



# Hersenenveranderingen bij psychose en het effect van antipsychotica

naam

Janssen Medical Affairs Psychiatrie, Nederland

Mario Mesa, *Social Fire*

*I.s.m. N.E.M. van Haren, A. Wunderink, M.C. Marcelis en P. Domen*



# Stellingen

1. Schizofrenie is een ontwikkelingsstoornis
2. Schizofrenie is een progressieve hersenziekte
3. Antipsychotica gebruik leidt tot volumeafname van de hersenen

## Casus 1

Linda (20 jaar, student) heeft onlangs voor de eerste keer een psychotische episode gehad. Ze is inmiddels redelijk opgeknapt en is veel gaan lezen op internet over schizofrenie.

Daar is zij een beetje bang van geworden. Ze dacht aanvankelijk dat ze een psychose had gekregen door de stressvolle gebeurtenissen in haar jeugd. In haar zoektocht op internet komt zij echter termen tegen als “neurale ontwikkelingsstoornis” en “progressieve hersenziekte”.

Linda vraagt zich af wat er precies aan de hand is met haar hersenen.

## Casus 2

Kees (34 jaar, werkloos) heeft al jaren last van waanideeën waarvoor hij al 3 maal gedwongen is opgenomen. Voor hem waren deze opnames een nare ervaring en hij wil dit nooit meer meemaken.

Kees woont op zichzelf en is nu al een hele tijd stabiel, mede dankzij de juiste antipsychotica. Hij kan voor zichzelf zorgen en is best tevreden met zijn leven.

Kees gebruikt al sinds zijn 20<sup>e</sup> antipsychotica. Hij heeft onlangs van iemand gehoord dat langdurig antipsychotica gebruik schadelijk kan zijn voor zijn hersenen. Hier is hij bezorgd over. Kan hij niet beter stoppen?

# Inhoud

- Veranderingen in het brein van mensen met psychose
- Mogelijke oorzaken van hersenverandering bij psychose
- Het effect van antipsychotica
- Discussie: implicaties voor de dagelijkse praktijk



witte stof

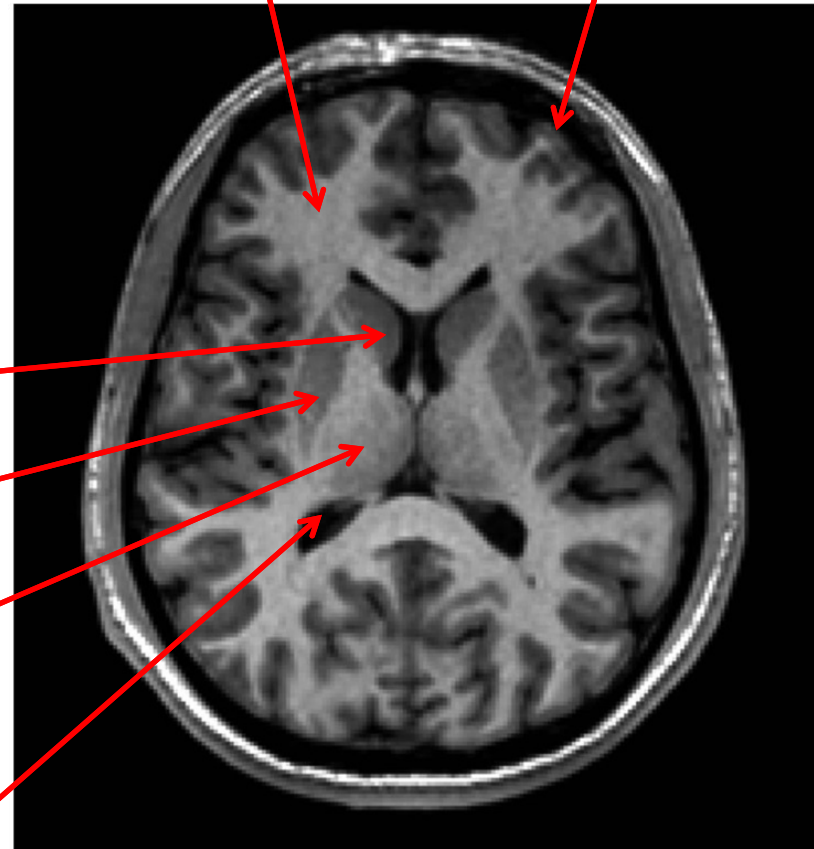
grijze stof

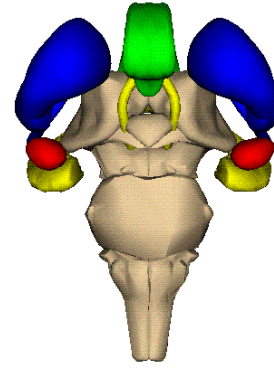
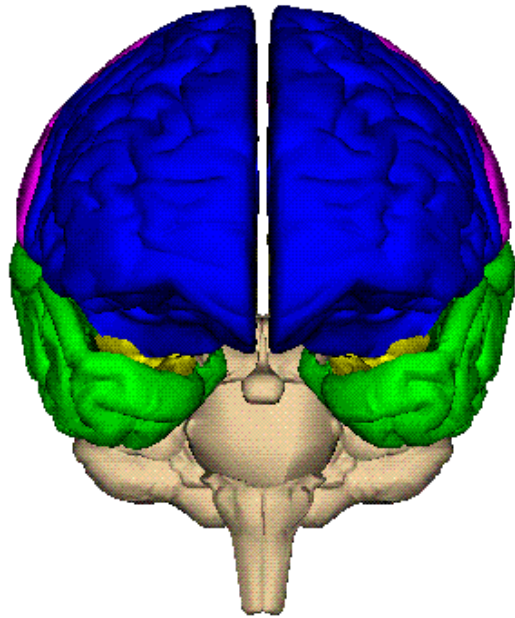
caudate nucleus

putamen

thalamus

ventrikels



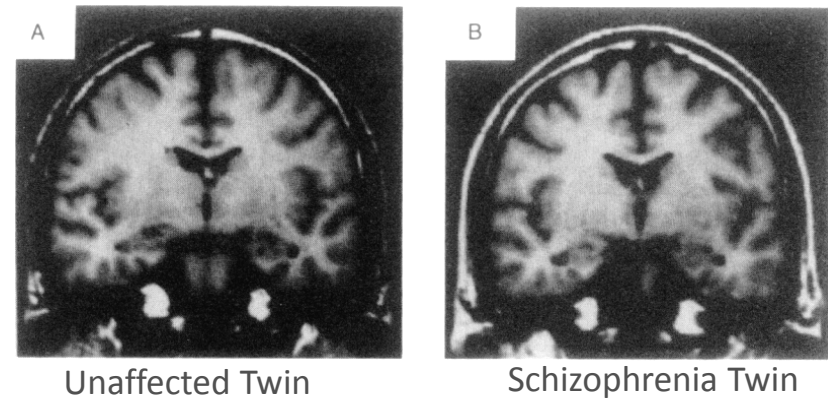
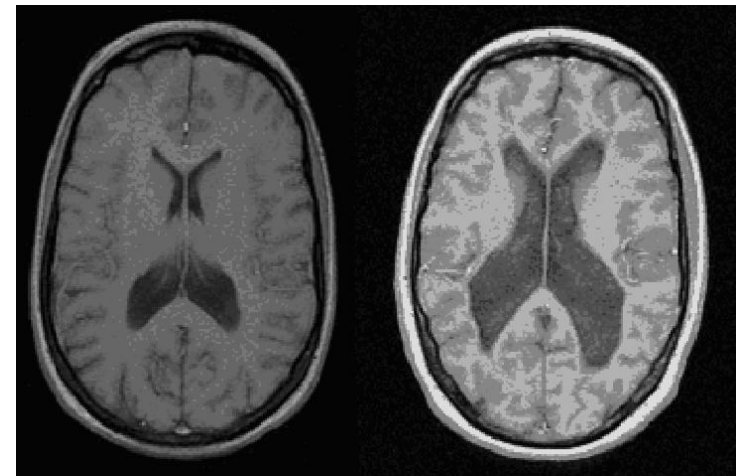
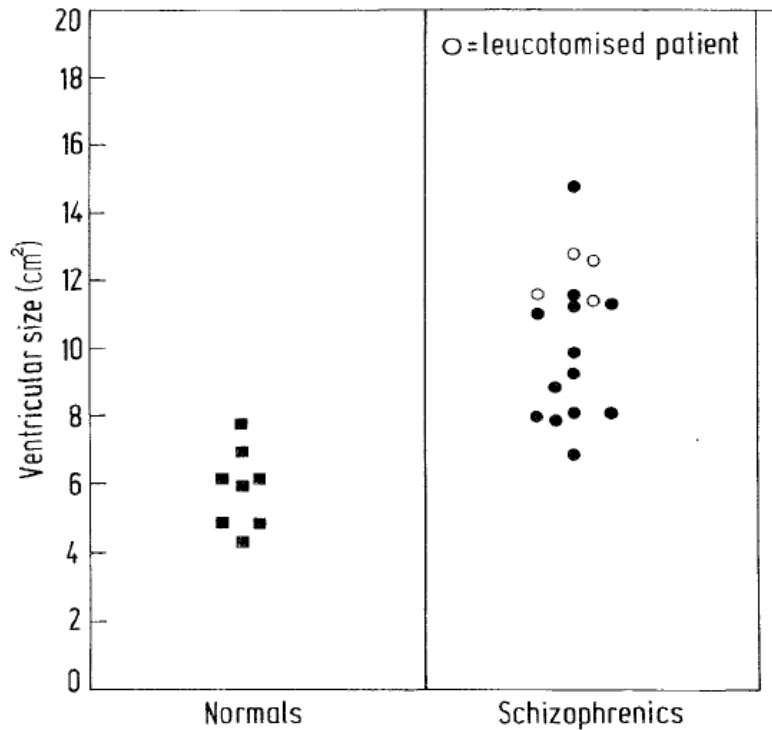


# Veranderingen in het brein van mensen met psychose



# Patiënten met schizofrenie hebben kleinere hersenvolumes

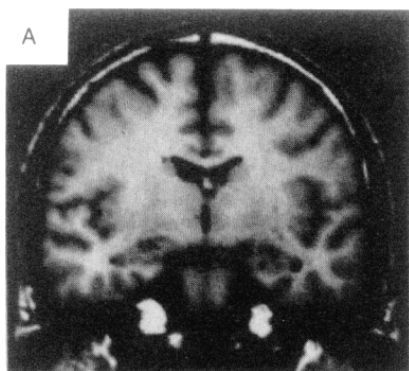
MR beelden van monozygote tweeling studies



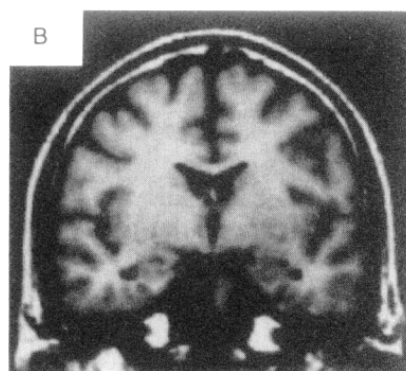
Johnstone et al. Lancet 1976; 2:924-926; Reveley AM et al. Lancet 1982; 1:540-541; Suddath et al., New Eng J Med 1990; 322:789-794

# Wanneer begint de verandering?

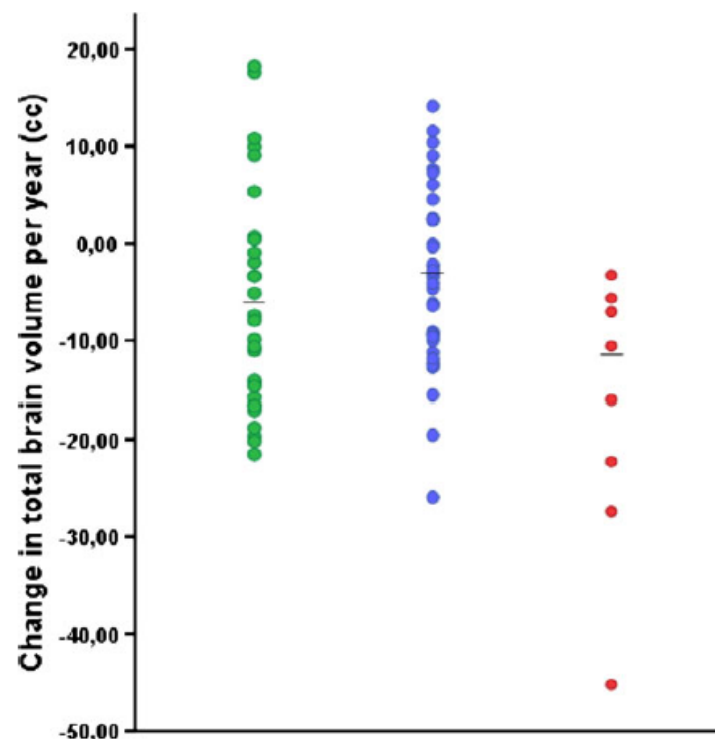
MR beelden van monozygote tweeling studie



Unaffected Twin

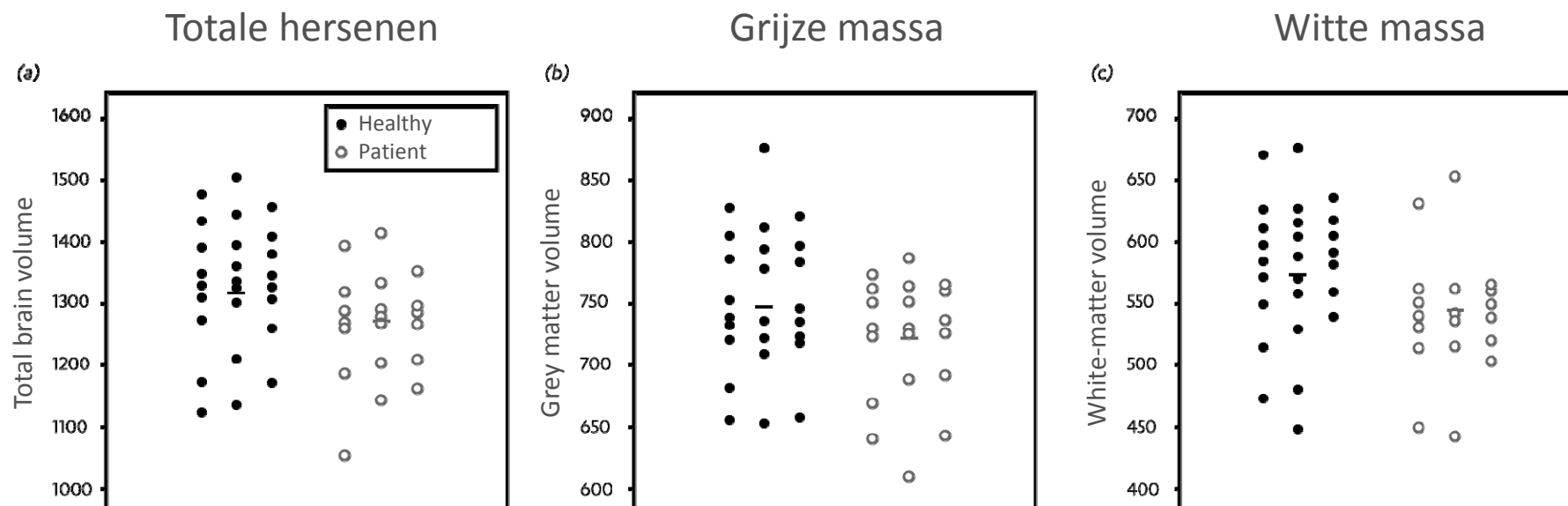


Schizophrenia Twin



- Controls (n = 30)
- Ultra-high risk individuals without psychosis (n = 35)
- Ultra-high risk individuals with psychosis (n = 8)

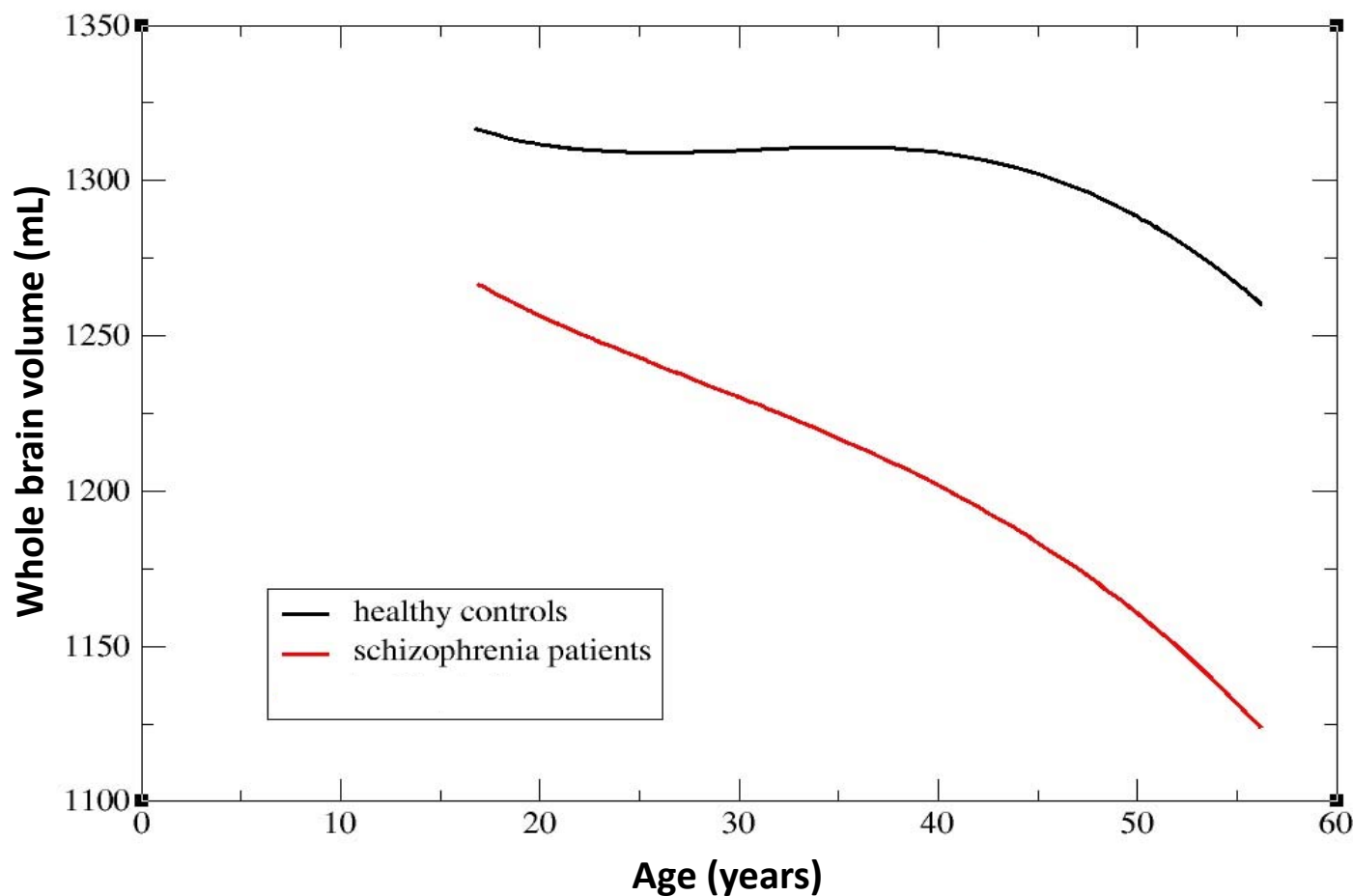
# Wanneer begint de verandering?



*20 medicatie-naïeve patiënten met eerste-episode schizofrenie en 26 gematchte gezonde controles*

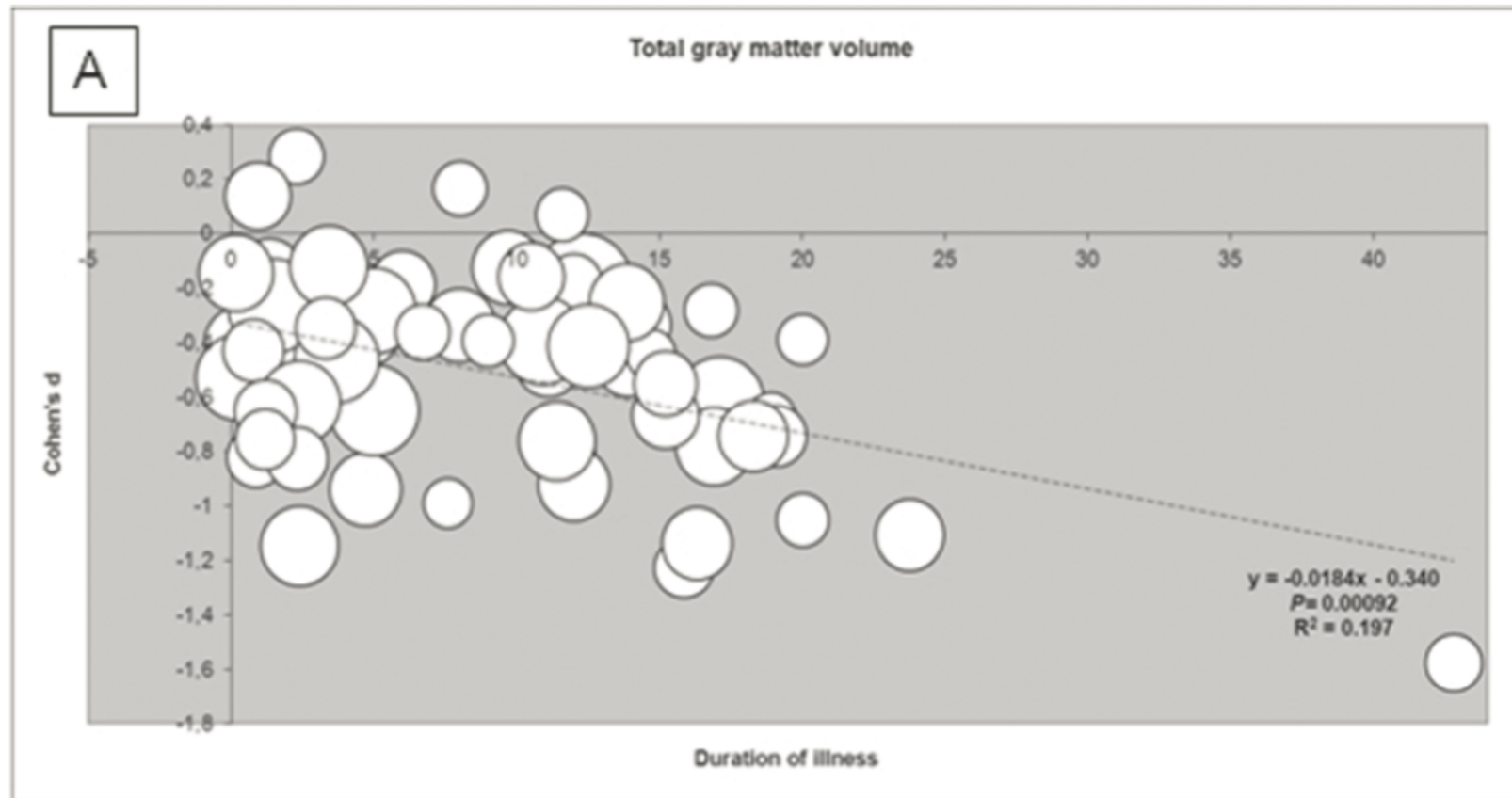
Een kleiner volume van totaal hersenen, grijze en witte massa wordt reeds waargenomen bij eerste-episode patiënten die nog geen behandeling kregen

# Volumeveranderingen vd grijze stof over tijd



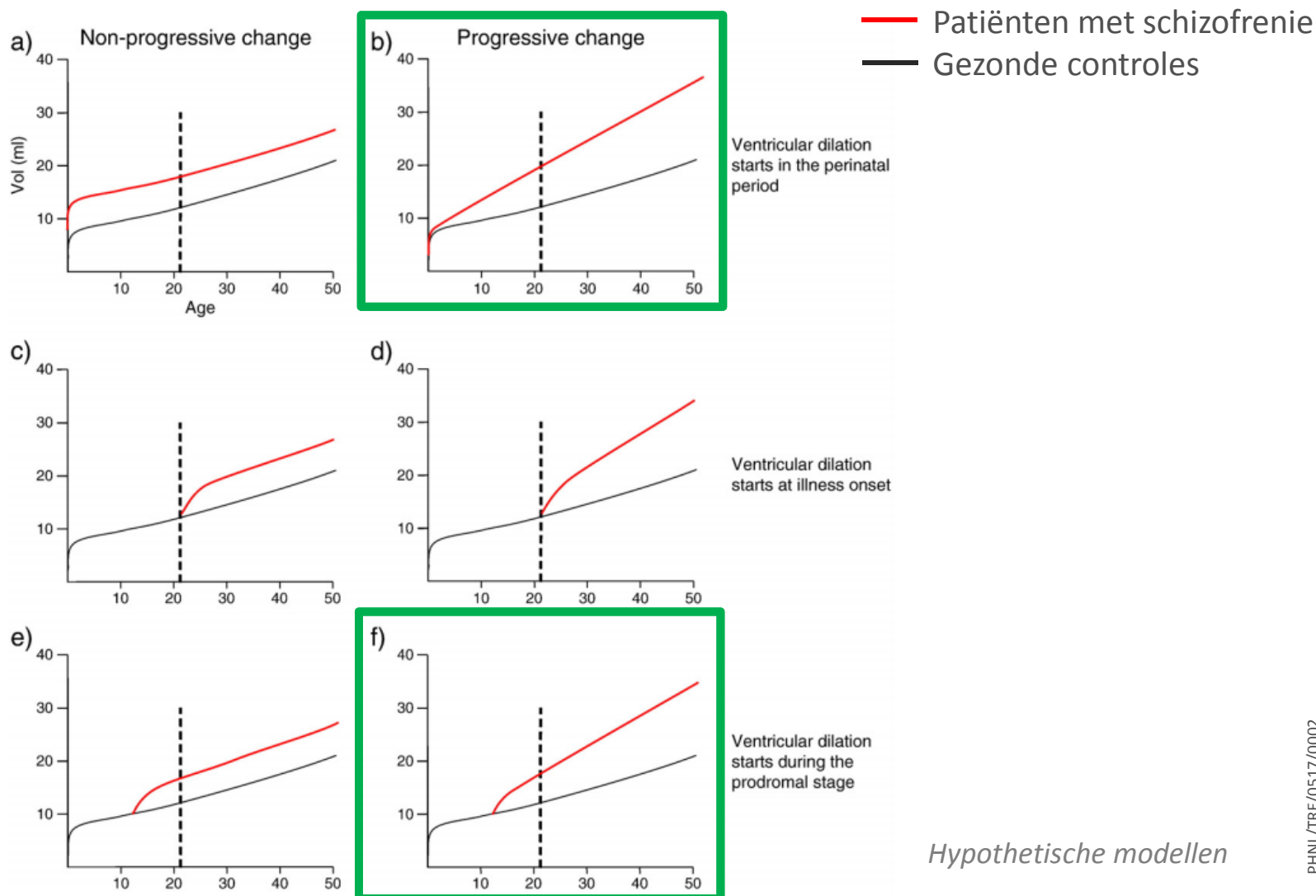
Model gebaseerd op longitudinale scans van meer dan 2000 individuen

# Volumeveranderingen vd grijze stof over tijd



Each circle represents a study sample. The circle size corresponds to relative weight assigned to the individual study. Excluding the study with the largest illness duration (panel A) did not reverse statistical significance.

# Volumeveranderingen vd ventrikel over tijd



Hypothetische modellen

PHNL/TRE/0517/0002

# Volumeveranderingen vd grijze stof over tijd: progressief?

- Herstel van schizofrenie is mogelijk bij sommige patiënten
- Mogelijk is niet de ziekte schizofrenie verantwoordelijk voor achteruitgang van het brein en de cognitieve functies, maar andere factoren zoals antipsychotica, cannabis, alcohol, roken, obesitas, diabetes, stress, etc.

“Schizofrenie is geen progressieve ziekte, maar een ziekte waarvan mensen kunnen herstellen.”

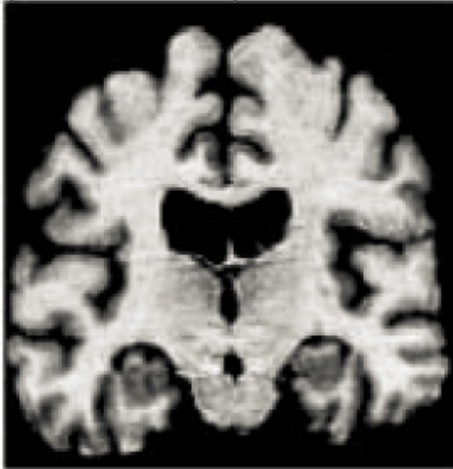
“Schizofrenie bestaat niet”

(Jim van Os)

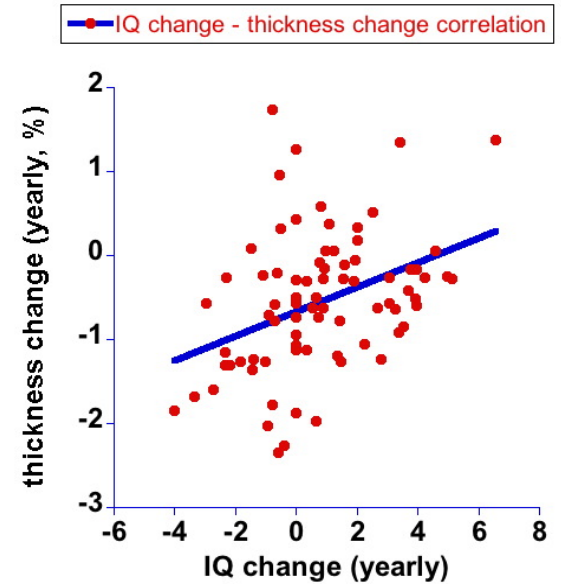
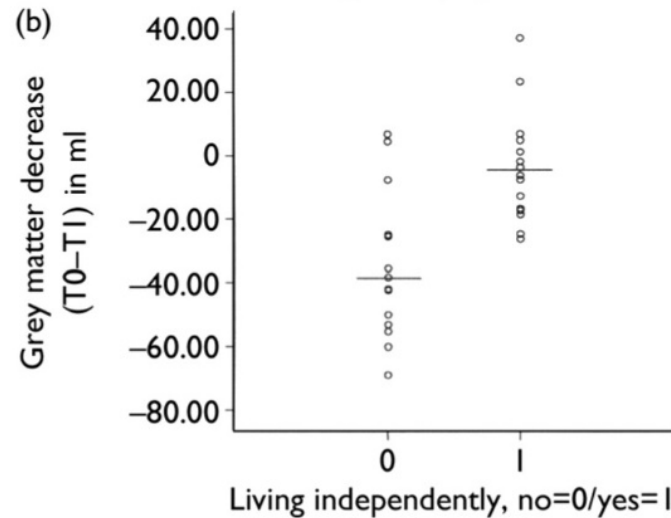
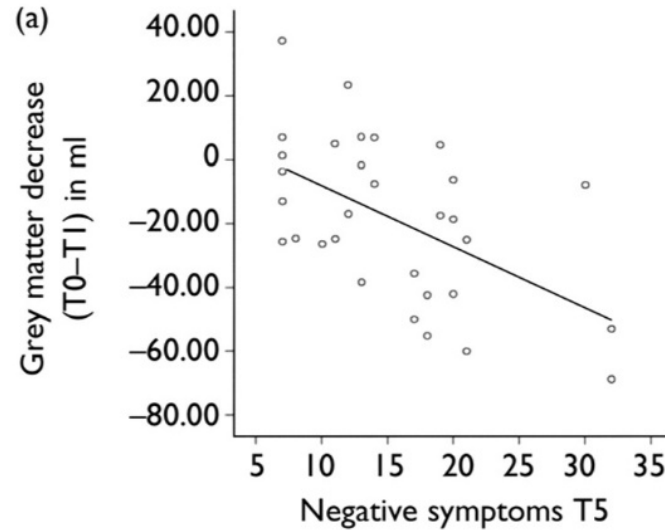
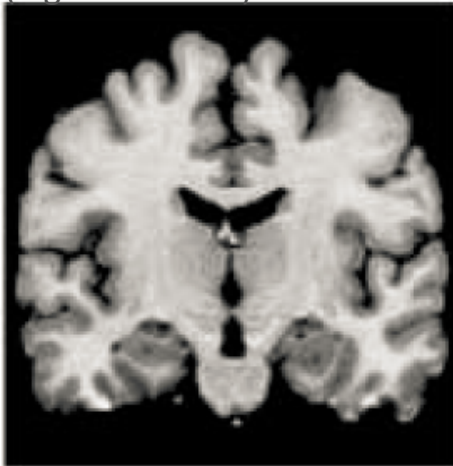


# Wat merkt de patiënt er van?

Patient with poor functioning  
(low GAF score)



Patient with good functioning  
(high GAF score)



84 schizofrenie patiënten ↑

Grijze stof verandering 1e jaar na diagnose vs functionele uitkomst na 5 jaar;

31 patiënten; 1<sup>e</sup> episode schizofrenie ←

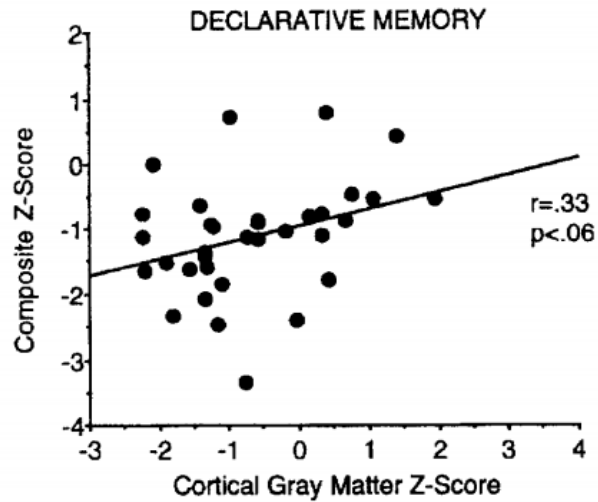
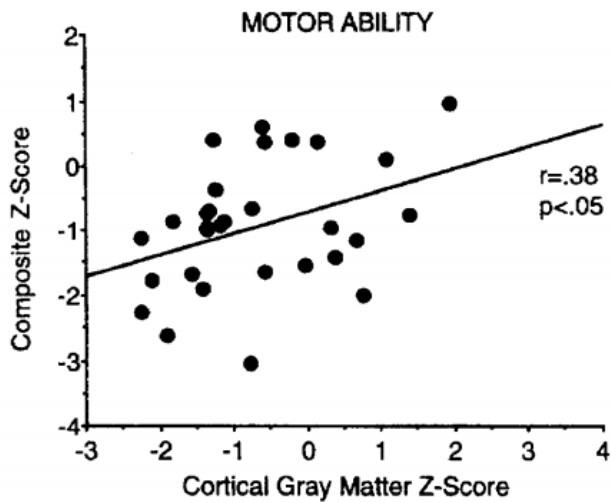
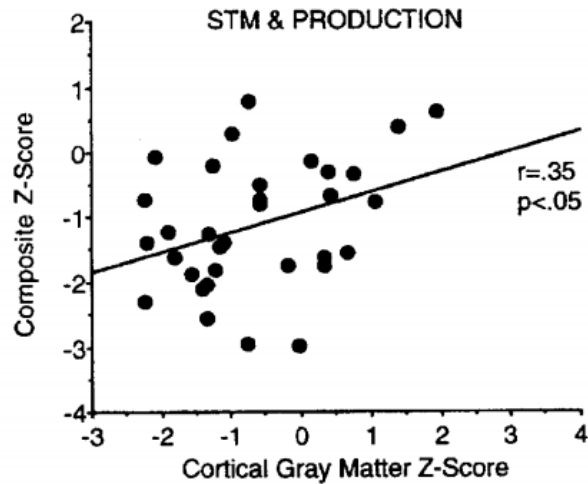
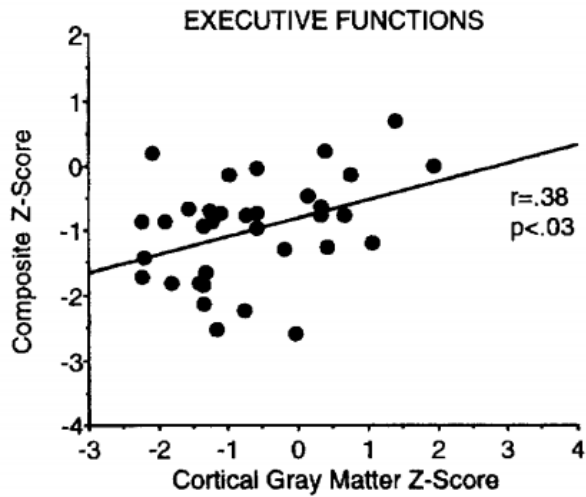
PHNL/TRE/0517/0002

Staal et al. , Am J Psychiatry 2001; 158 : 1140-1142

Cahn et al. Br J Psych 2006; 189 : 381-382; Kubota et al. JAMS Psych 2015; 72: 803-12

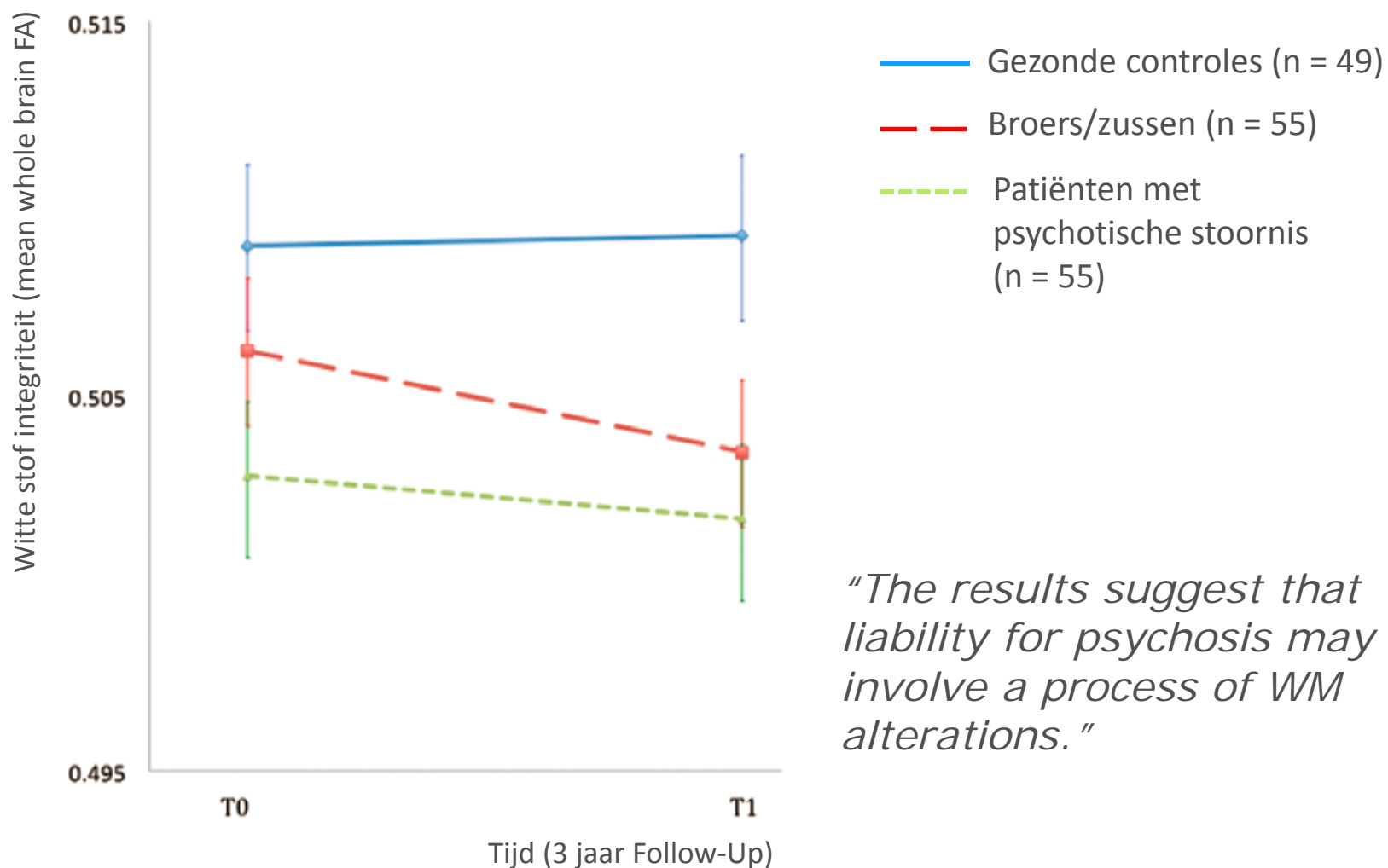


# Wat merkt de patiënt er van?



34 schizofrenie patiënten

## Veranderingen in de witte stof

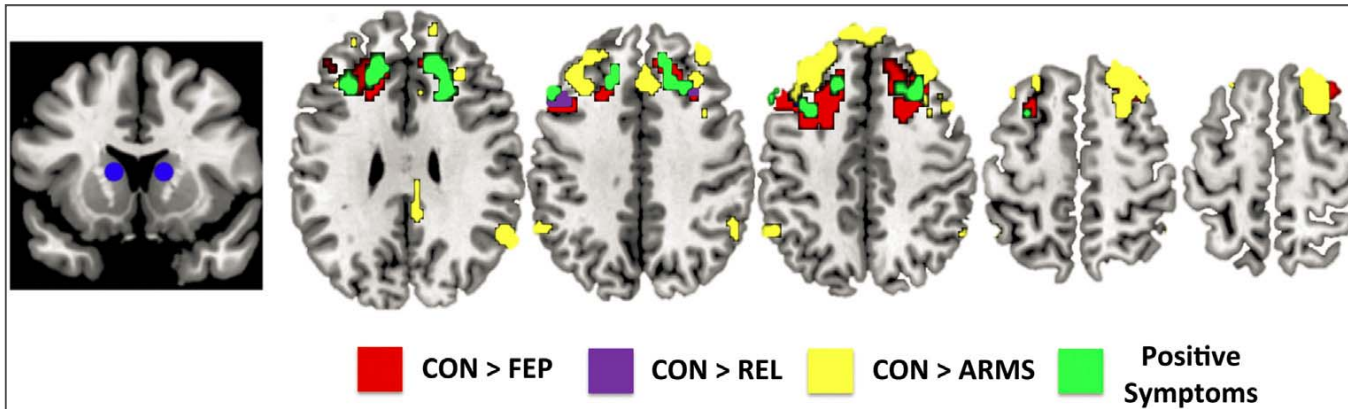


*"The results suggest that liability for psychosis may involve a process of WM alterations."*

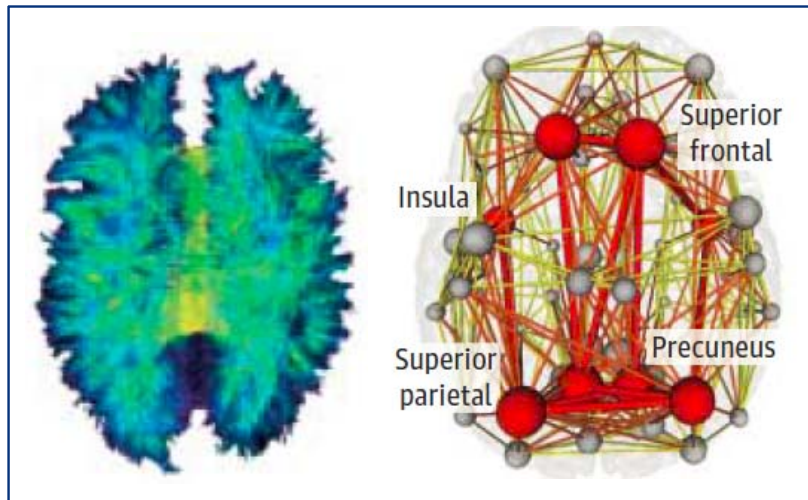
PHNL/TRE/0517/0002

# Andere veranderingen in het brein

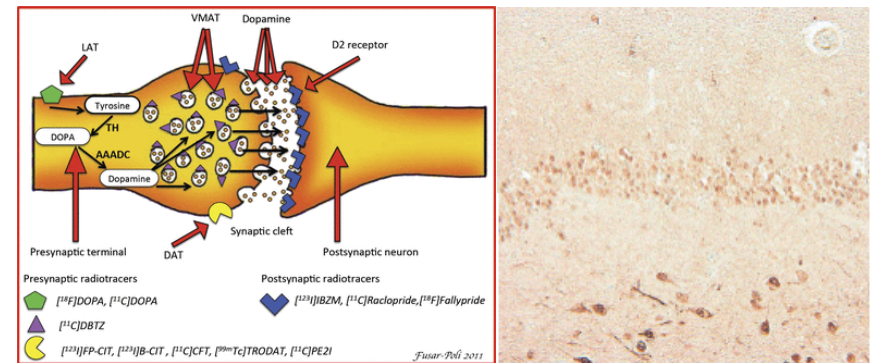
## Veranderingen in functionele connectiviteit



## Veranderingen in structurele connectiviteit



## veranderingen in de dichtheid van receptoren



PHNL/TRE/0517/0002

Dandash et al. Schiz Res 2016. in press; Van den Heuvel JAMA Psych 2013; 70: 783-792;  
 Howes & Kapur Schiz Bull 2009; 35: 549-562;  
 Kahn et al. Nat Rev Dis Primers 2015 [Epub ahead of print]; Fusar-Poli Schiz Bull 2013; 39:22-32

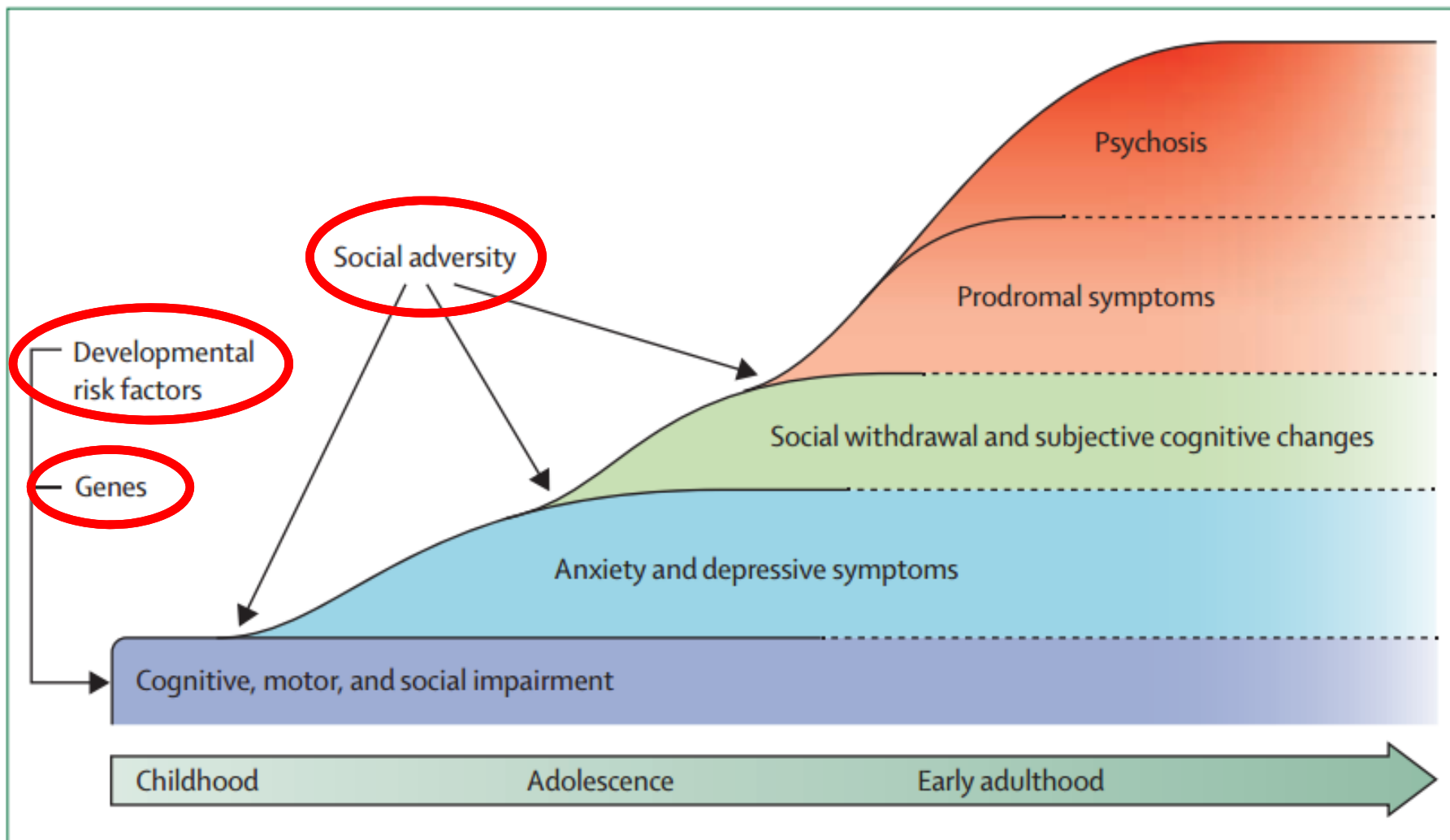
# Conclusie

## Veranderingen in het brein bij mensen met psychose

- zijn al aanwezig voor aanvang van de eerste psychose
- lijkt bij een deel van de patiënten progressief m.b.t. de grijze stof, maar het is onduidelijk of dat komt door de ziekte of door andere factoren
- lijkt ook aanwezig in de witte stof (>disconnectie)
- gaat vaak samen met functionele en cognitieve achteruitgang
- is niet alleen te zien aan hersenvolume, maar ook aan connectiviteit en receptor dichtheid

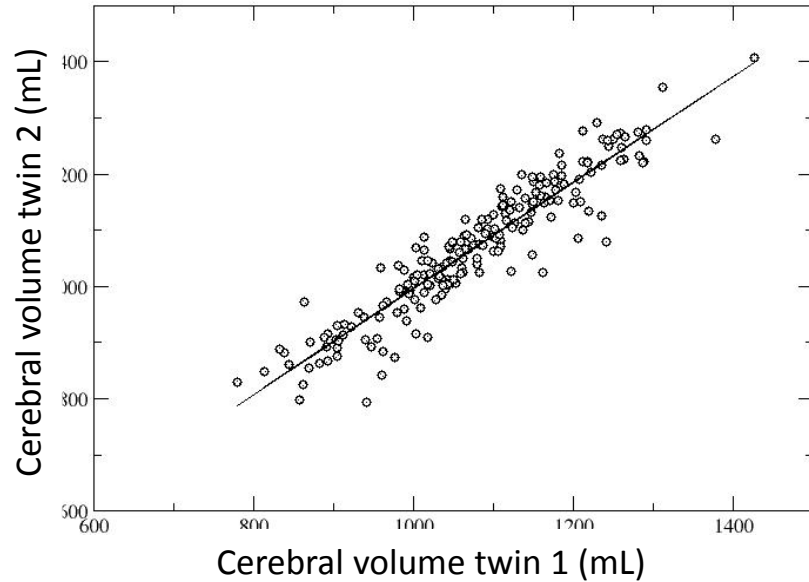
# Mogelijke oorzaken van hersenververanderingen bij psychose

# Een verstoorde neurale ontwikkeling?

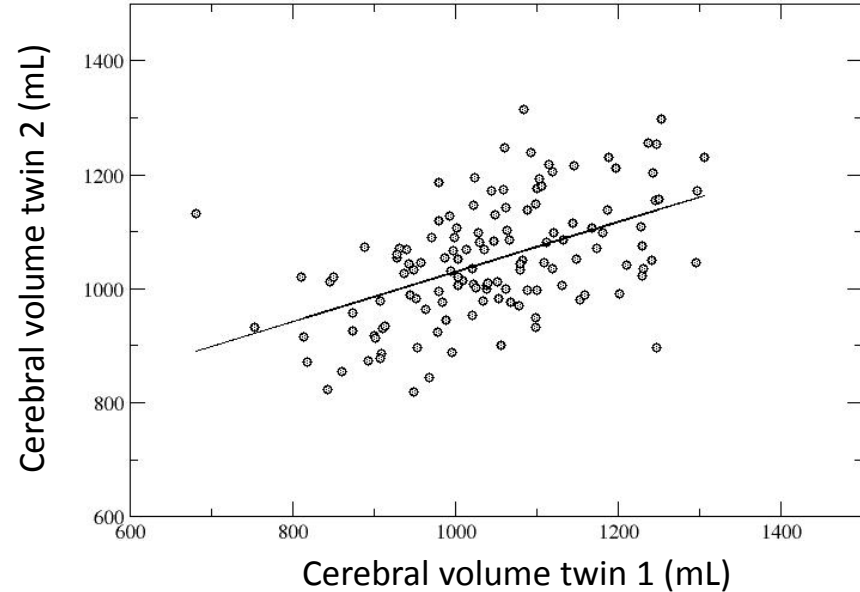


# Genetische aanleg

**Monozygoot**



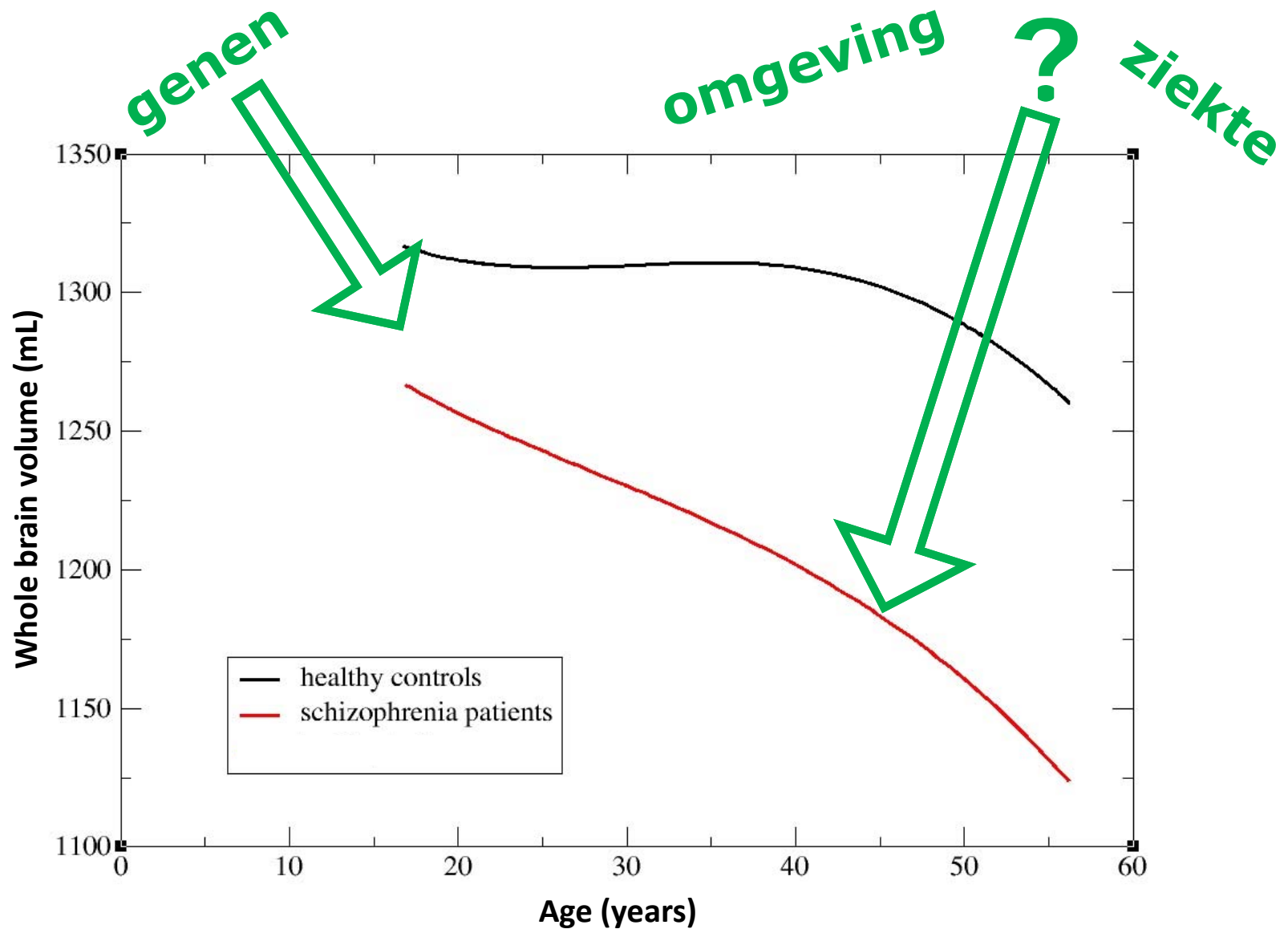
**Dizygoot**



	$r_{ph}$ N (95% CI)	Proportion due to genetic effect
Cerebrum	-0.22 [-0.30/-0.14]	77%
White matter	-0.17 [-0.25/-0.09]	94%
Third ventricle	.18 [.08/.28]	83%

*fenotipische correlaties tussen schizofrenie en kleinere hersenvolumes (n = 684); r<sub>ph</sub> = total phenotypic correlation*

PHNL/TRE/0517/0002

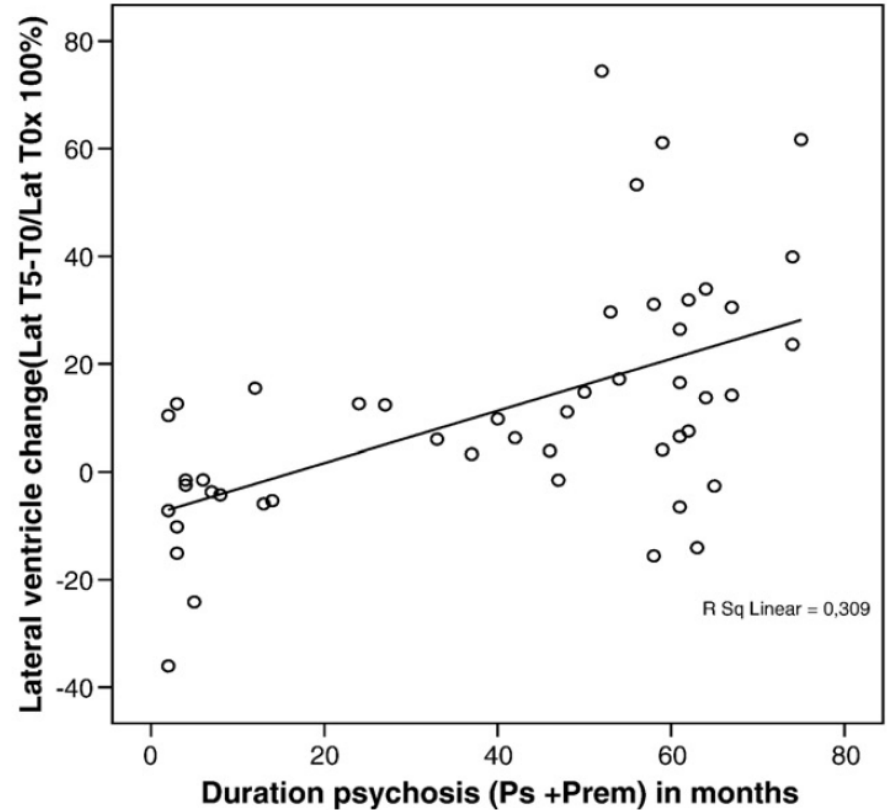
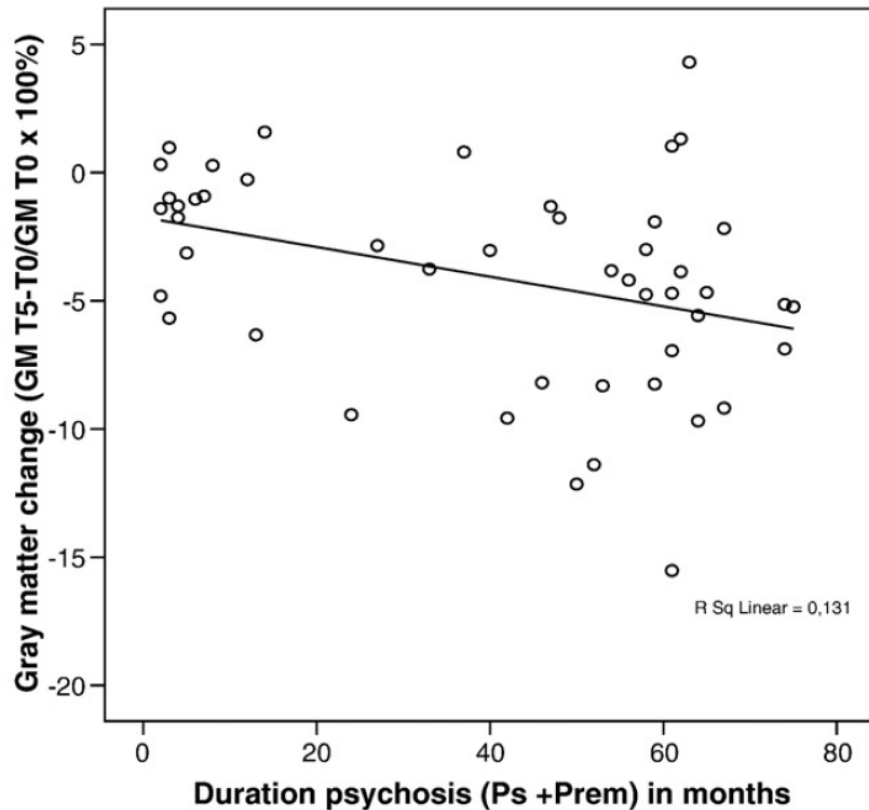


Model gebaseerd op longitudinale scans van meer dan 2000 individuen

PHNL/TRE/0517/0002



# Is psychosis neurotoxic?



126 patiënten met 1<sup>e</sup> episode schizofrenie

*“These findings strongly suggest that psychosis contributes to brain volume reductions found in schizophrenia.”*

# Is psychose neurotoxisch?

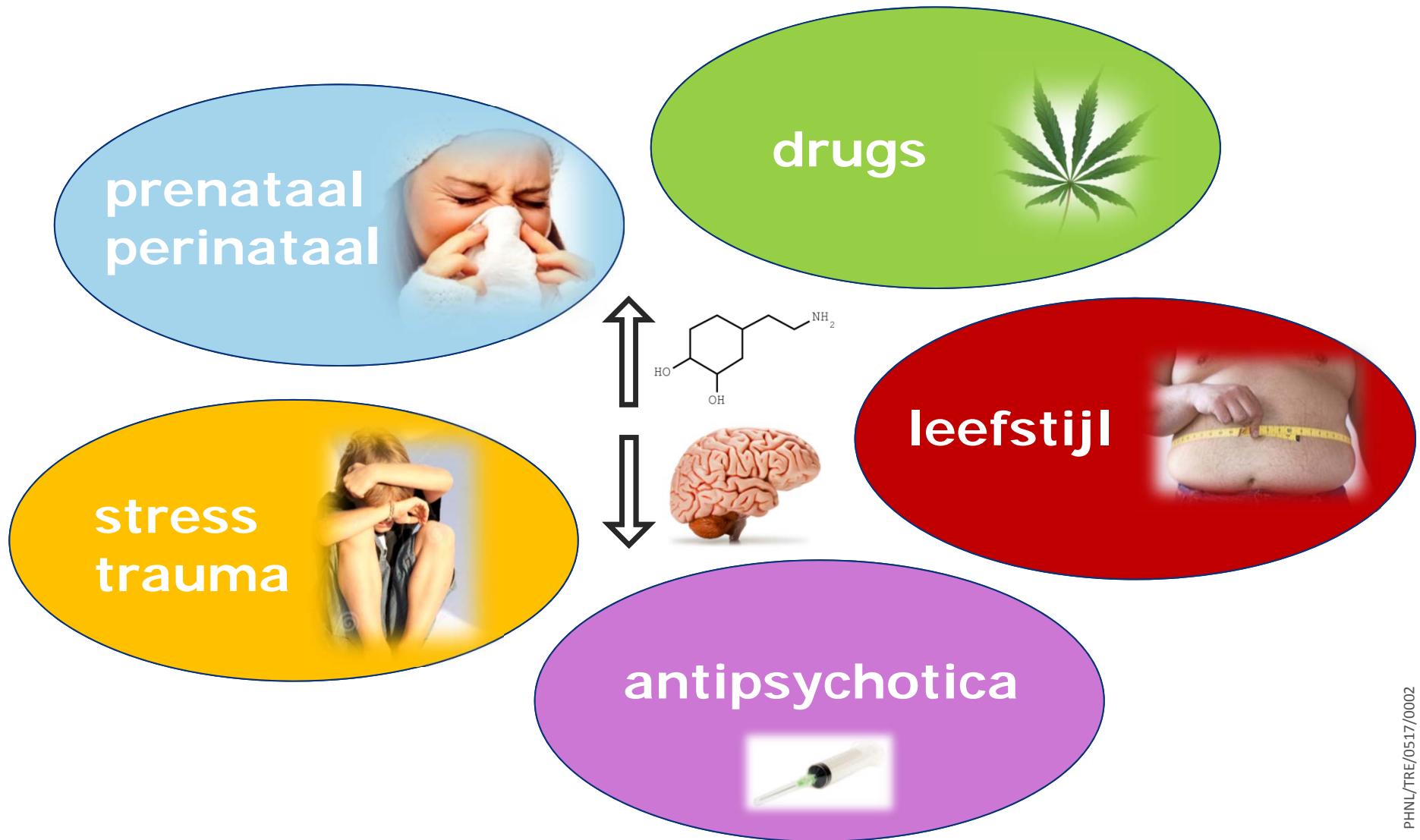
Volume hersengebied	Herval duur		Herval aantal		Antipsychotica dosis-jaren	
	$\beta_2^a$	p	$\beta_2^a$	p	$\beta_2^b$	p
Total cerebraal	<b>-1,55</b>	0,01	-0,44	NS	<b>-0,56</b>	0,01
Total frontale lobe	<b>-0,99</b>	<b>0,004</b>	-0,28	NS	<b>-0,28</b>	0,02
Frontale lobe witte stof	<b>-0,48</b>	0,04	-0,18	NS	-0,20	NS
Total temporale lobe	-0,14	NS	0,01	NS	<b>-0,12</b>	0,03
Temporale lobe witte stof	<b>-0,17</b>	0,03	0,00	NS	-0,02	NS

N=202 schizophrenia patients, 7 years; a : tissue loss in cc/year; b : tissue loss in cc/4 dose-years

*“Extended periods of relapse may have a negative effect on brain integrity in schizophrenia”*

PHNL/TRE/0517/0002

# Impact van omgevingsfactoren




# Conclusie

Vele mogelijke oorzaken van hersenveranderingen bij psychose

- Tijdens vroege ontwikkeling:
  - M.n. genetisch
  - Omgeving (prenataal/perinataal)
- Latere fase:
  - Ziektegerelateerd (psychose)
  - Omgeving (sociale tegenspoed, stress, drugs, leefstijl, antipsychotica)

*grootste impact*



# Het effect van antipsychotica

# Volume-afname en het effect van antipsychotica

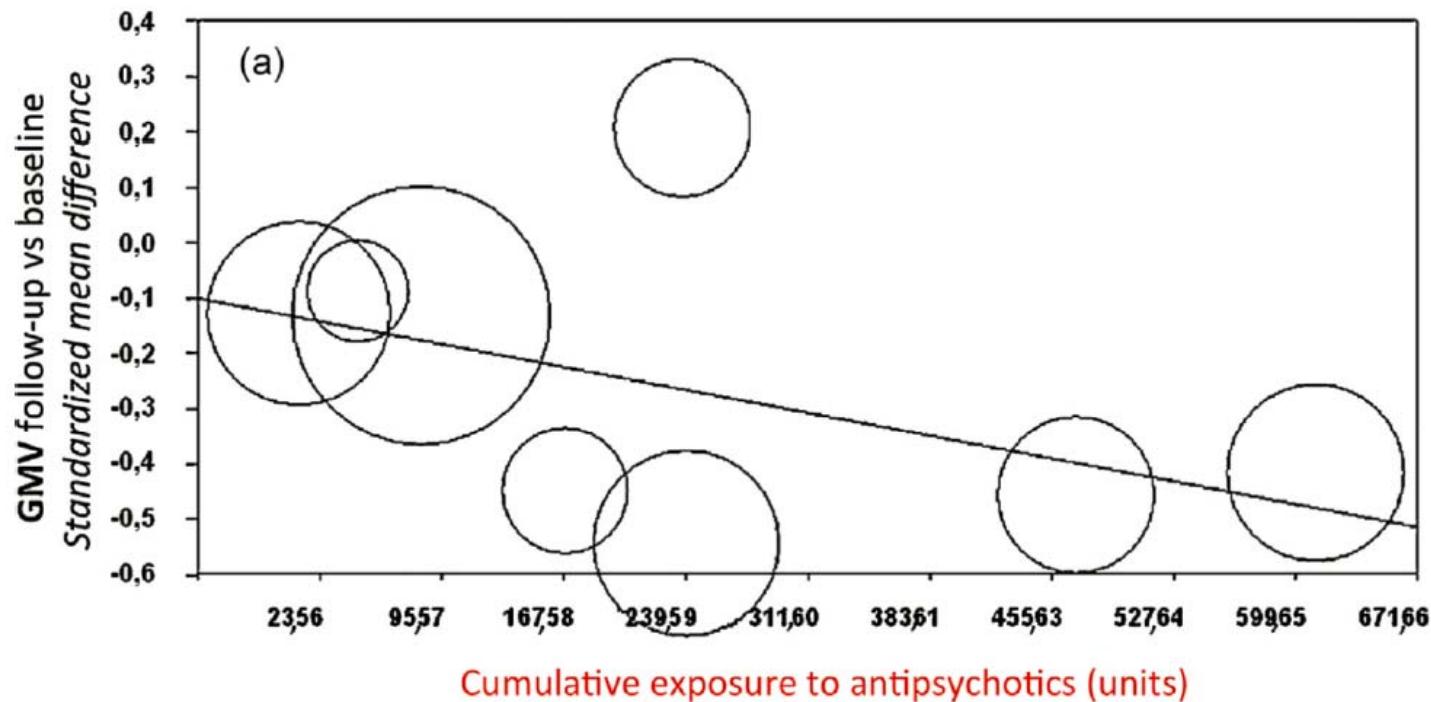
Volume hersengebied	Herval duur		Herval aantal		Antipsychotica dosis-jaren	
	$\beta_2^a$	p	$\beta_2^a$	p	$\beta_2^b$	p
Total cerebraal	<b>-1,55</b>	0,01	-0,44	NS	<b>-0,56</b>	0,01
Total frontale lobe	<b>-0,99</b>	<b>0,004</b>	-0,28	NS	<b>-0,28</b>	0,02
Frontale lobe witte stof	<b>-0,48</b>	0,04	-0,18	NS	-0,20	NS
Total temporale lobe	-0,14	NS	0,01	NS	<b>-0,12</b>	0,03
Temporale lobe witte stof	<b>-0,17</b>	0,03	0,00	NS	-0,02	NS

N=202 schizophrenia patients, 7 years; a : tissue loss in cc/year; b : tissue loss in cc/4 dose-years

*Zowel herval duur als antipsychotica hebben een effect op de hersenen. Het effect van herval duur lijkt sterker.*

PHNL/TRE/0517/0002

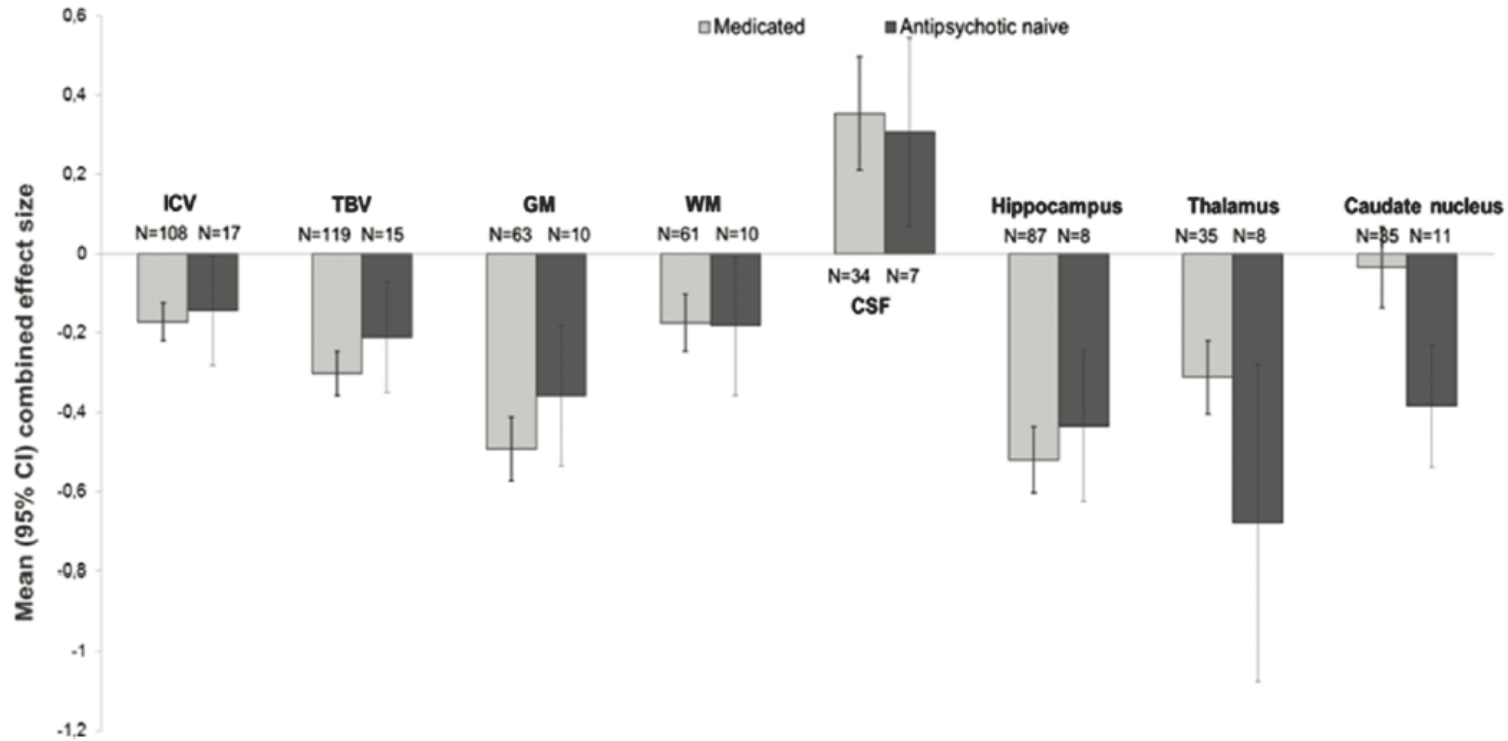
## Volume-afname vd grijze stof en het effect van antipsychotica



Meta-analyse; 30 longitudinale studies; 1046 schizofrenie patiënten; 780 controles; GMV = gray matter volume

*“Schizophrenia is characterized by progressive gray matter volume decreases and lateral ventricular volume increases. Some of these neuroanatomical alterations may be associated with antipsychotic treatment.”*

# Volume afname vd grijze stof bij patiënten met en zonder antipsychotica



The numbers of included studies are indicated for each brain region (N). *Abbreviations:* ICV, intracranial volume; TBV, total brain volume; GM, total gray matter volume; WM, total white matter volume; CSF, total cerebrospinal fluid volume.

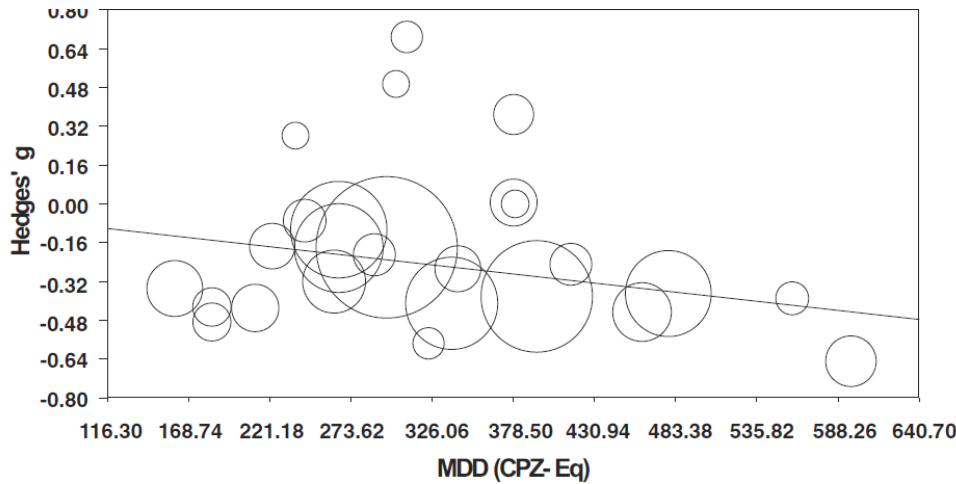
*“The largest part of brain volume reduction in schizophrenia is present before treatment is initiated.”*

PHNL/TRE/0517/0002

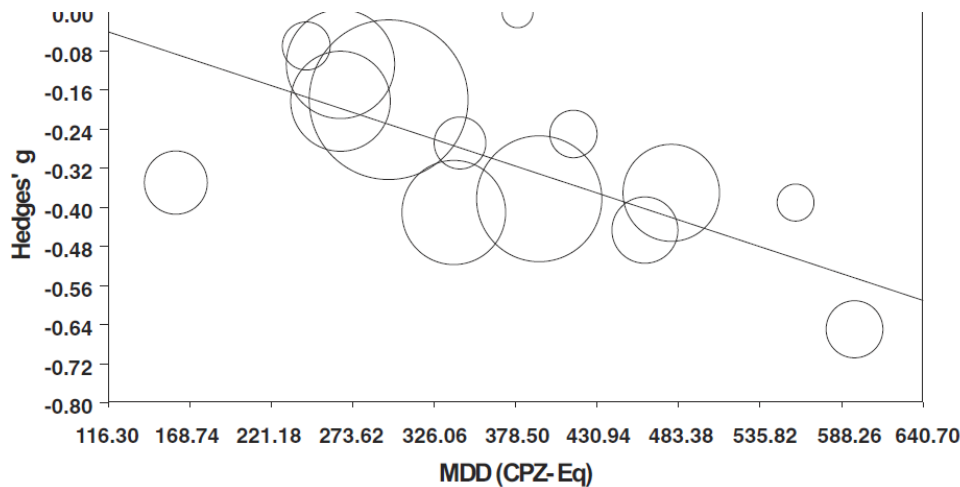


# Volume-afname vd grijze stof en het effect van antipsychotica

Effect size reductie grijze stof volume ↑



Totale groep



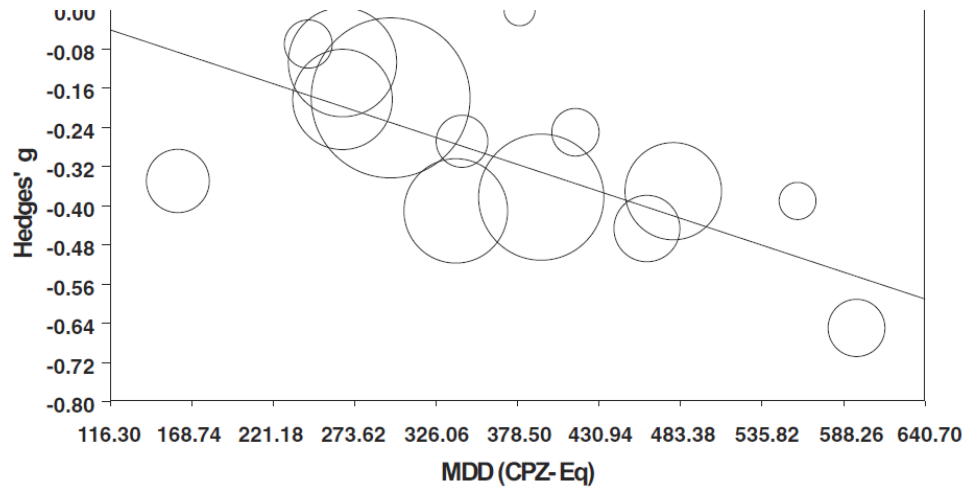
Subgroep van patiënten die alleen 1<sup>e</sup> generatie AP gebruiken of een mix (1<sup>e</sup> plus 2<sup>e</sup> generatie)

Gemiddelde dagelijkse dosis →

18 longitudinale studies; 1155 schizofrenie patiënten; 911 controles; MDD = Mean Daily Dosis; Hedges' g = effect size

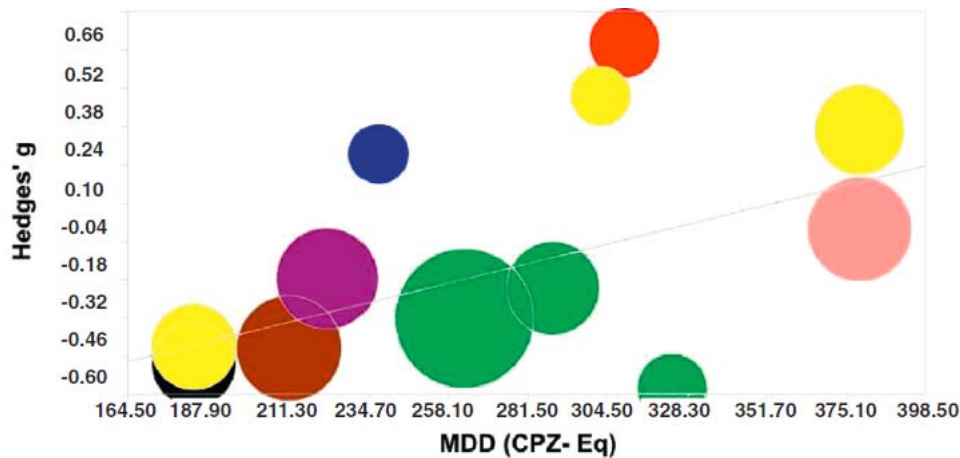
# Volume-afname vd grijze stof en het effect van antipsychotica

Effect size reductie grijze stof volume ↑



Subgroep van patiënten die alleen 1<sup>e</sup> generatie AP gebruiken of een mix (1<sup>e</sup> plus 2<sup>e</sup> generatie)

PHNL/TRE/0517/0002

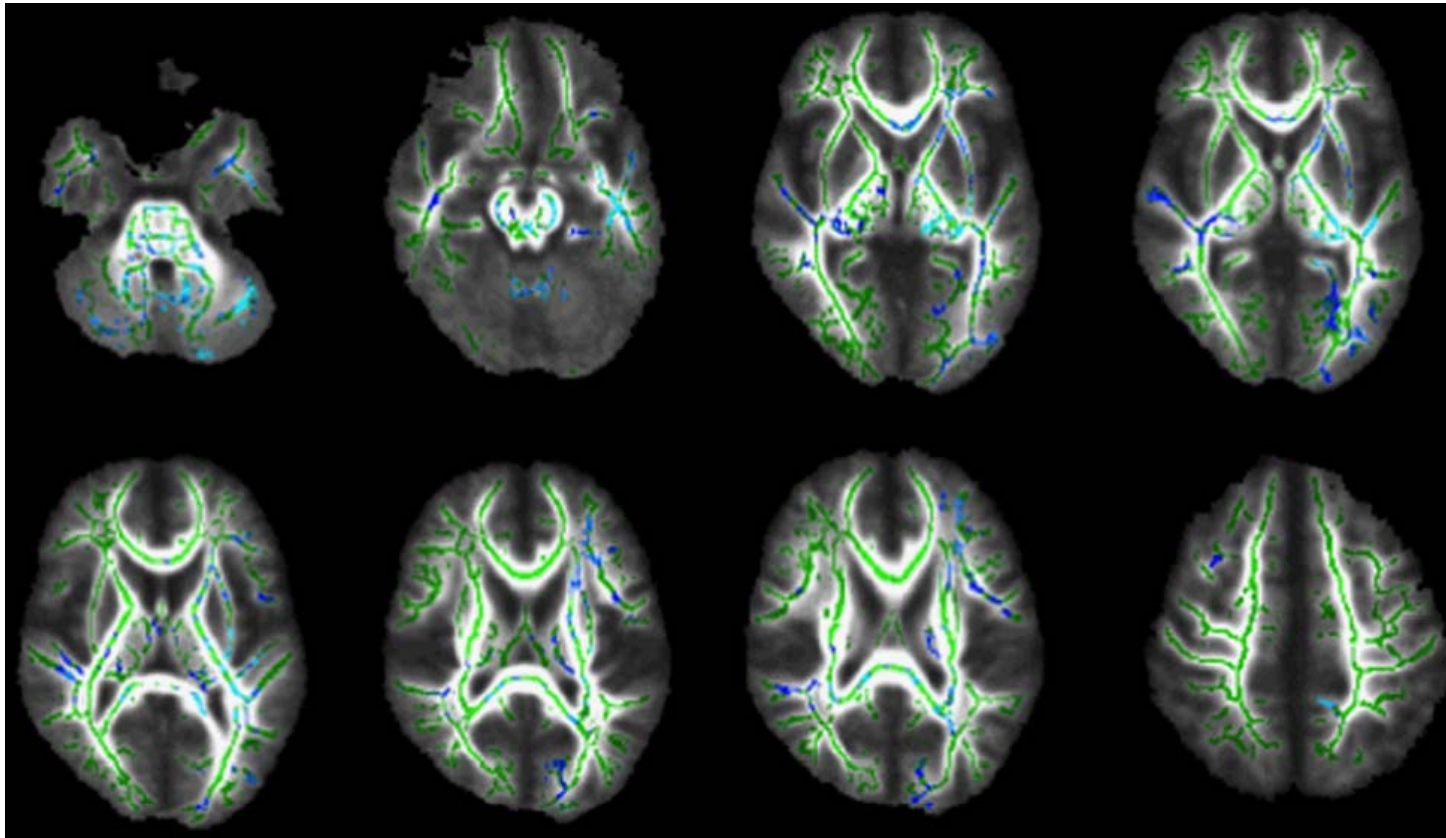


Subgroep van patiënten die alleen 2<sup>e</sup> generatie AP gebruiken

Gemiddelde dagelijkse dosis →

*18 longitudinale studies; 1155 schizofrenie patiënten; 911 controles; MDD = Mean Daily Dosis; Hedges' g = effect size*

# Effect van antipsychotica op integriteit van de witte stof (= connectiviteit)



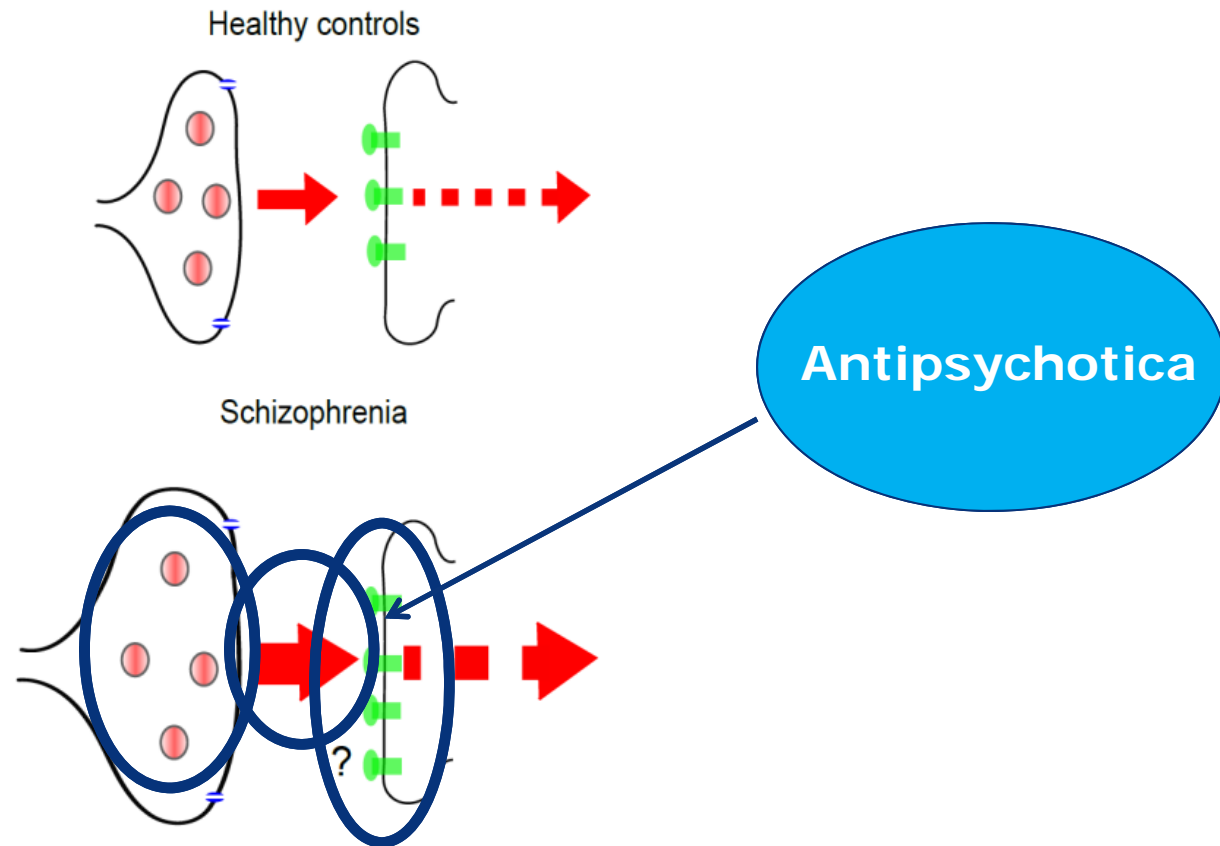
- Schizofrenie patiënten met AP (2<sup>e</sup> generatie) hebben hogere connectiviteit (n = 16)
- Schizofrenie patiënten zonder AP hebben hogere connectiviteit (n = 8)

# Samenvattend...

## Het effect van antipsychotica op het volume van de hersenen

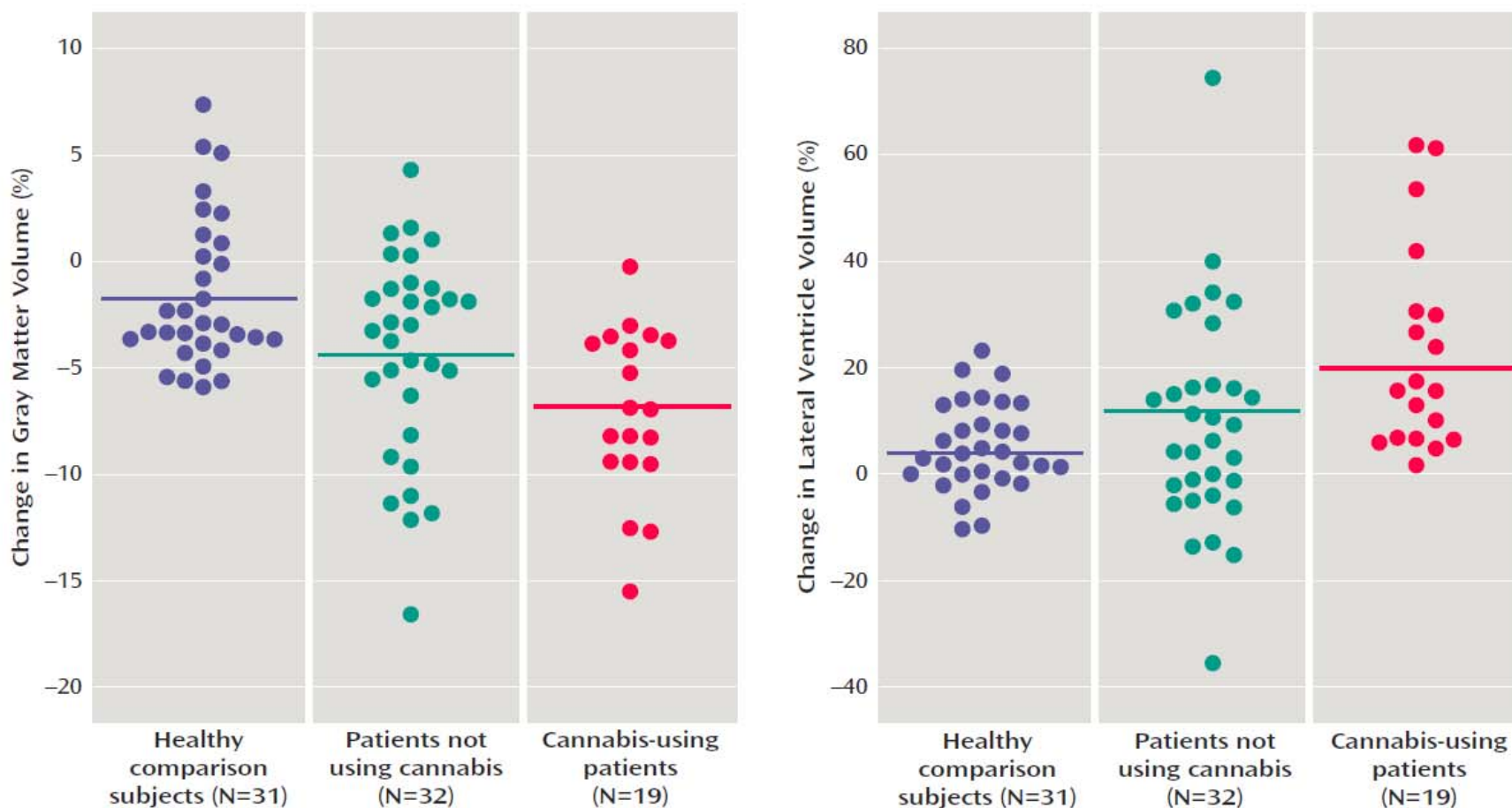
- Is er zeer waarschijnlijk wel, zo blijkt uit verschillende meta-analyses (maar let op: correlatie  $\neq$  causaliteit!)
- Lijkt klein t.o.v. andere factoren zoals psychose, omgeving en genetische kwetsbaarheid. Grootste deel volume afname vindt plaats voorafgaand aan behandeling.
- Is m.n. getoond bij 1<sup>e</sup> generatie antipsychotica (2<sup>e</sup> generatie neuroprotectief?)
- Is m.n. getoond bij de grijze stof

# Leidt antipsychotica gebruik tot supersensitieve dopamine receptoren?



PHNL/TRE/0517/0002

# Antipsychotica zijn niet het enige dat een effect heeft op het brein



51 1<sup>e</sup> episode patiënten, 31 controles; volumeverandering gemeten over periode van 5 jaar



# Antipsychotica zijn niet het enige dat een effect heeft op het brein



PHNL/TRE/0517/0002

Lange et al. Psychol Med 2017; 47(4): 655-668; Wang et al. Addict Biol 2016; 21(3): 646-56; McEwen et al. J Int Neuropsychol Soc 2015: 868-879; Howes & McCutcheon, Transl Psychiatry 2017; in press; Marcelis et al. Schiz. Res. 2006; 86: 45-53; Kullman et al. Obes Rev 2015; 16(4): 273-81



PHARMACEUTICAL COMPANY OF JANSSEN-CILIN

# Conclusie

Langdurig antipsychotica gebruik kan leiden tot afname van het hersenvolume. Dit effect is echter klein t.o.v. andere factoren en lijkt m.n. te gelden voor 1<sup>e</sup> generatie antipsychotica.

Er is geen sluitend (humaan) bewijs gevonden voor de hypothese dat antipsychotica leiden tot supersensitiviteit van dopamine receptoren.

Andere factoren hebben ook een effect op het brein, waaronder cannabis, cocaïne, heroïne, alcohol, bewegen, leeftijd, stress, obesitas



# **Discussie: implicaties voor de dagelijkse praktijk**

# Stoppen of juist doorgaan met antipsychotica?

Harrow et al. 2013: Longitudinal studies clearly indicate that not all schizophrenia patients need continuous antipsychotics for a prolonged period.

*Wunderink et al. 2013: "Dose reduction/discontinuation of anti psychotics during the early stages of remitted first-episode psychosis shows superior long-term recovery rates compared with the rates achieved with maintenance treatment."*

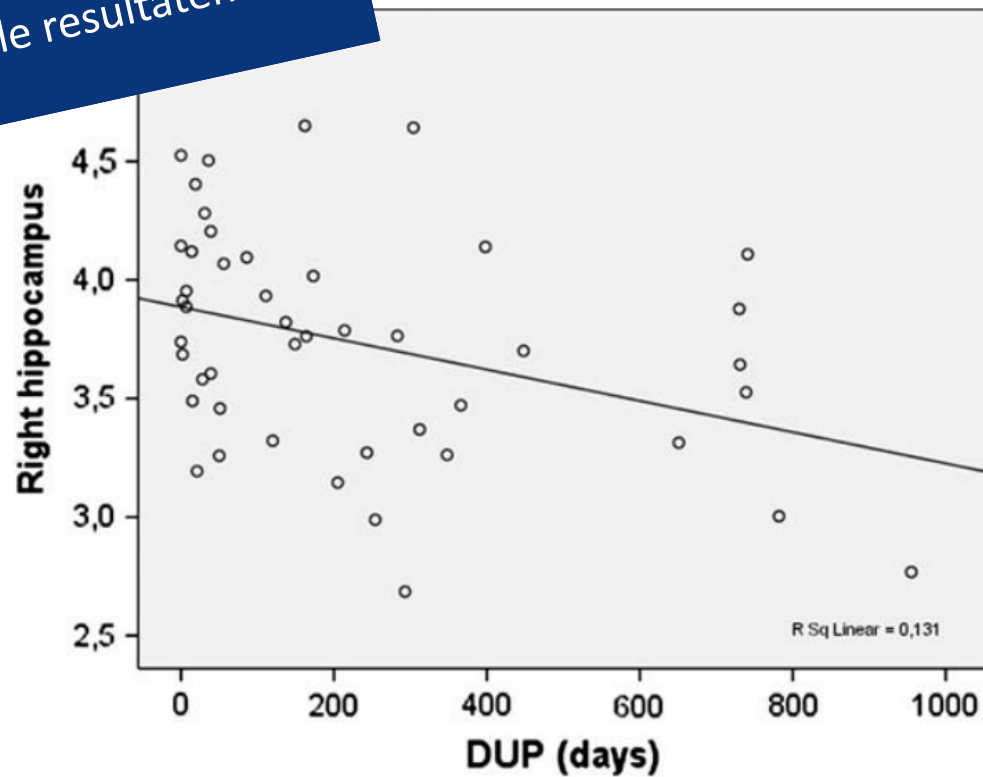
Murray et al. 2016: "Psychiatrists should work with their patients to slowly reduce the antipsychotic to the lowest dose that prevents the return of distressing symptoms.

Emsley et al. 2016: There is more evidence in favor of maintaining patients on antipsychotics than on stopping them.

Harrow M & Jobe TH. Schiz Bull 2013 ; 39 (5) : 962-965; Wunderink et al. JAMA Psychiatry 2013; 70:913-920; Murray et al. The British J Psych, 2016; 209:361-365; Emsley et al. Curr Opin Psychiatry 2016; 29:224-9.

# Heeft duur onbehandelde psychose (DOP) een effect op de hersenen?

DOP is geassocieerd met non-remissie en zwakke klinische en sociale resultaten



PHNL/TRE/0517/0002

# Conclusie

## Suggesties voor de klinische praktijk:

- Streven naar verkleinen DOP
- Daarna: start low, go slow
- Streven naar continuïteit in behandeling (richtlijnen)
- Focus in behandeling ook op non-medicamenteuze interventies om kwetsbaarheden (stressoren) zo laag mogelijk te houden en weerbaarheid te vergroten.

# Take Home Message?

PHNL/TRE/0517/0002



# Bedankt!

Mario Mesa, *Social Fire*

Contactgegevens

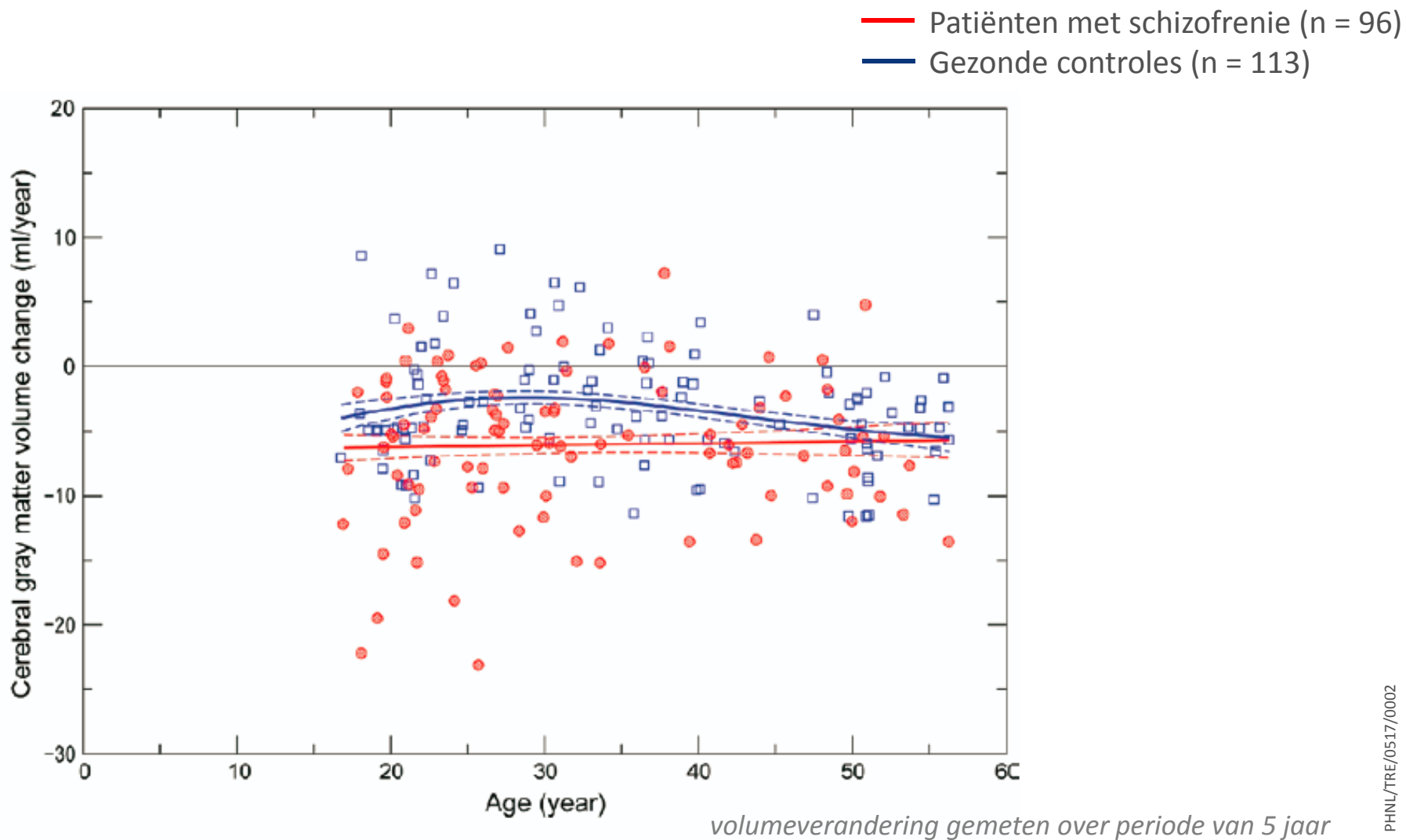
*Met dank aan N.E.M. van Haren, A. Wunderink, M.C. Marcelis en P. Domen*

©Janssen-Cilag B.V. – 5/2017 PHNL/TRE/0517/0002



# Back-up slides

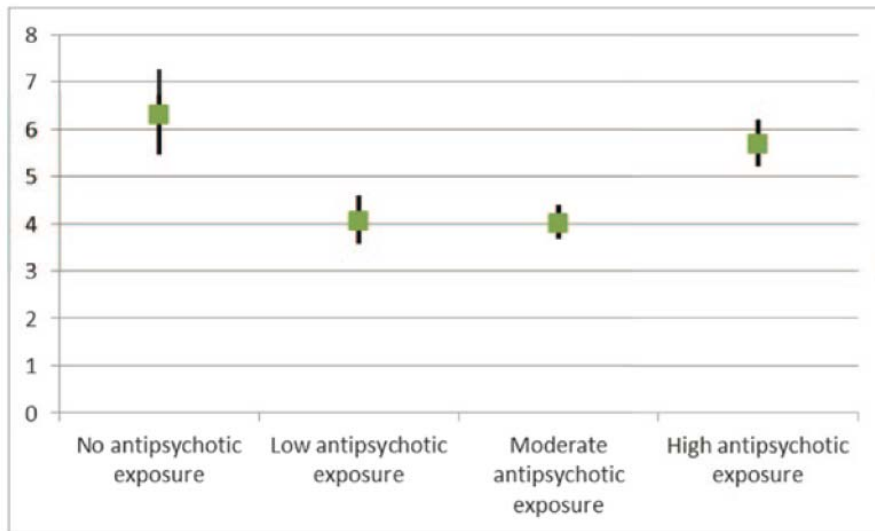
# Volumeveranderingen vd grijze stof over tijd





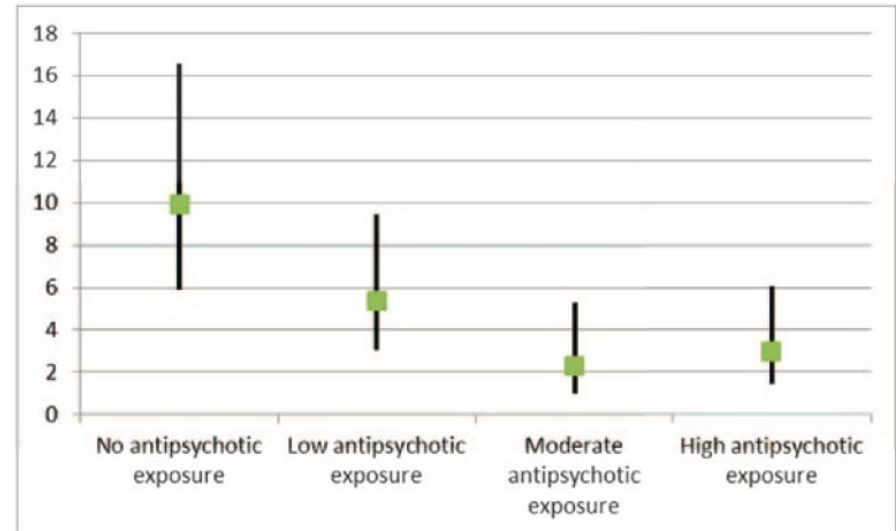
# Mensen met psychose gaan eerder dood

Chronische schizofrenie patiënten (n = 21 492)



geen AP → hoge dosis AP

Eerste episode patiënten (n = 1230)

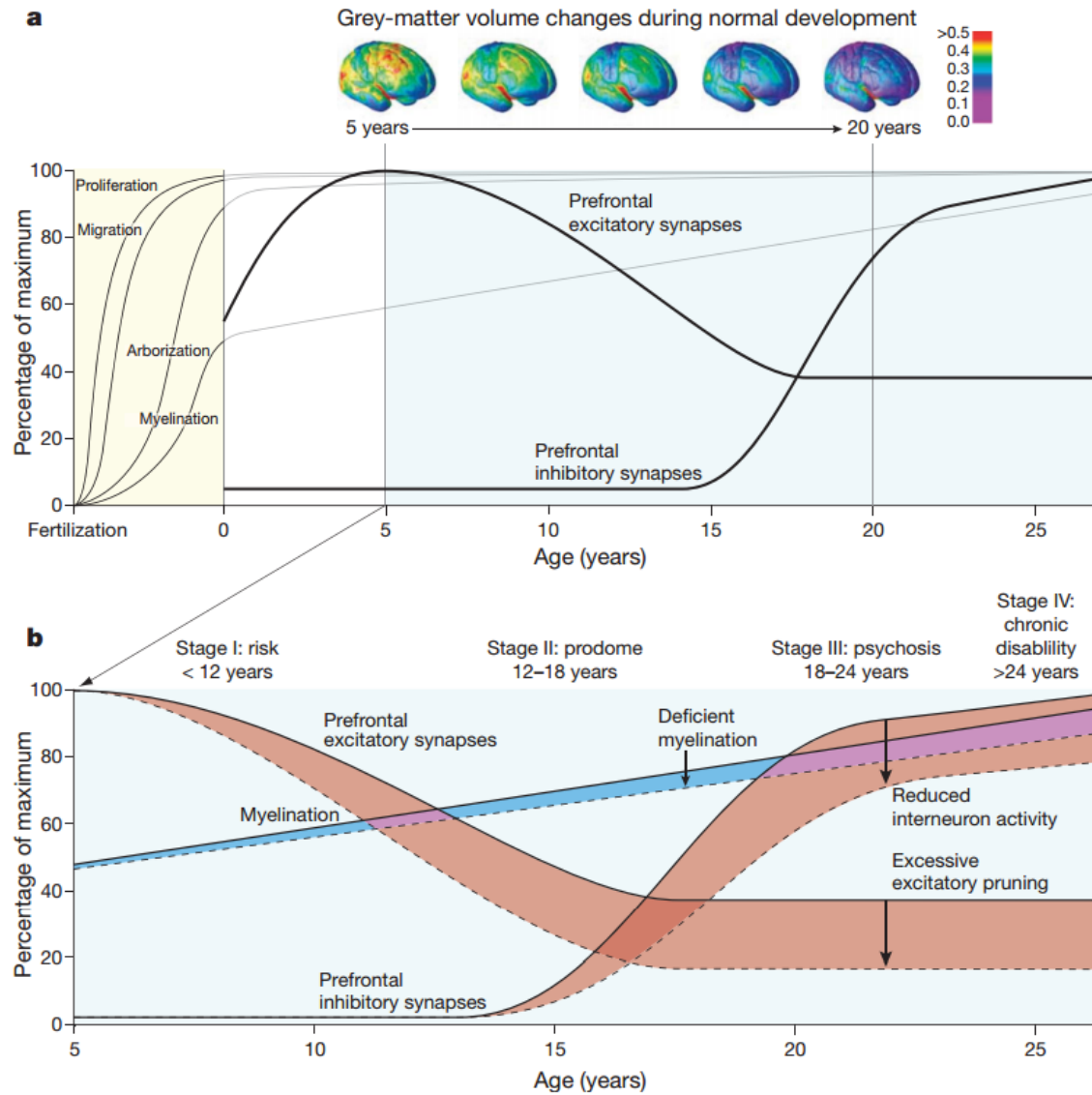


geen AP → hoge dosis AP

*Conclusie: mortaliteit bij schizofrenie kan over het algemeen niet verklaard worden door langdurig antipsychotica gebruik*

PHNL/TRE/0517/0002

# Een verstoorde neurale ontwikkeling?



# Type antipsychotica (LAI vs oraal)

Schizophrenia Research 132 (2011) 35–41



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/schres](http://www.elsevier.com/locate/schres)



## Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: Differential impact on white matter myelination trajectory

George Bartzokis <sup>a,b,c,\*</sup>, Po H. Lu <sup>d</sup>, Chetan P. Amar <sup>a,c</sup>, Erika P. Raven <sup>a</sup>, Nicole R. Detore <sup>a</sup>, Lori L. Altshuler <sup>a</sup>, Jim Mintz <sup>e</sup>, Joseph Ventura <sup>a</sup>, Laurie R. Casaus <sup>a</sup>, John S. Luo <sup>a</sup>, Kenneth L. Subotnik <sup>a</sup>, Keith H. Nuechterlein <sup>a,f</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, The David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, United States

<sup>b</sup> Laboratory of Neuroimaging, Department of Neurology, Division of Brain Mapping, The David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, United States

<sup>c</sup> Greater Los Angeles VA Healthcare System, West Los Angeles, California, United States

<sup>d</sup> Department of Neurology, The David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, United States

<sup>e</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, United States

<sup>f</sup> Department of Psychology, UCLA, Los Angeles, California, United States

# Duur Onbehandelde Psychose en FEP remissie

Non-remissie relatie met ≠ variabelen	In eerste 3 maanden (n=295)		In 2 jaar (n=285)	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Age at baseline			0,98	0,94-1,03
Gender			1,32	0,63-2,75
Single	1,28	0,70-2,34	3,08	0,91-10,38
Premorbid social functioning, change			1,10	0,88-1,38
Narrow schizophrenia spectrum diagnosis	0,60	0,34-1,07	0,71	0,32-1,61
Duration of untreated psychosis	<b>1,46*</b>	1,24-1,73	<b>1,39*</b>	1,12-1,73
PANSS negative component	<b>1,03**</b>	1,00-1,07		
PANSS depressive component	1,06	0,99-1,14		
PANSS excitement component	<b>0,91**</b>	0,84-0,97		

\* P < 0.01; \*\* P < 0.05

## Simonsen's conclusion:

- Long DUP is the only significant predictor of non-remission of psychotic symptoms at both 3 months and 2 years

PHNL/TRE/0517/0002

# Duur Onbehandelde Psychose en Continuïteit

DOP is geassocieerd met non-remissie en zwakke klinische en sociale resultaten

DOP is geassocieerd met non-adherence en morphologische veranderingen

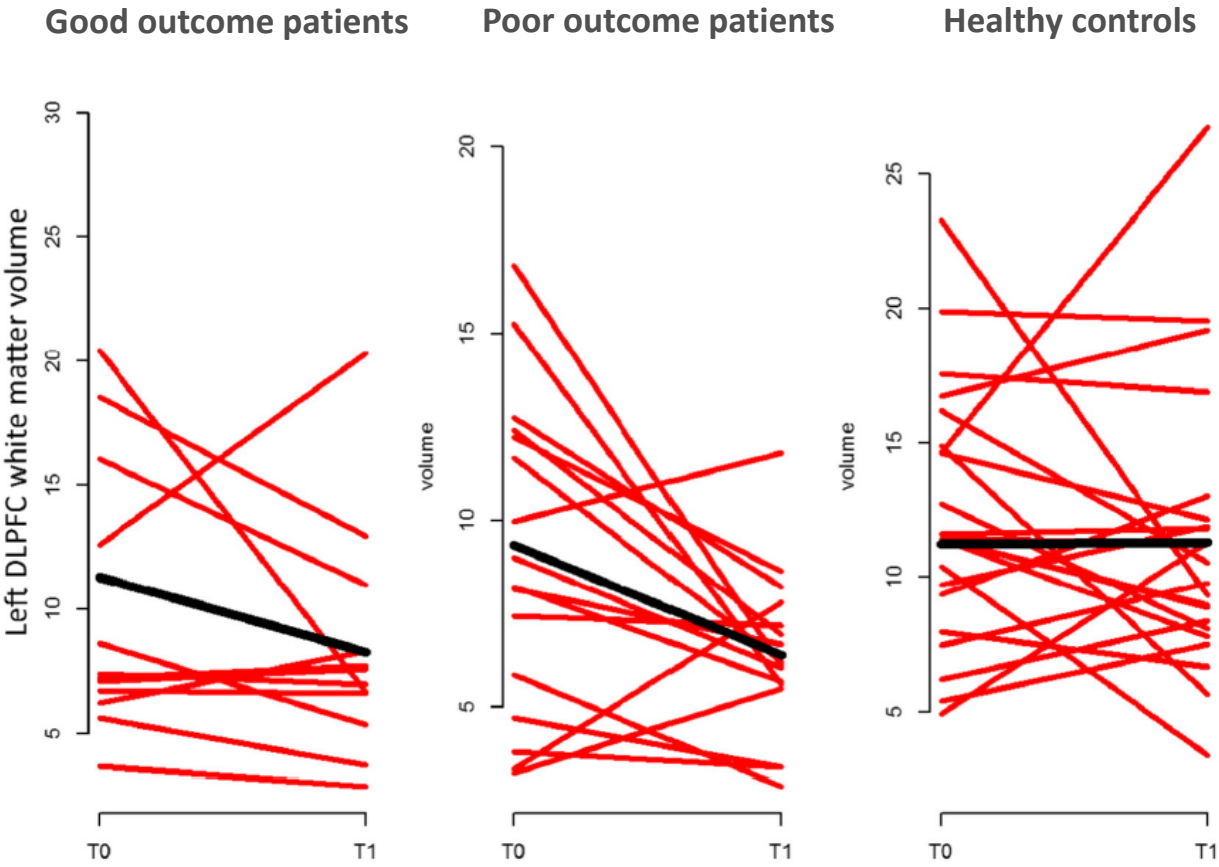
DOP uitbreiden naar alle perioden onbehandelde psychose in vroege verloop van de schizofrenie



Kan gebrek aan ziekteinzicht leiden tot DOP én Non-adherence  
- twee factoren die elkaar versterken -  
met progressieve morphologische veranderingen tot gevolg ?

PHNL/TRE/0517/0002

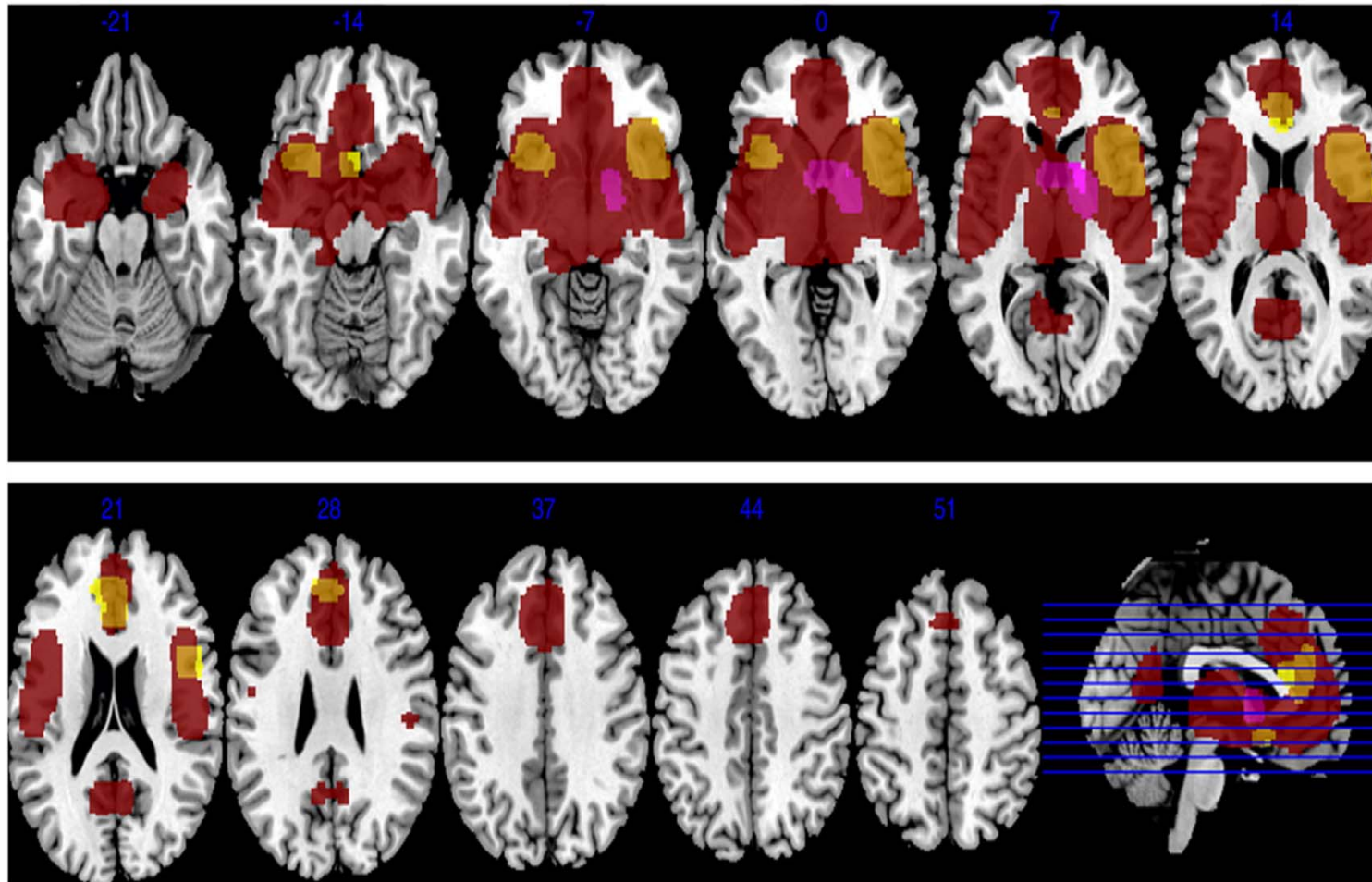
# Volumeveranderingen vd witte stof over tijd





PHNL/TRE/0517/0002



## Afname grijze stof volume in patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornis

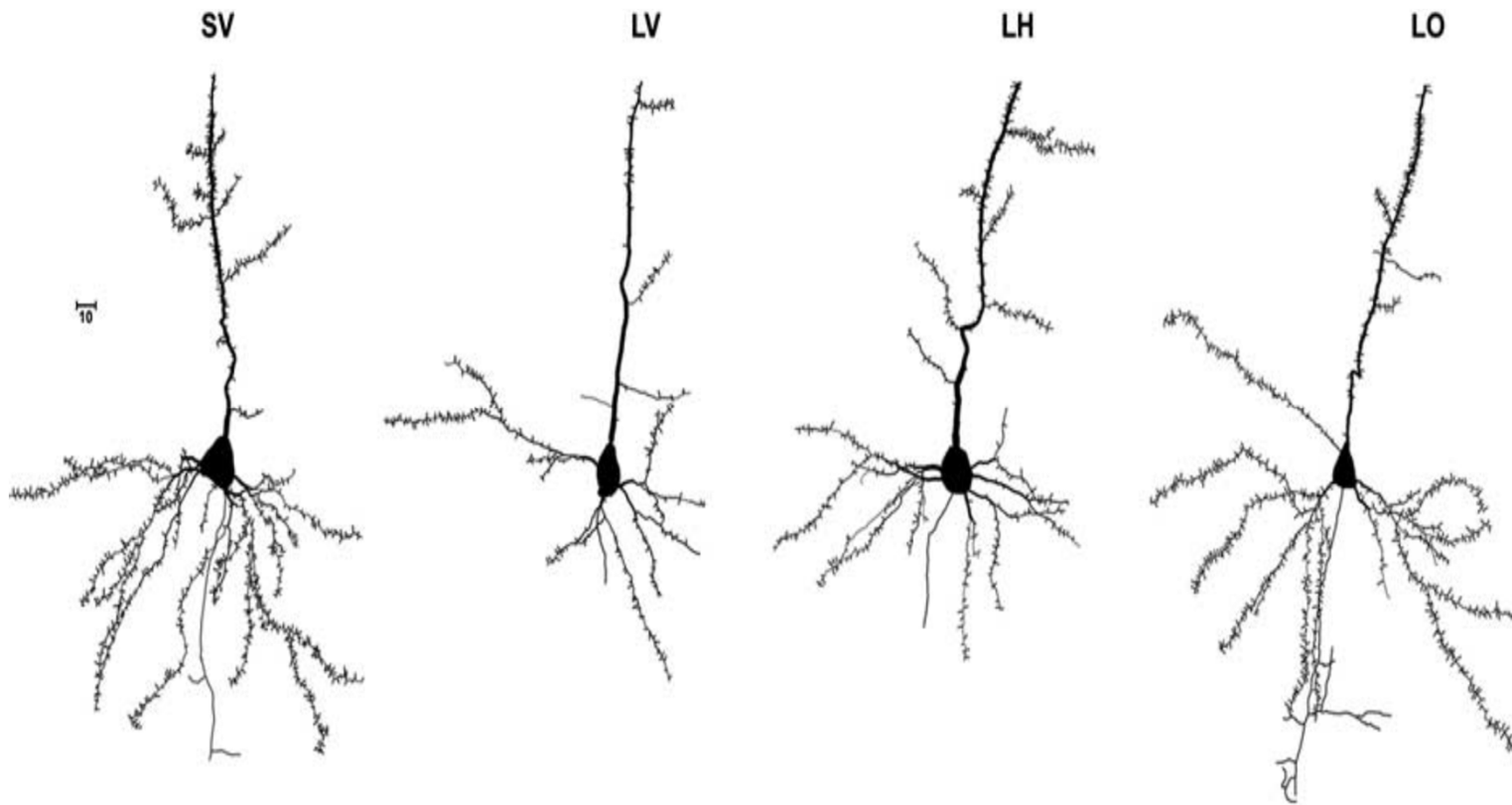


 Bipolaire stoornis versus control

 Schizofrenie versus control

 GM toename schizofrenie

# Effect haloperidol en olanzapine op dendrieten





# Stoppen of juist doorgaan met antipsychotica?

## *de "discontinuation paradox"*

We have noted above 2 possible alternate factors responsible for the discontinuation paradox. One is the relatively high rate of relapses in the discontinuation paradox may be due to the previous importance of antipsychotics in blocking dopamine receptors. The second alternative view is that the relatively high rate of relapses in the discontinuation paradox may be due to medicine-generated buildup, prior to discontinuation, of an excess of dopamine receptors, or the prior buildup of supersensitive dopamine receptors, or supersensitive psychosis.<sup>11,14</sup>

Possibly both alternatives are true but for different subgroups of schizophrenia patients.

PHNL/TRE/0517/0002