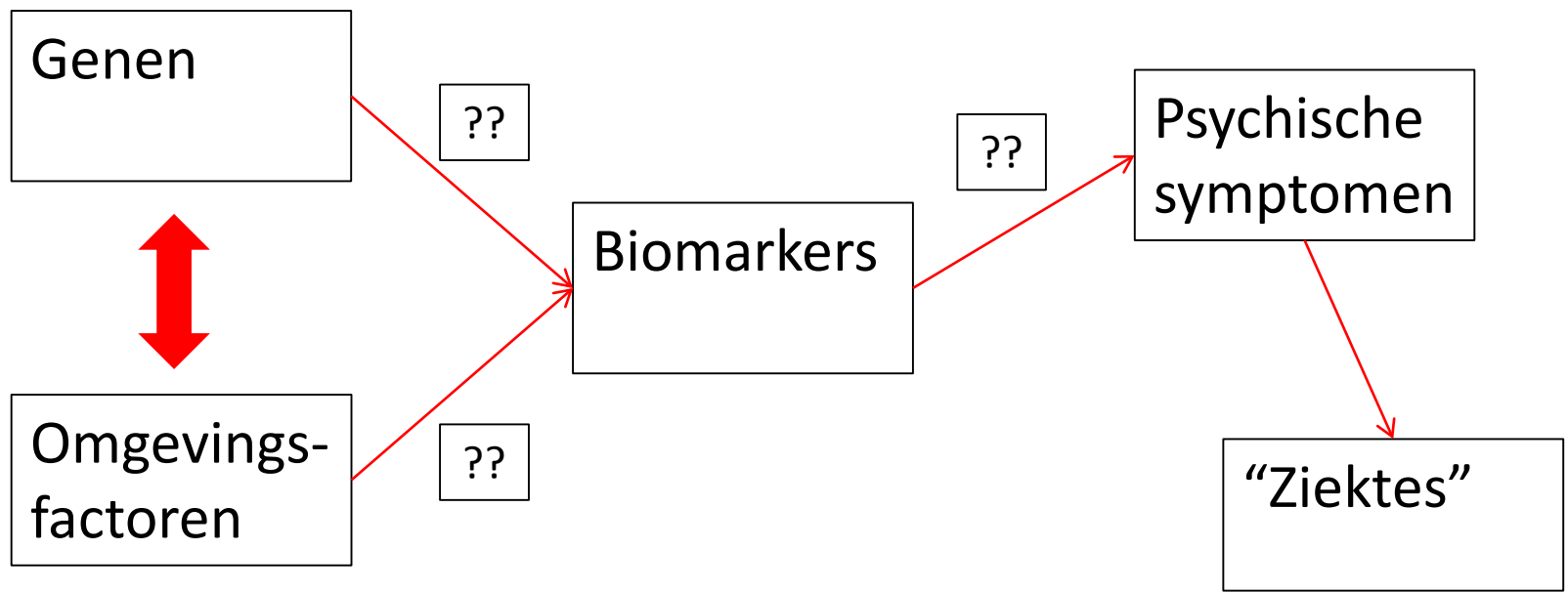
Mogelijke oplossing

Geen focus op diagnose...



maar op symptomen en biomarkers

Biomarkers in populaties
met een **genetisch** en **klinisch**
verhoogd risico
op **psychose**

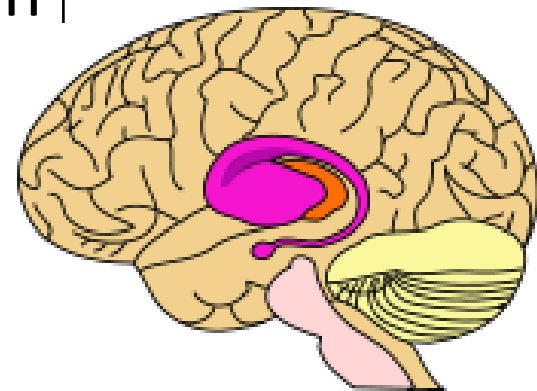


Onderzoek naar biomarkers

- Beeldvormend onderzoek (structureel, connectiviteit, functioneel)
- Neurotransmitters (brein, bloed, urine)
- Neurofysiologisch onderzoek
- Neuro-inflammatie markers
- Stress-gerelateerde biomarkers

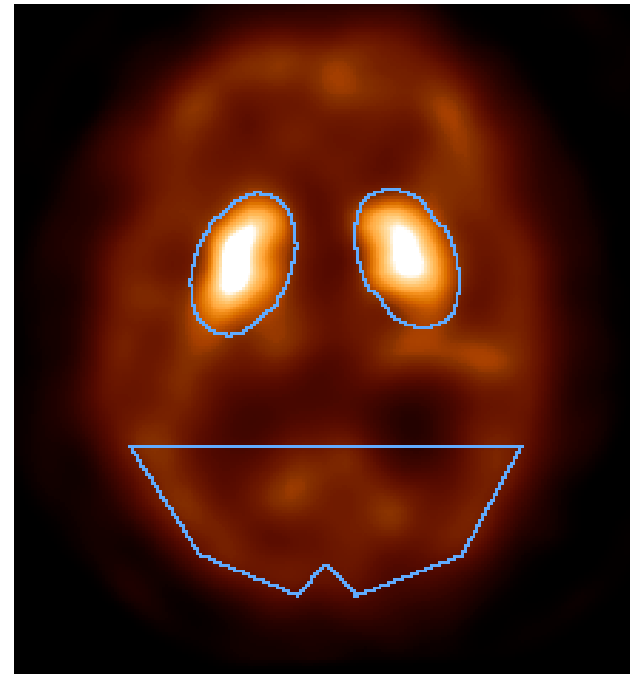
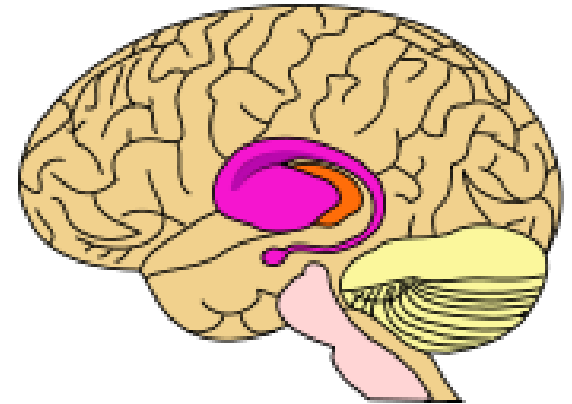
Dopamine bij psychose

- Rol dopamine in striatum
- Antipsychotica: $D_{2/3}$ receptor blockers
- Imaging studies:
 - Presynaptisch: verhoogde dopaminesynthese bij schizofrenie
 - Postsynaptisch: $D_{2/3}$ receptoren \uparrow



Biomarkers (1)

- Dopamine in het striatum



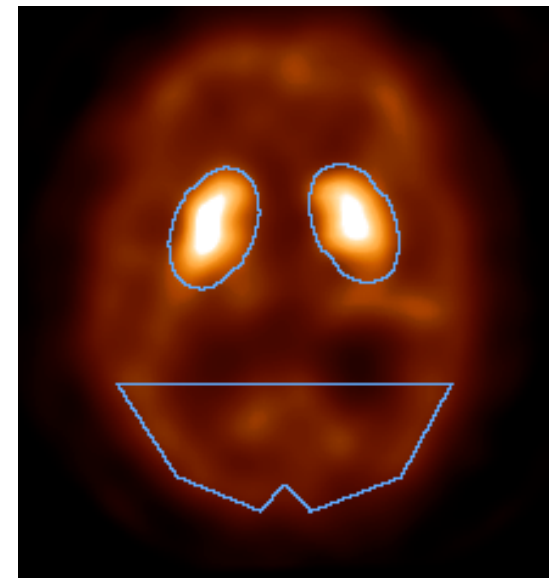
SPECT procedure (1)

- [^{123}I]IBZM bindt aan vrije striatale $\text{D}_{2/3}$ receptoren
- “Non-displaceable binding potential (BP_{ND})”
- Baseline scan



SPECT procedure (2)

- Depletiescan: remming dopamine-synthese met AMPT
- ΔBP_{ND} tussen baseline en depletiescan: bezetting van $D_{2/3}$ receptoren door endogeen dopamine



Biomarkers (2)

- Schrikreactie en prepuls inhibitie (PPI)

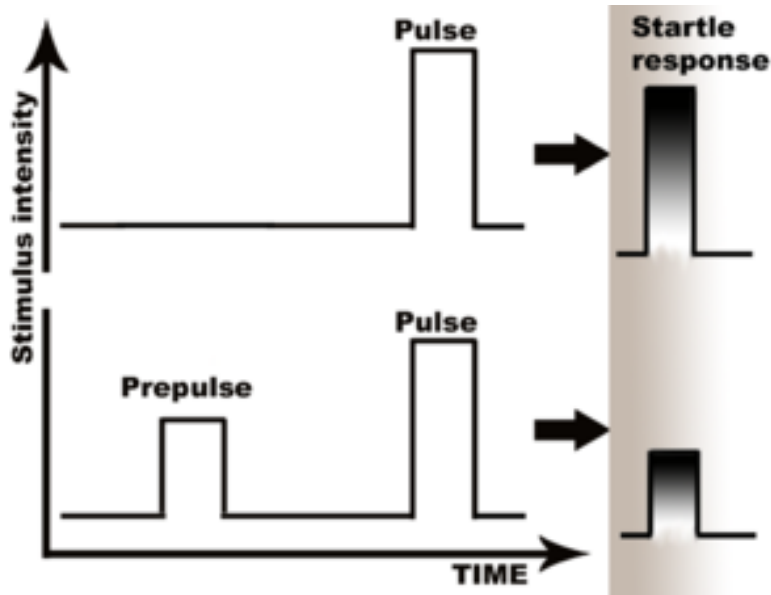
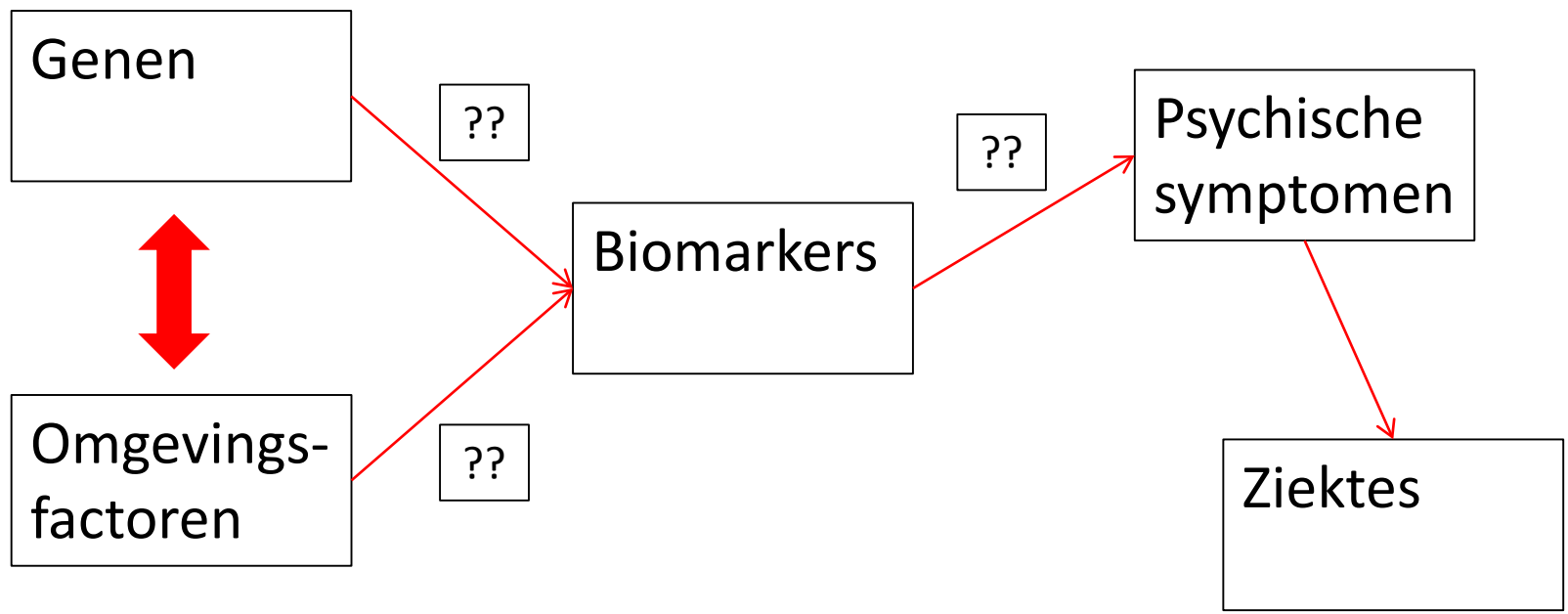
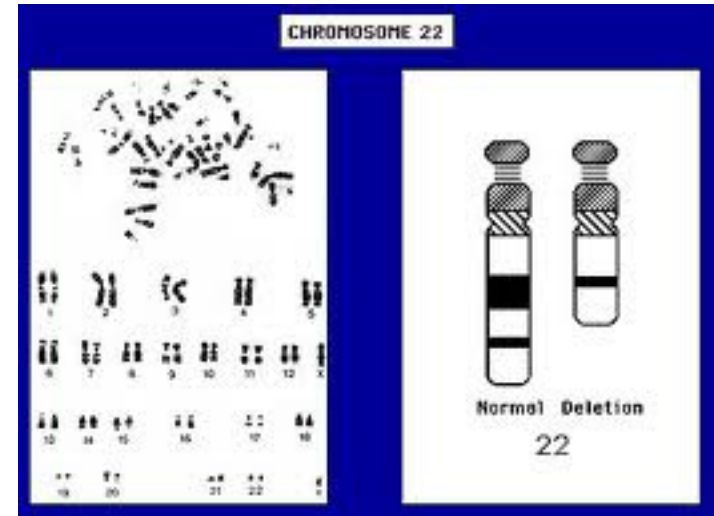


Illustration: Rob Syme: "Matt's PhD study"

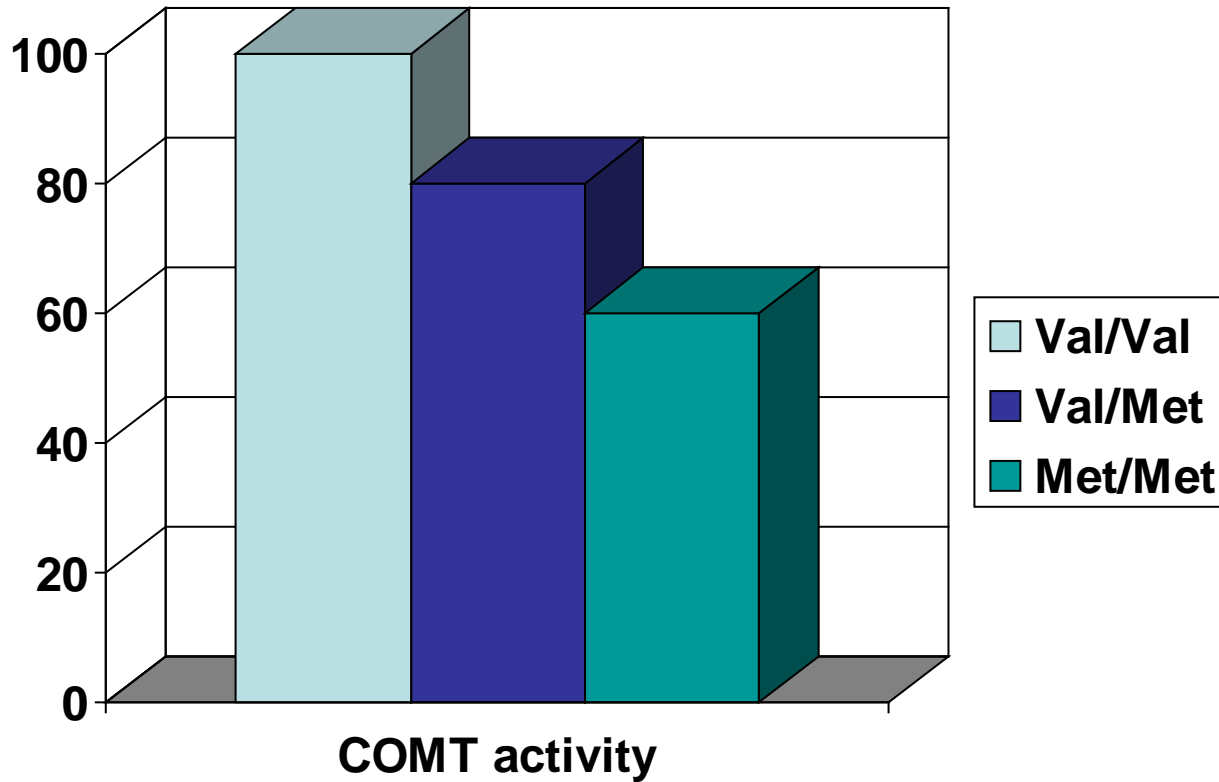


COMT gen

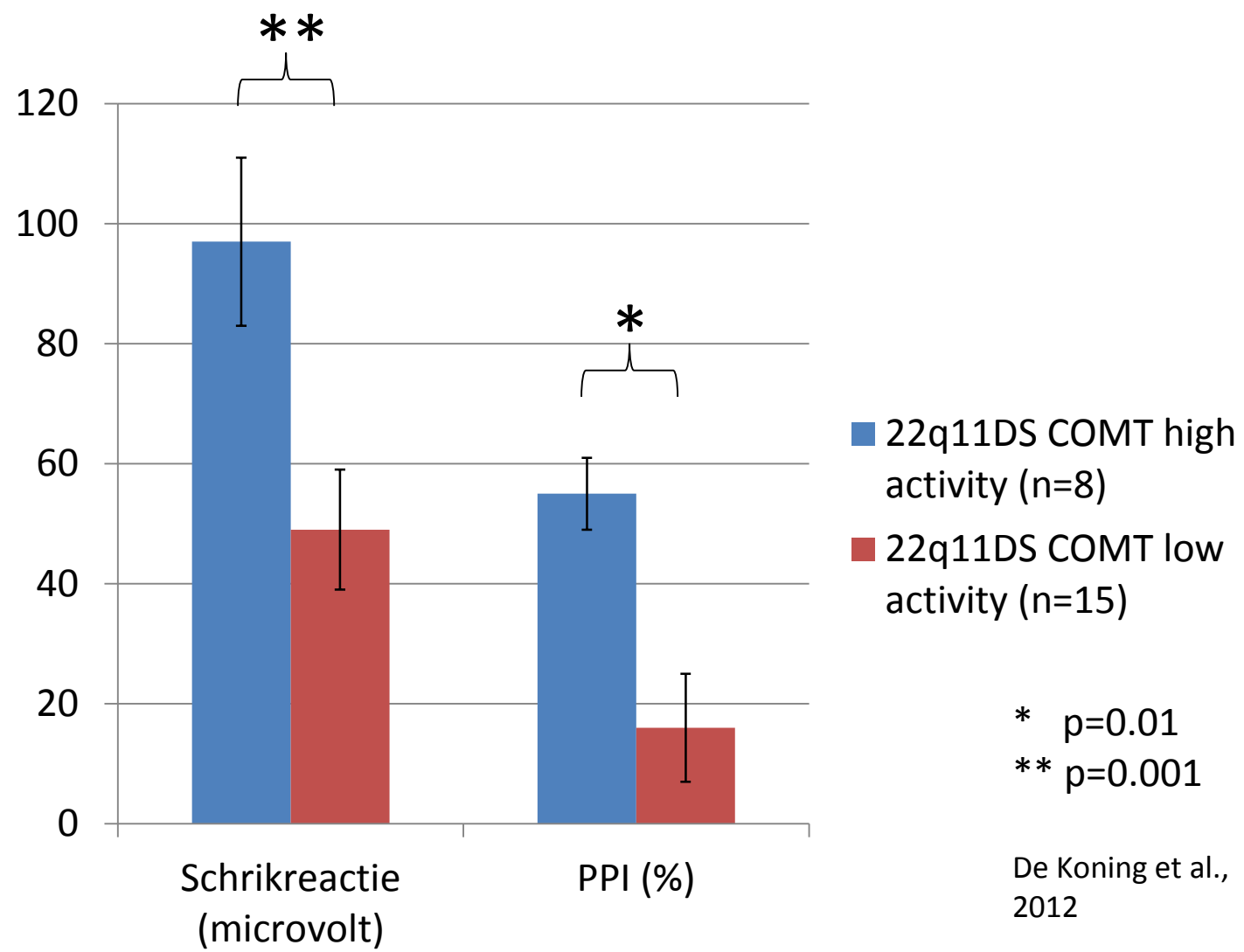


- COMT: afbraak dopamine
- 22q11DS → COMT ↓ → dopamine ↑
- 22q11DS 'low activity' COMT: dopamine ↑↑

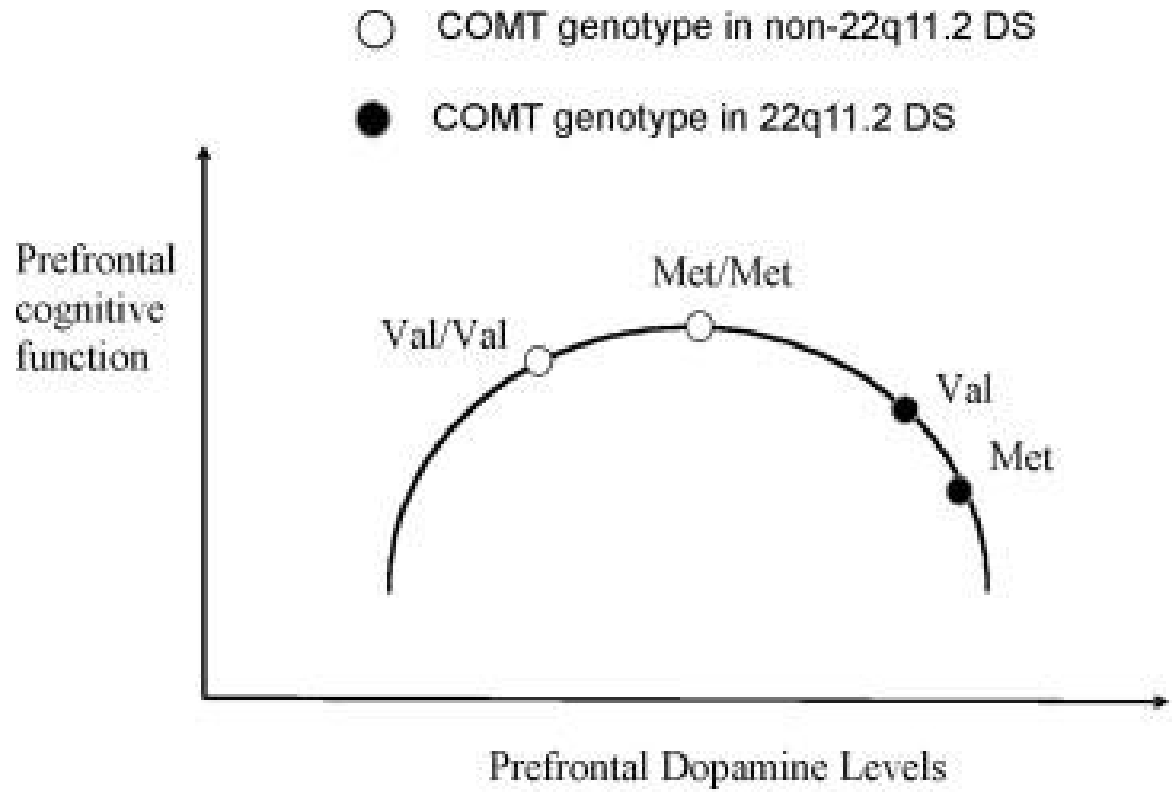
COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism



Resultaten 22q11DS groep

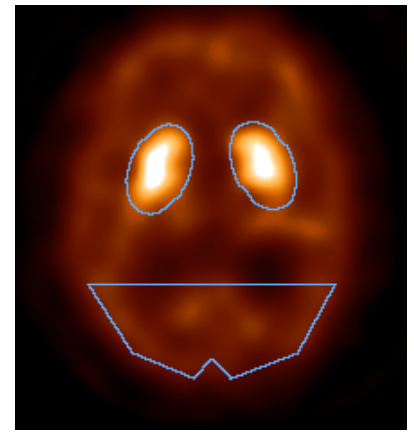
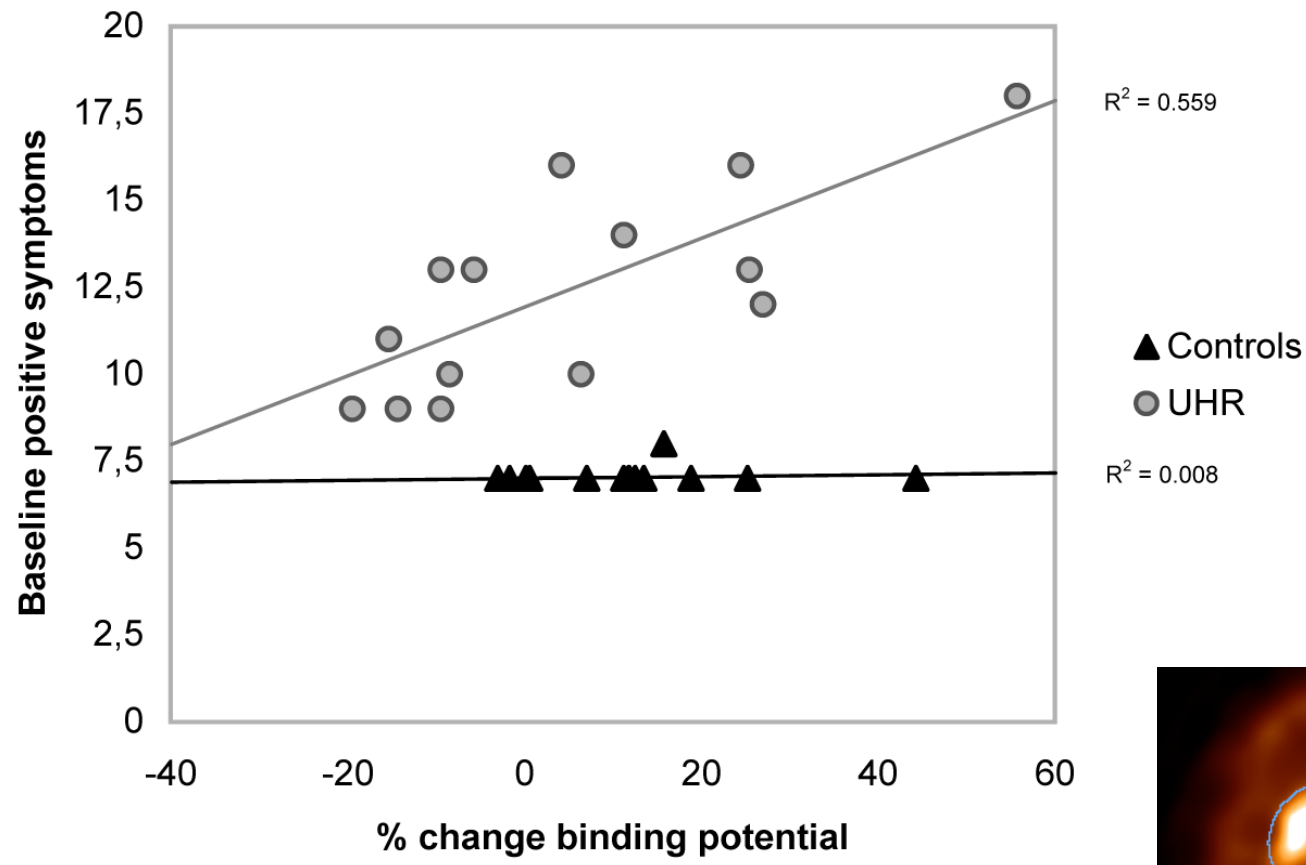


De Koning et al.,
2012



Goldman-Rakic et al., (2000)

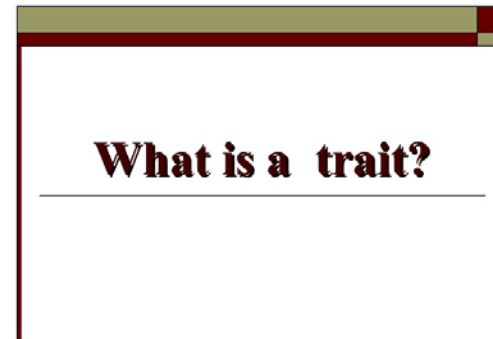
Resultaten UHR groep



Bloemen et al., 2013

Resultaten UHR groep

- UHR PPI < controles PPI
- PPI geen correlatie met ernst symptomen
- PPI geen correlatie met dopamine in het striatum



Voorspellen met biomarkers?

UHR-criteria + specifieke symptomen +
observaties: 80%

Ising et al., 2016

UHR-criteria + neurofysiologisch onderzoek +
premorbide functioneren: 80%

Nieman et al., 2014

Samenhang genen – biomarkers

+

Samenhang biomarkers – symptomen

+

Hoog-risico groepen

=

Unieke mogelijkheden voor onderzoek

Bedankt

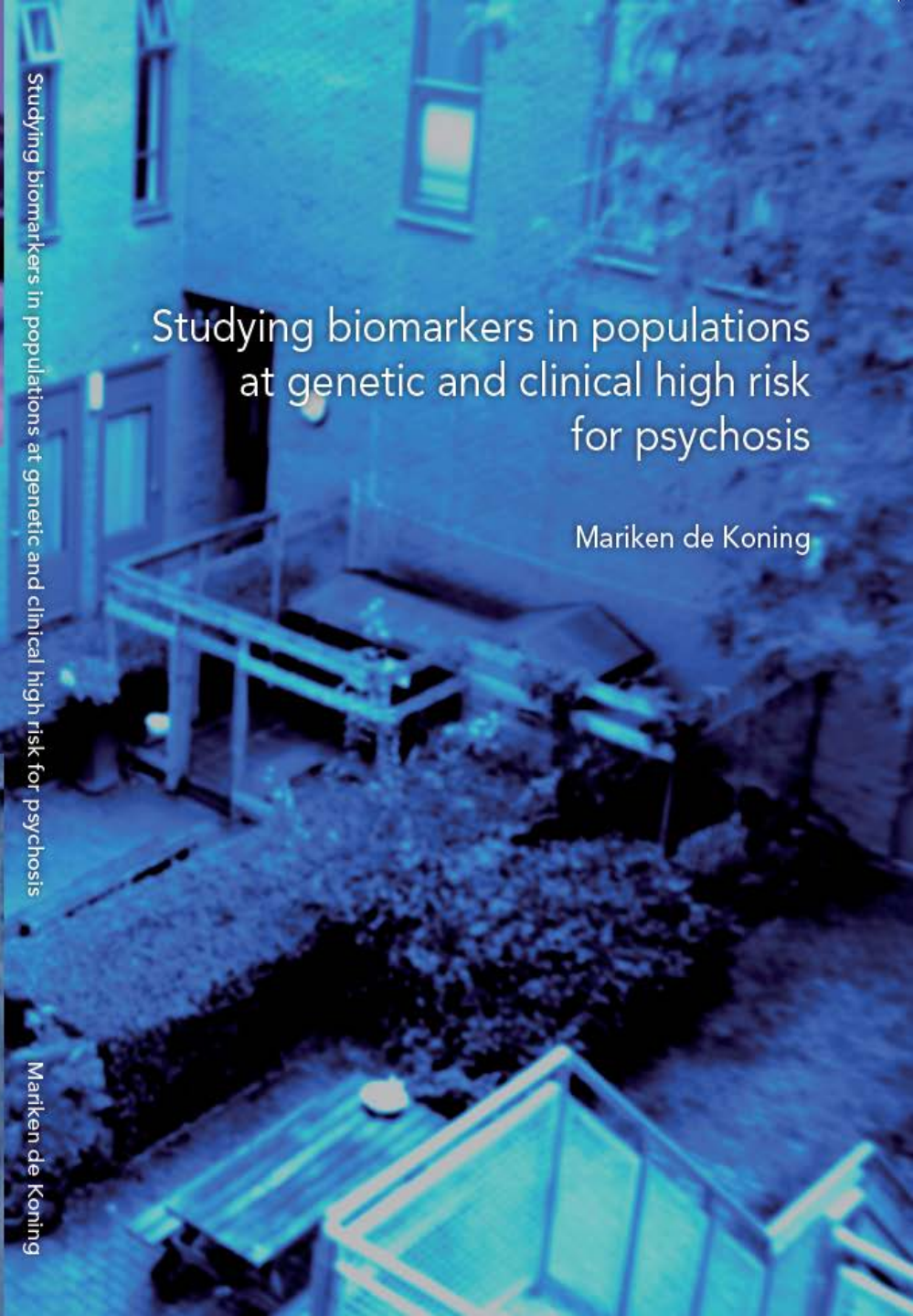
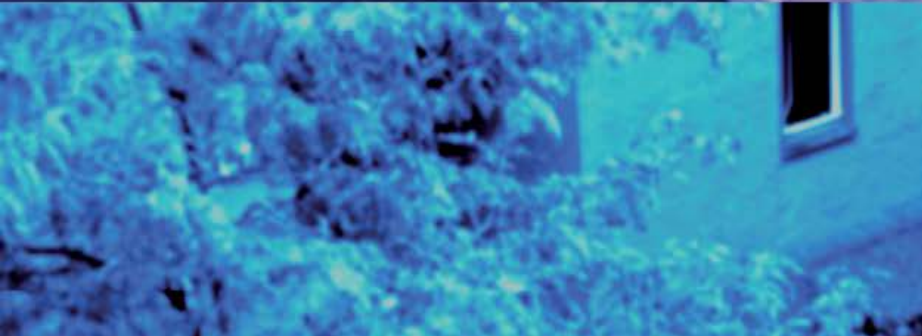
- Alle UHR-, 22q11DS- en controle- deelnemers
- Mijn collega's en promotoren: Oswald Bloemen, Erik Boot, Esther van Duin, Lieuwe de Haan, Don Linszen, Jan Booij, Thérèse van Amelsvoort, en vele anderen
- Dankuwel voor uw aandacht

Department of Psychiatry, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

Arkin Mental Health Care, Amsterdam, Netherlands

Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

Department of Psychiatry & Psychology, Maastricht University, Netherlands



Studying biomarkers in populations at genetic and clinical high risk for psychosis

Mariken de Koning

Studying biomarkers in populations at genetic and clinical high risk for psychosis

Mariken de Koning