

De ontwikkeling van de hersenen in kinderen met een hoog familiair risico op schizofrenie of een bipolaire stoornis

Neeltje van Haren

Erasmus Medisch Centrum

Afdeling Kinder en jeugdpsychiatrie/psychologie

Programma voor vandaag

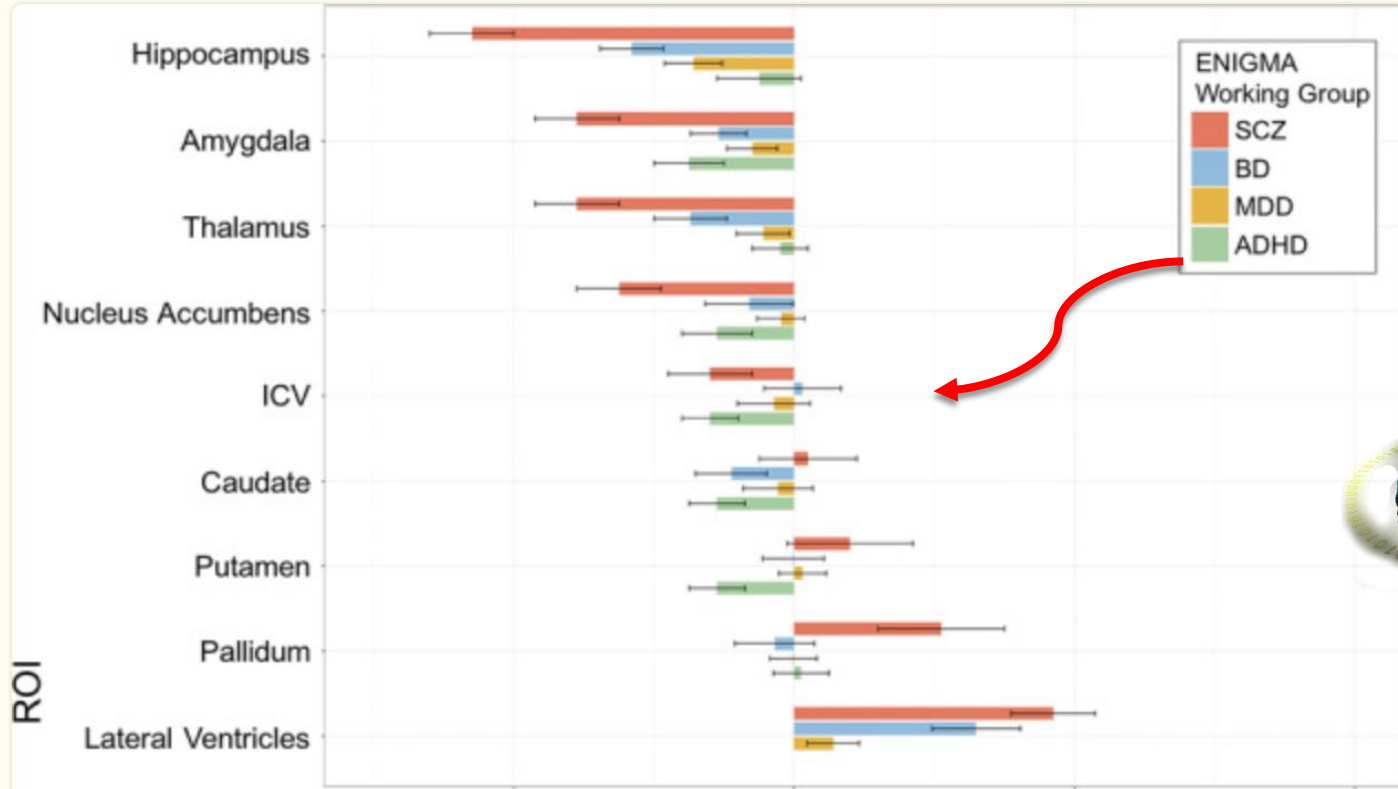
Hersen afwijkingen in:

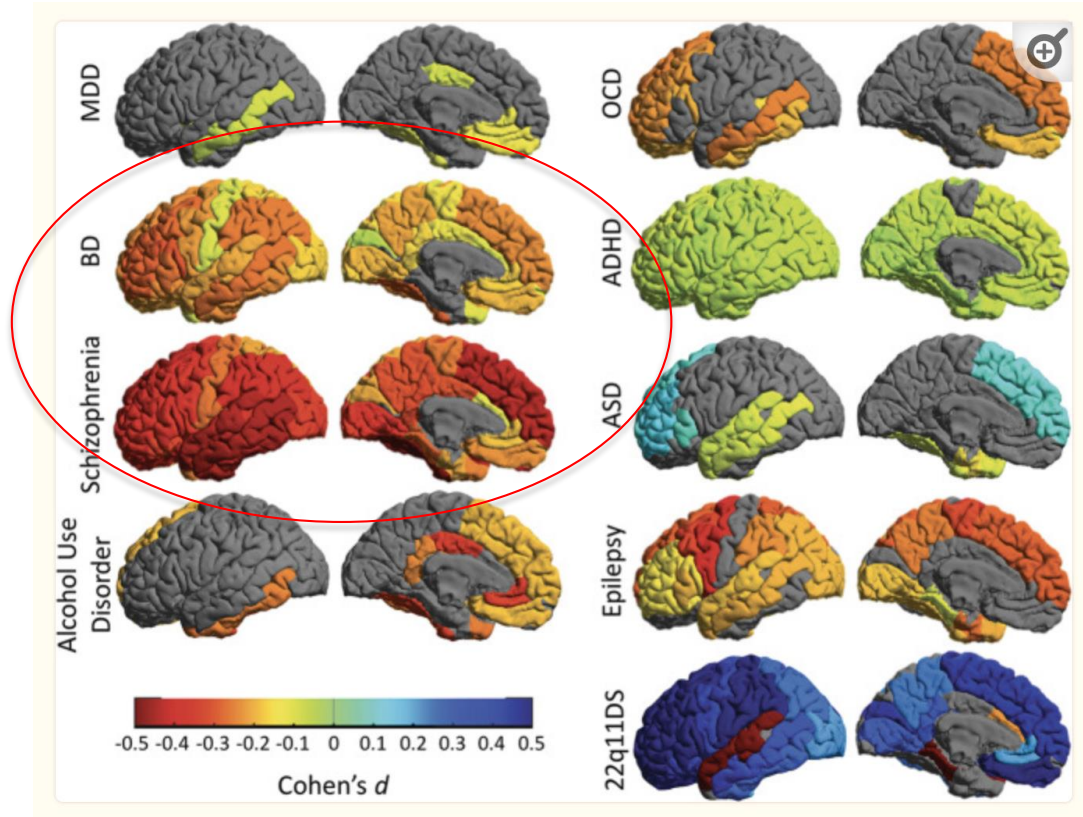
- Patiënten met schizofrenie of bipolaire stoornis
- Hun eerste-graads familieleden
- Hun kinderen

PANDA

FAMILY consortium

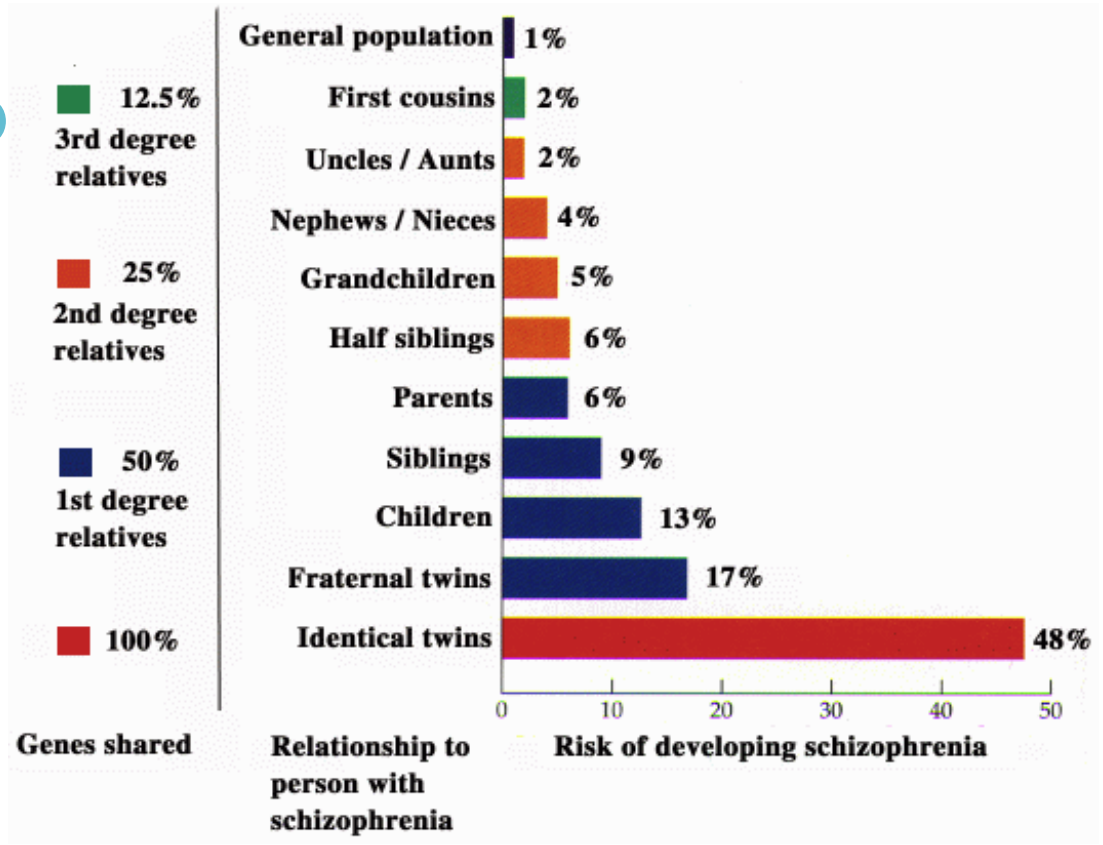
Hersenstructuur in *patiënten* met schizofrenie of bipolaire stoornis





Hersenstructuur in *eerste-graads familieleden van* patiënten met schizofrenie of bipolaire stoornis

Familiare risico



Gottesman, 1991

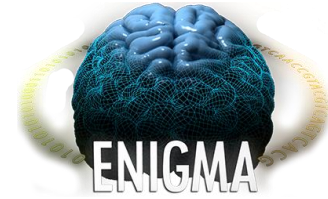
Familiair risico

Relation to proband		Risk for schizophrenia when proband has schizophrenia		Risk for bipolar disorder when proband has bipolar disorder		Risk for schizophrenia when proband has bipolar disorder		Risk for bipolar disorder when proband has schizophrenia	
		RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
Biological relationships									
Parent	Offspring	9.9	8.5-11.6	6.4	5.9-7.1	2.4	2.1-2.6	5.2	4.4-6.2
Sibling	Sibling	9.0	8.1-9.9	7.9	7.1-8.8	3.9	3.4-4.4	3.7	3.2-4.2
Sibling	Maternal half-sibling	3.6	2.3-5.5	4.5	2.7-7.4	1.4	0.7-2.6	1.2	0.6-2.4
Sibling	Paternal half-sibling	2.7	1.9-3.8	2.4	1.4-4.1	1.6	1.0-2.7	2.2	1.3-3.8
Adoptive relationships									
Biological parent	Adopted away offspring*	13.7	6.1-30.8	4.3	2.0-9.5	4.5	1.8-10.9	6.0	2.3-15.2
Sibling	Adopted away biological sibling	7.6	0.7-87.8	3.9	0.2-63.3	5.0	0.3-79.9
Adoptive parent	Adoptee	1.3	0.5-3.6	1.5	0.7-3.5
Sibling	Non-biological sibling	1.3	0.1-15.1	2.0	0.1-37.8

RR=relative risk. *Adopted children whose biological parents have disease.

Table 2: Recurrence risks for schizophrenia and bipolar disorders

Lichtenstein et al, 2009



Hersenstructuur en familiair risico

Schizofrenie

1 228 eerste-grads familieleden:

- 49 MZ tweelingen
- 62 DZ tweelingen
- 171 nakomelingen
- 842 broers/zussen
- 104 ouders

Bipolaire stoornis

852 eerste-grads familieleden :

- 41 MZ tweelingen
- 48 DZ tweelingen
- 443 nakomelingen
- 302 broers/zussen
- 18 ouders

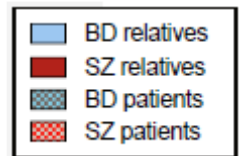
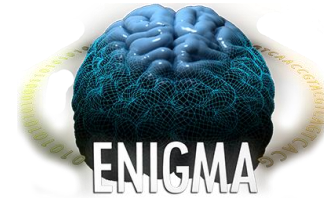
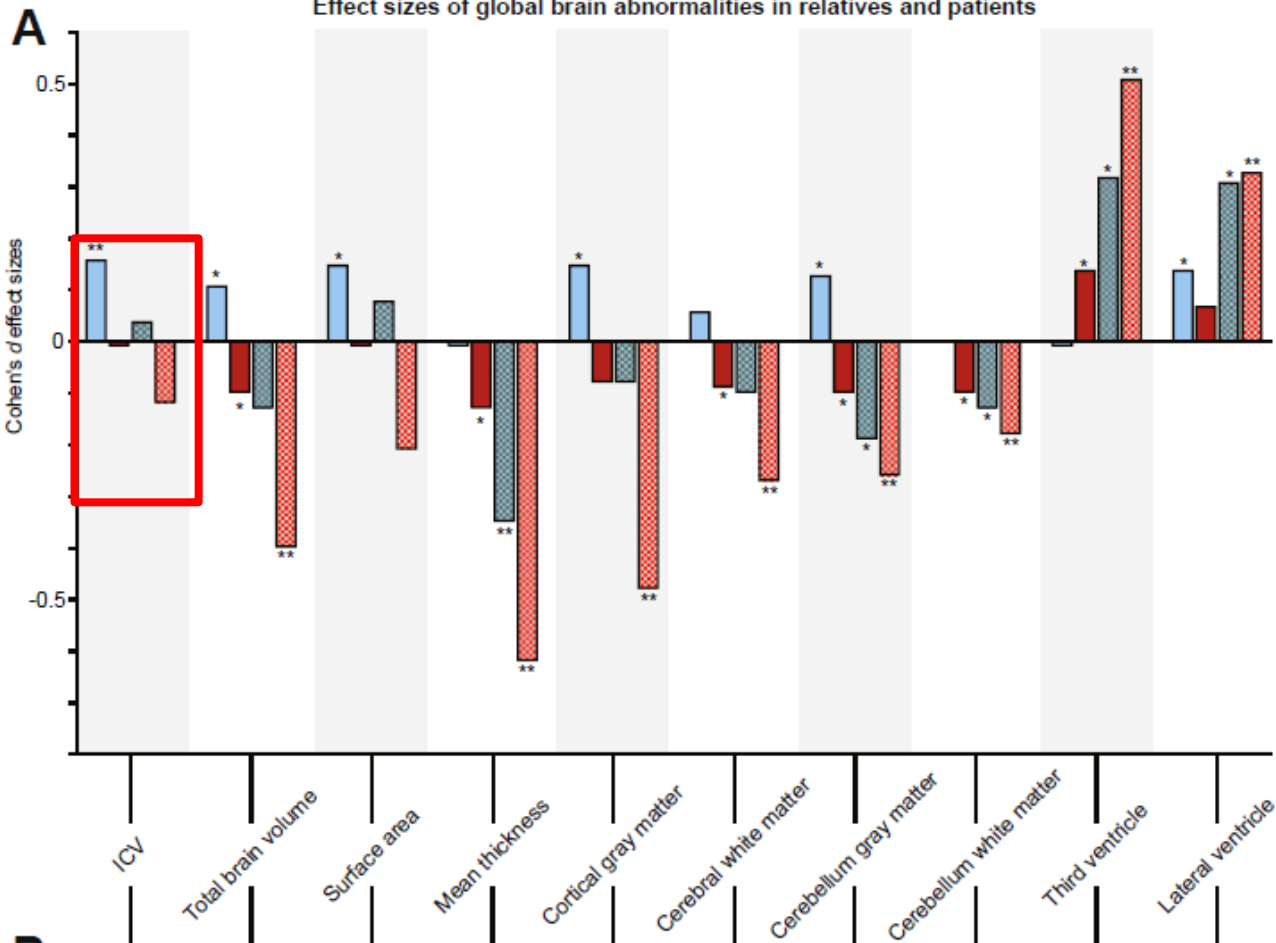
2246 controles

1016 patiënten met schizofrenie

666 patiënten met bipolaire stoornis

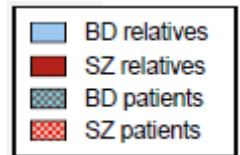
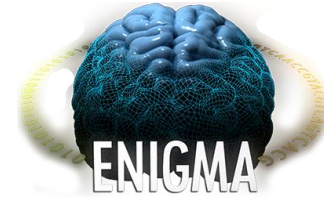
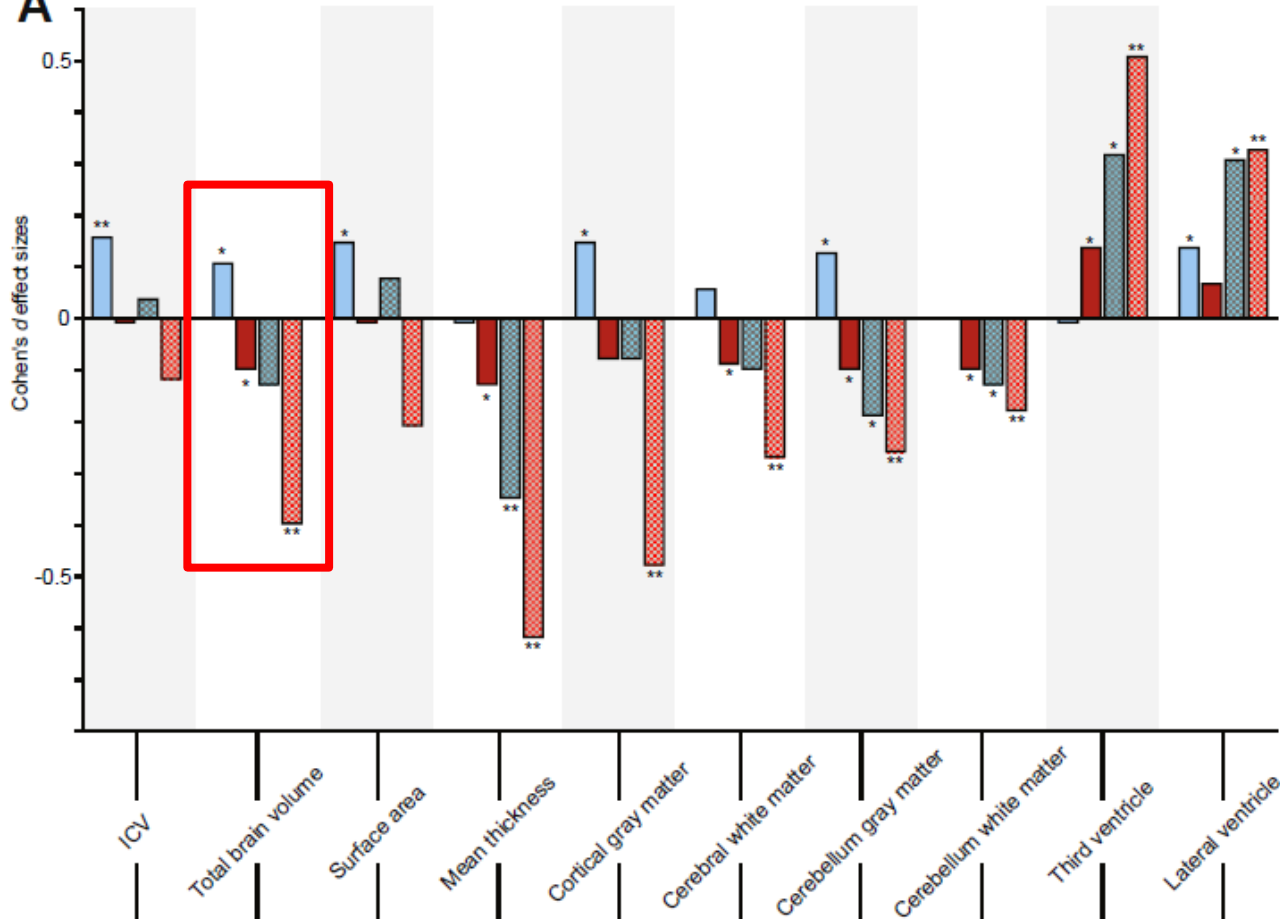
6008 deelnemers van 34 instituten

De Zwarte et al, 2019, 2020



A

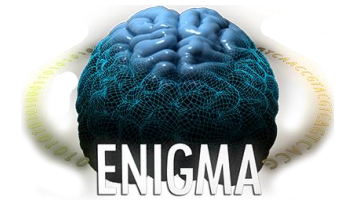
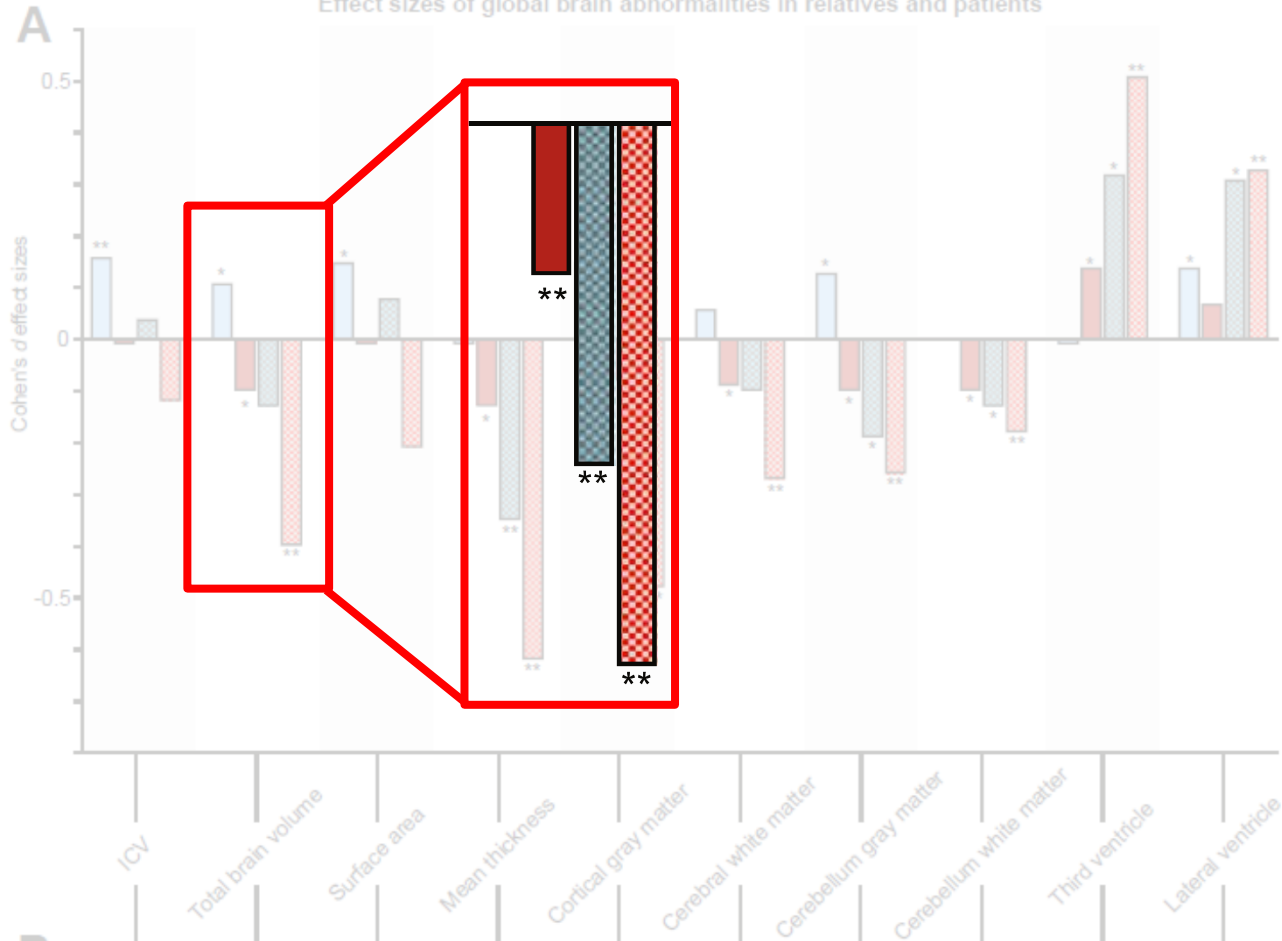
Effect sizes of global brain abnormalities in relatives and patients



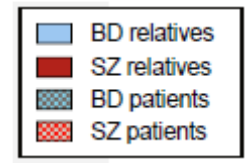
De Zwarte et al, *Biol Psychiatry*, 2019



Effect sizes of global brain abnormalities in relatives and patients



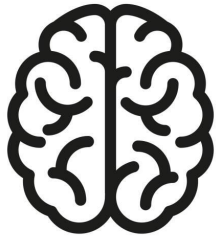
Na correctie voor ICV



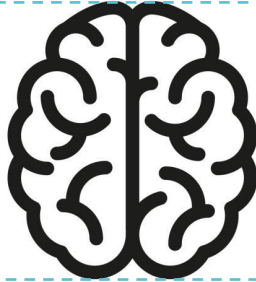
De Zwarte et al, Biol Psychiatr, 2019

Intracranieel volume

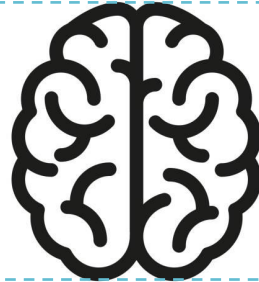
SZ pt



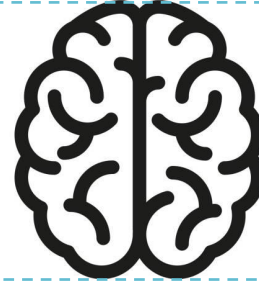
BD pt



Controle



SZ risico

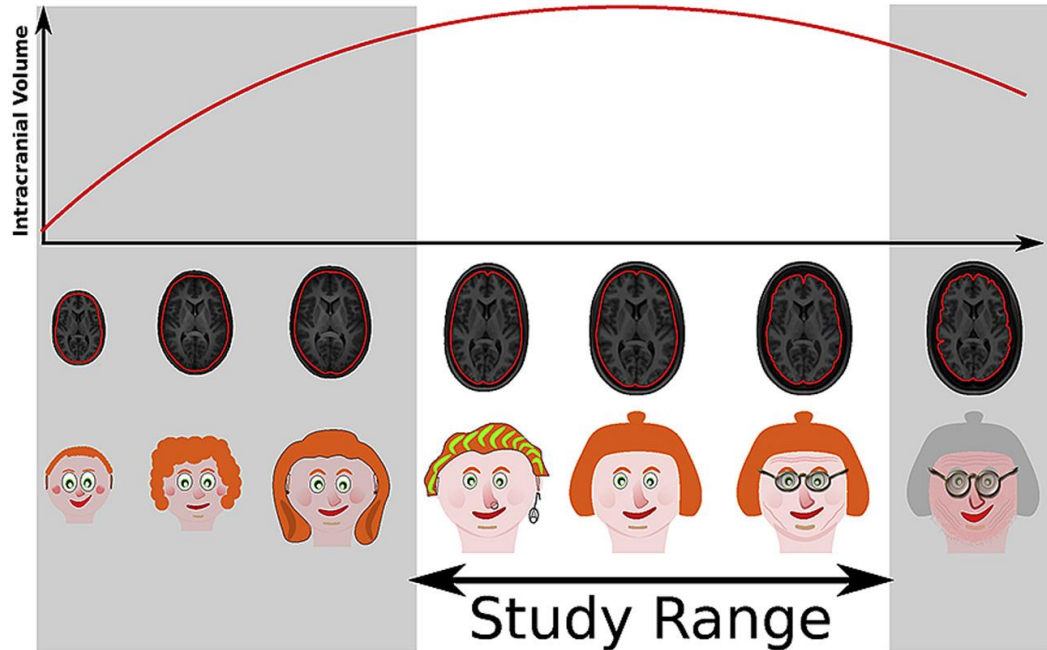


BD risico



Longitudinal Intracranial Volume

Caspi et al, NeuroImage, 2020



0,5 ml/jr op leeftijd 20 jr

between 16 en 55 jaar

T1: N = 482

T2: N = 359

T3: N = 302

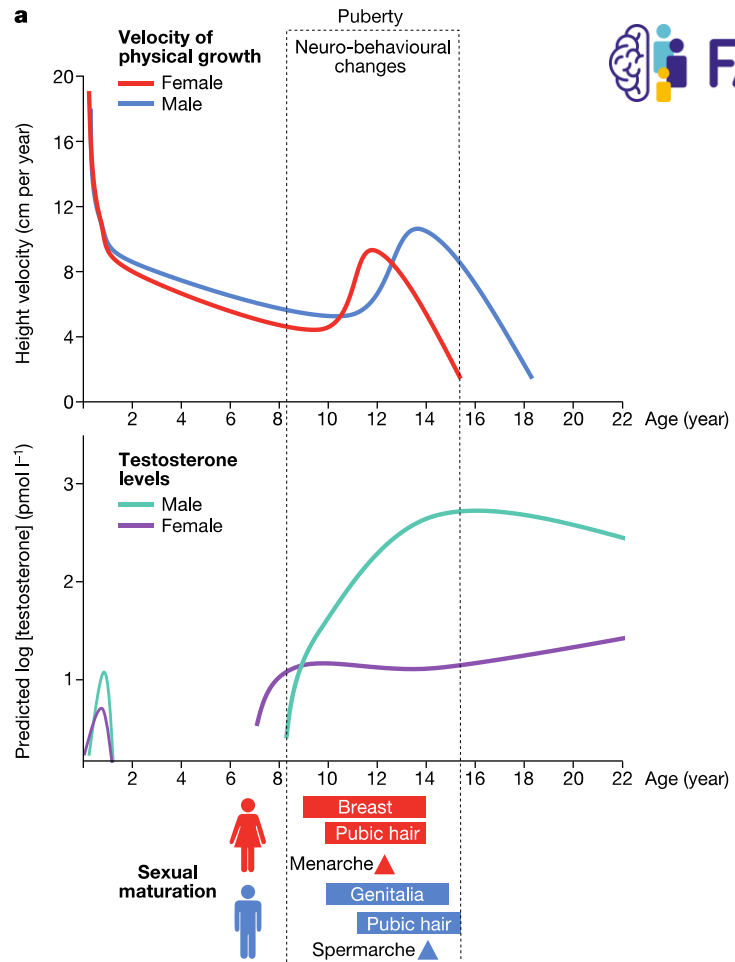
Gemiddeld scan interval $3,32 \pm 0,32$ jaar

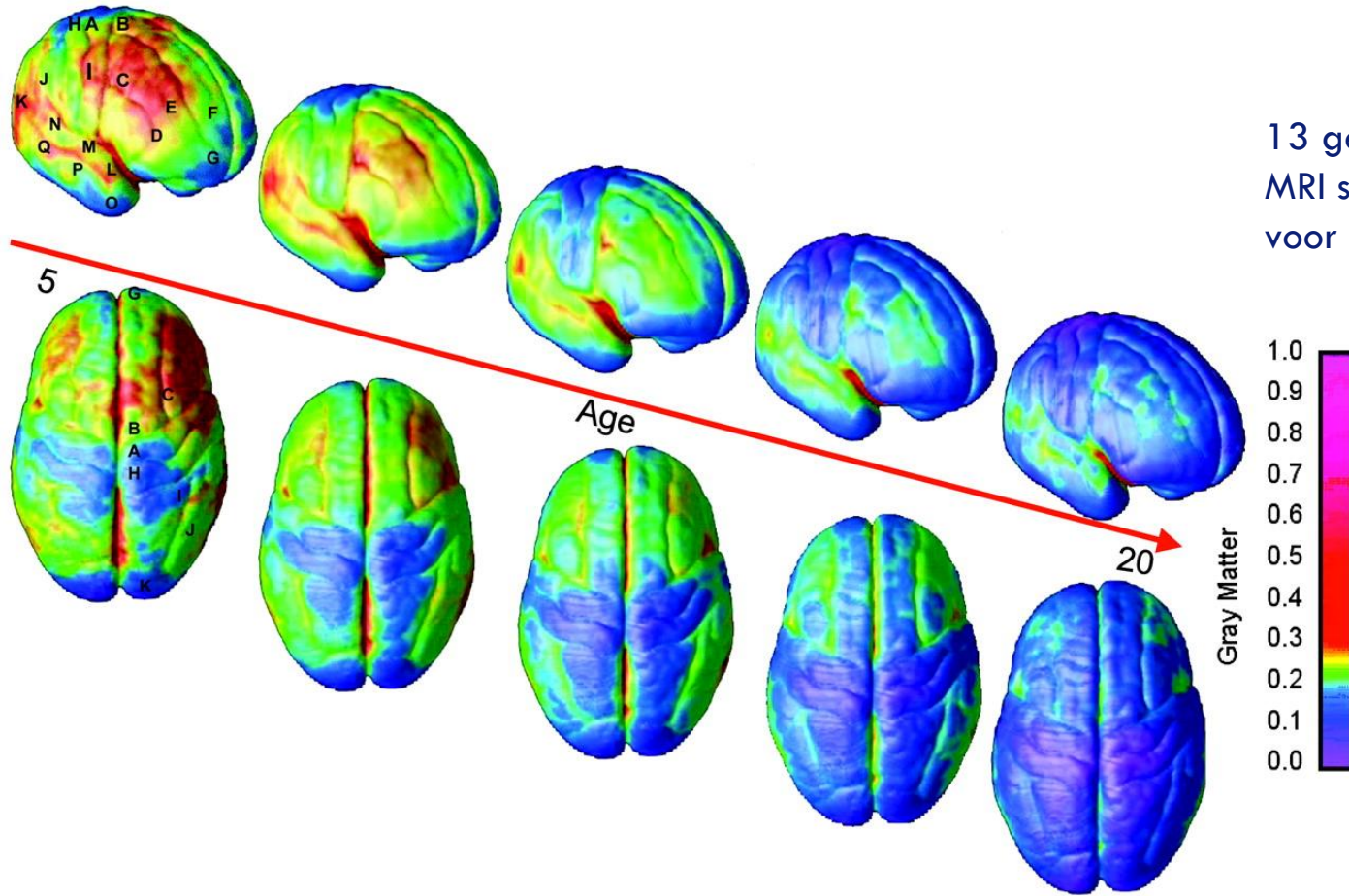
Hersenstructuur in *kinderen en adolescenten* van ouders met schizofrenie of bipolaire stoornis

Waarom adolescentie?

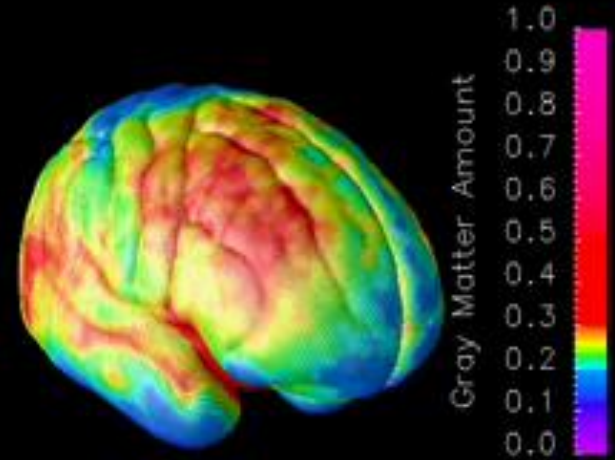
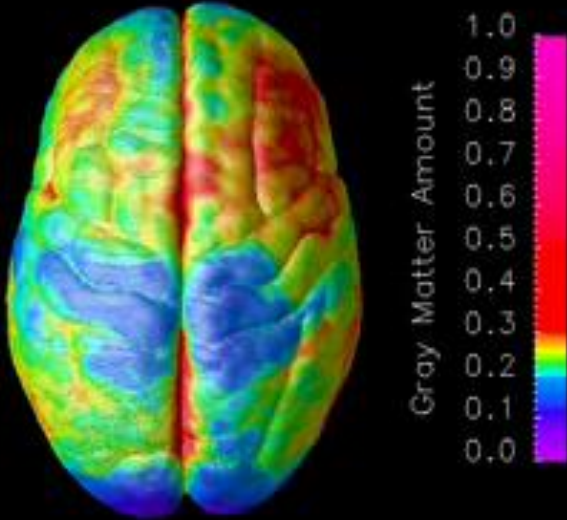
Gedragsveranderingen:

- Toename in *motivational salience of social dynamics* (leeftijdgenoten, status, prestige, sexuele/romantisch interesse)
- Toename in *sensation and/or novelty seeking*
- Verandering in verwerking van gezichten
- Verandering in slaap en circadiane regulatie



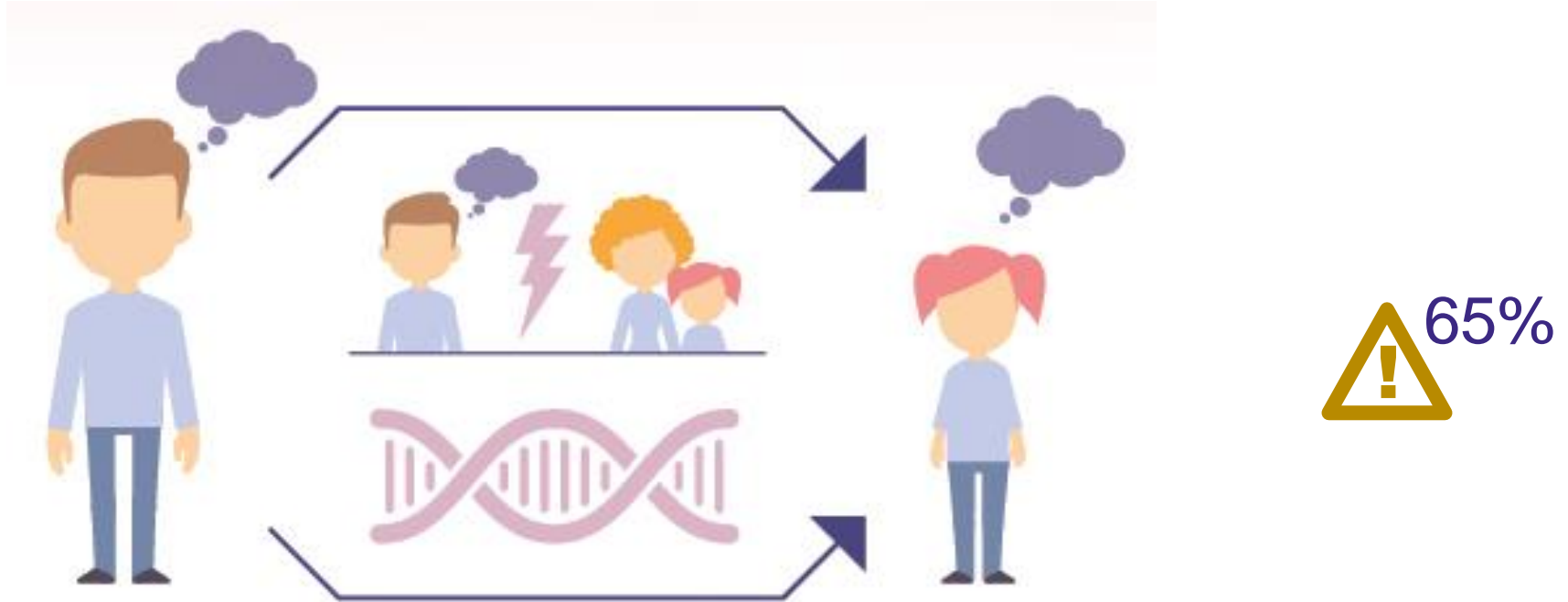


13 gezonde kinderen
MRI scan elke 2 jaar,
voor 8-10 jaar



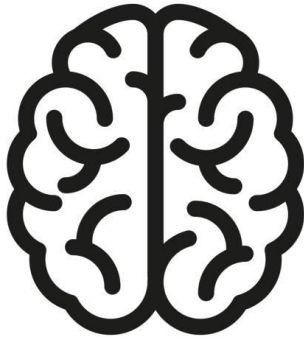
Waarom nakomelingen?

Uher et al 2023

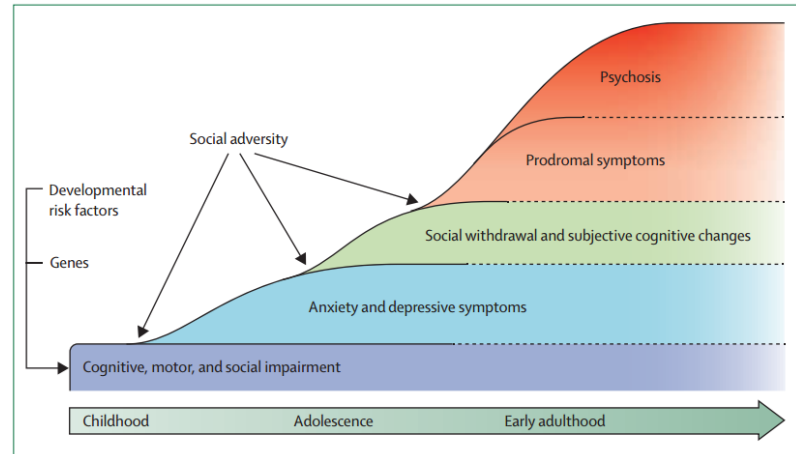


Waarom nakomelingen?

Pathofysiologie / etiologie



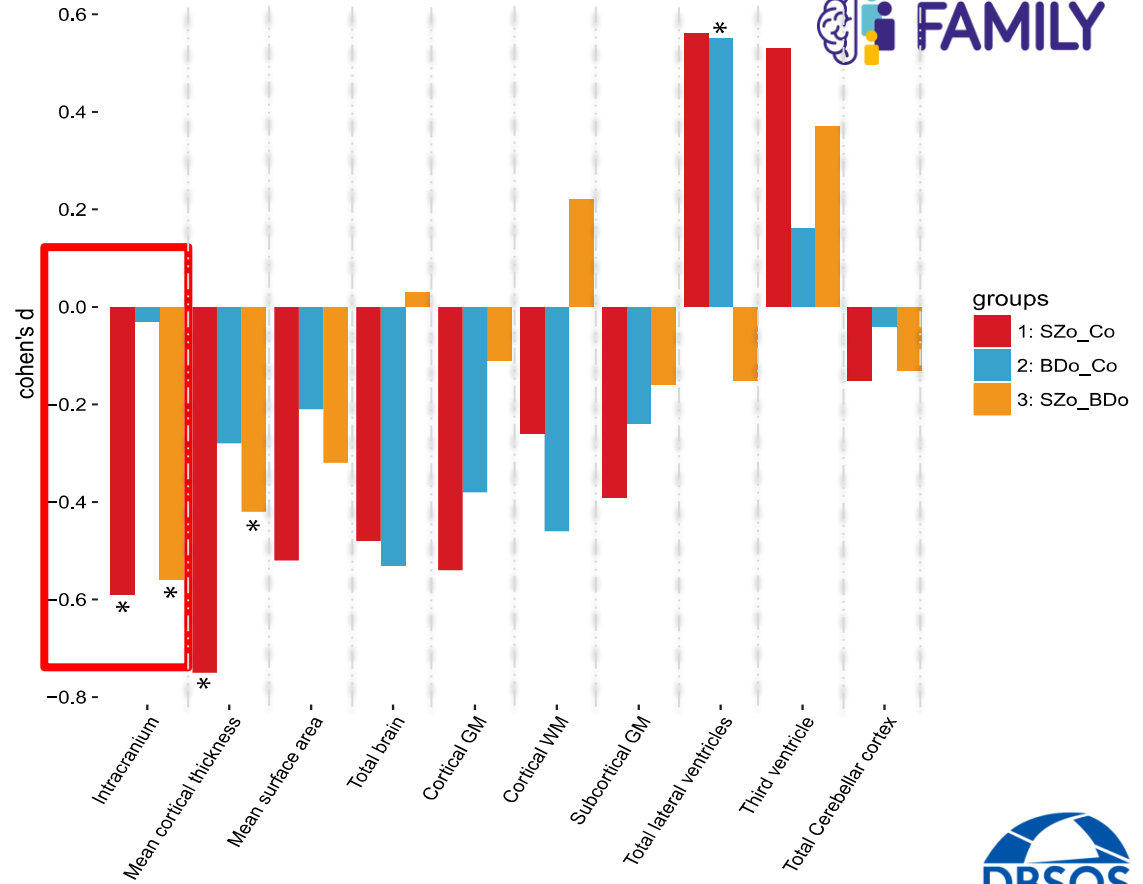
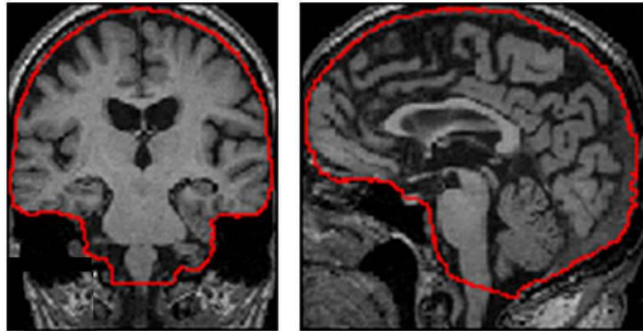
Voorspellen, vroeg detectie



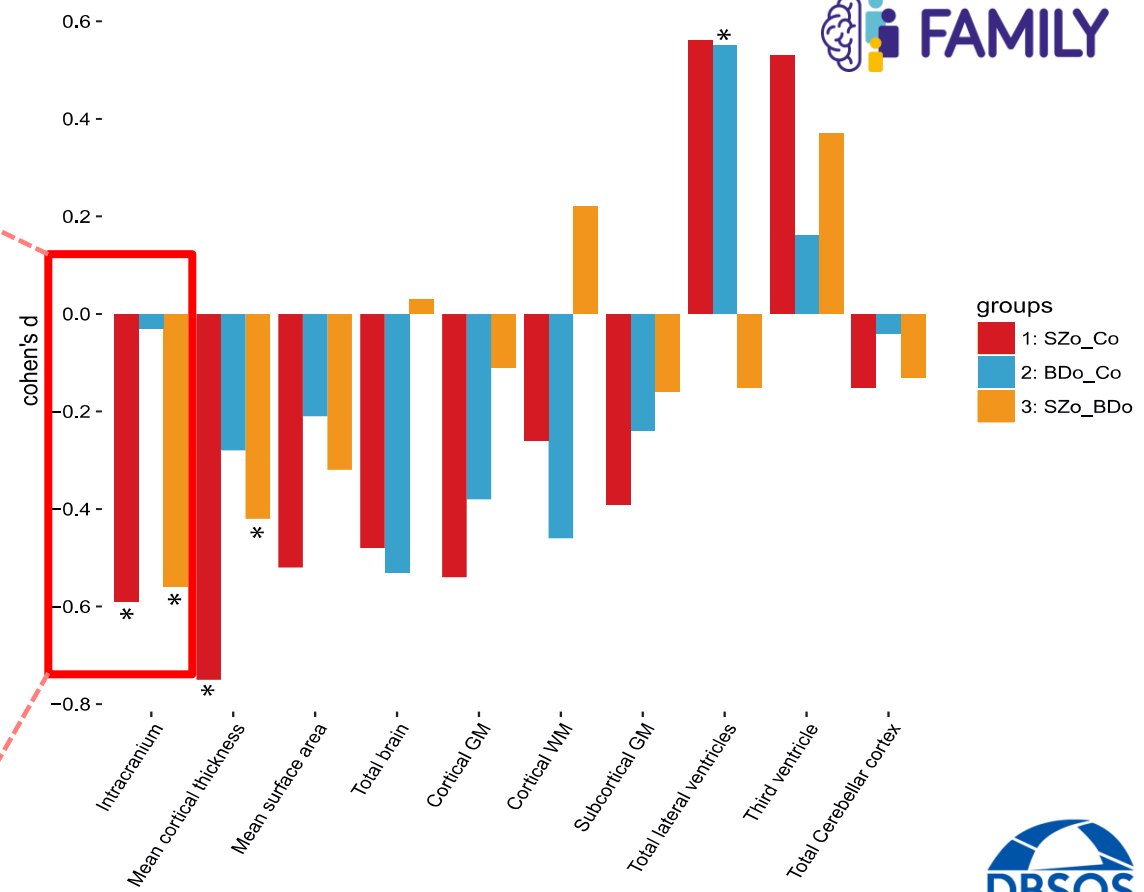
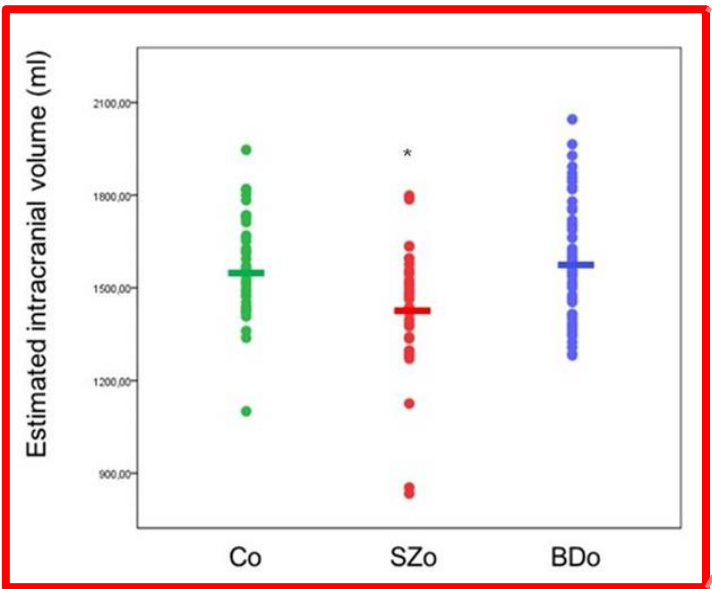
Diagnose ouder	Bipolaire stoornis		Schizofrenie		Controle	
	Visite 1	Visite 2	Visite 1	Visite 2	Visite 1	Visite 2
n	53	72	41	43	43	45
leeftijd	14.22 (2.61)	17.97 (2.60)	13.25 (2.88)	16.68 (2.96)	13.33 (2.19)	16.75 (2.45)
Geslacht, v/m	27/26	35/37	24/17	32/11	20/23	22/23

- Visite 1 leeftijd: 8 – 18 jaar
- Visite 2 leeftijd: 11 – 23 jaar
- scan interval 2 - 6 jaar
- 109 (44 BDo, 31 SZo en 34 Co) van de 188 offspring (58%) zijn twee keer gescand
- 297 MRI scans

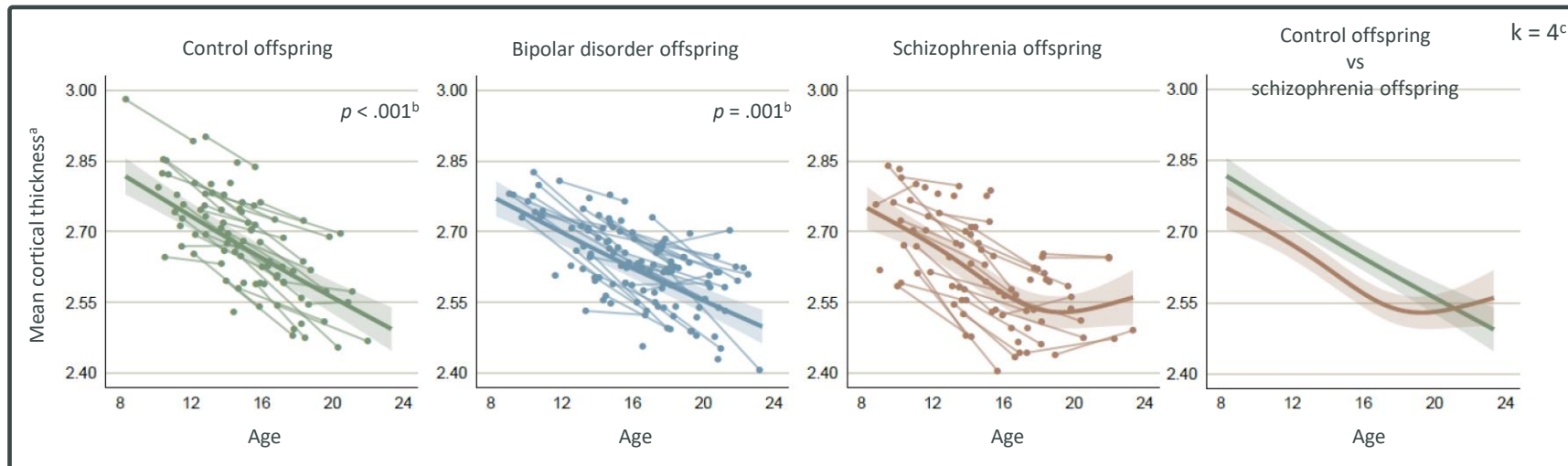
Van Haren et al, Eur Psychiatry, 2020



Van Haren et al, Eur Psychiatry, 2020



Hersenstructuur *ontwikkeling* in kinderen en adolescenten van een ouder met schizofrenie of bipolaire stoornis



^aeffect persisted in sensitivity analyses correcting for IQ or K-SADS sum scores

^bversus schizophrenia offspring

^ceffect was observed over a broad range of levels k .

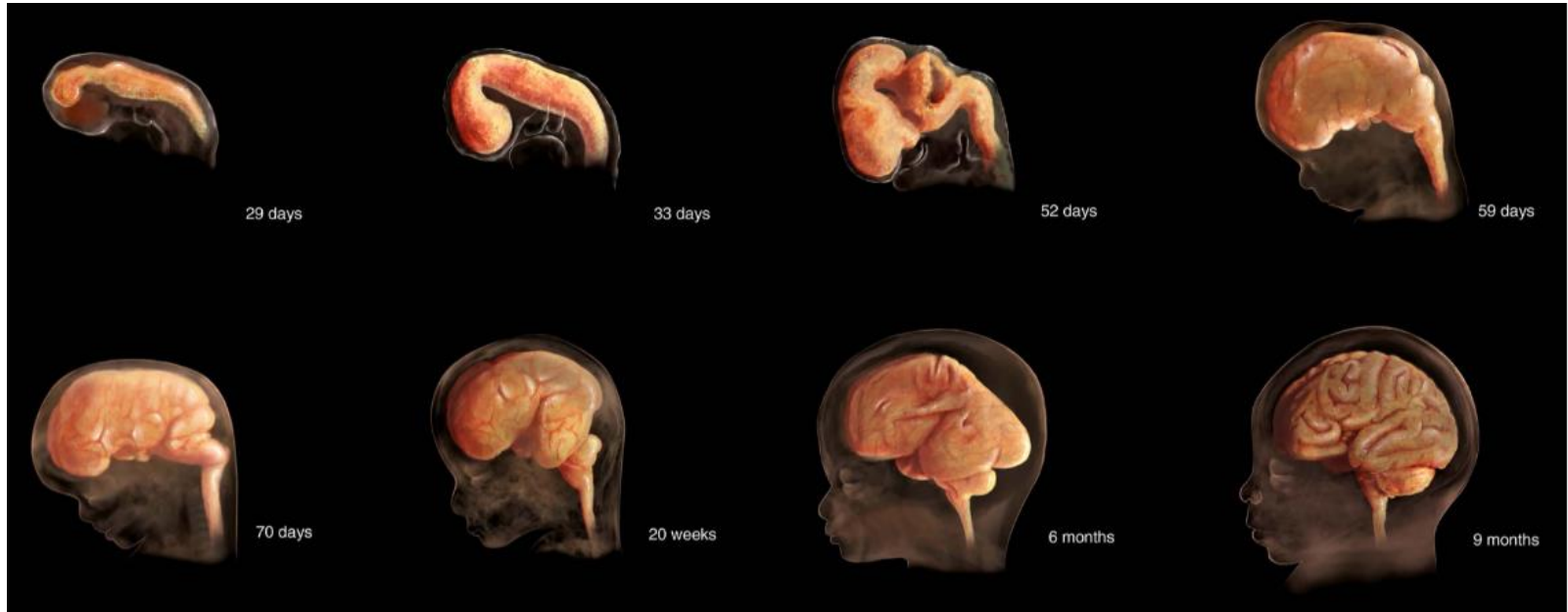
Conclusion

- Familiair risico op psychiatrische aandoeningen in het stemming-psychose spectrum is geassocieerd met veranderingen in hersenstructuur.
- Kinderen met een ouder met een diagnose in het stemming-psychose spectrum laten een afwijkende hersenontwikkeling zien, terwijl ze (nog) geen diagnose hebben, met name wanneer een ouder schizofrenie heeft.



Prenatale en postnatale ontwikkeling van de hersenen in kinderen van ouders met schizofrenie of bipolaire stoornis

Wanneer?



Konkel, 2018

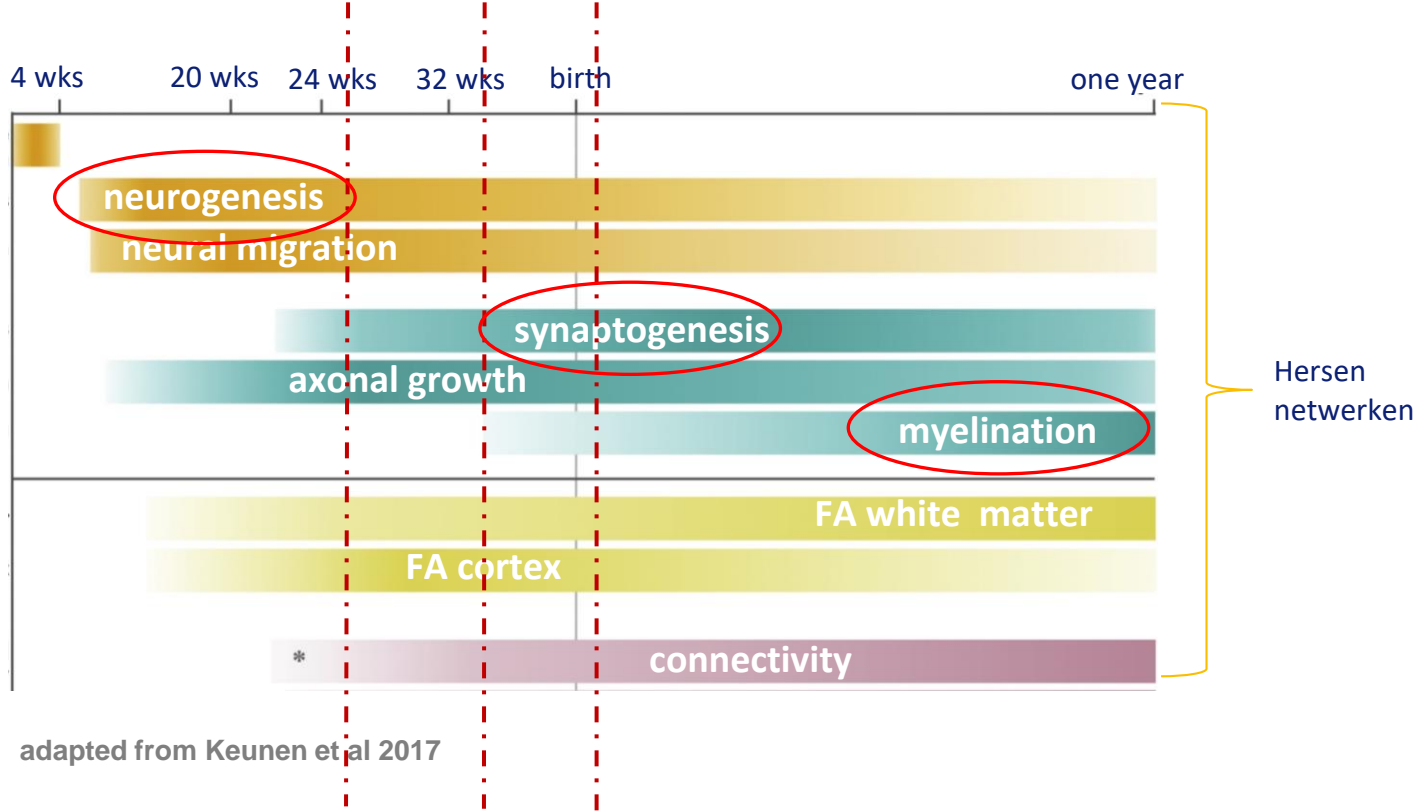


PANDA

1.
 - Het onderzoeken van de haalbaarheid om foetale en neonatale hersen scans te maken van kinderen met (en zonder) een ouder met een aandoening in het stemming-psychose spectrum mbv MRI.
2.
 - Het verkrijgen van pilot data om te onderzoeken of er verschillen zijn in hersenontwikkeling tussen kinderen met en zonder een ouder met een aandoening in het stemming-psychose spectrum.
 - Onderzoeken hoe kenmerken van hersenontwikkeling in kinderne met een ouder met een aandoening in het stemming-psychose spectrum samenhangen met ziekte-kenmerken in de aangedane ouder, de thuis omgeving of bonding.
- 3.

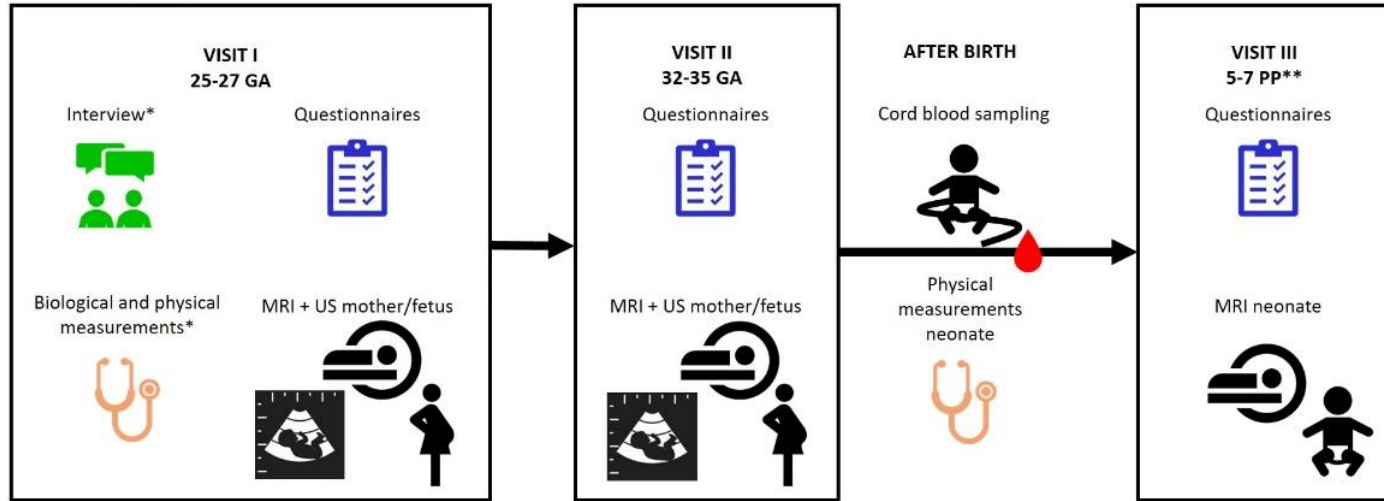


Wanneer? T1 T2 T3



adapted from Keunen et al 2017

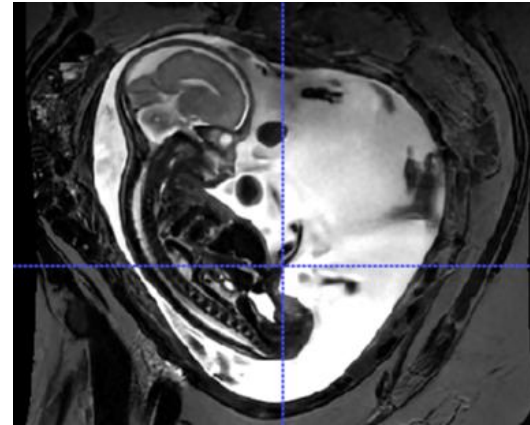
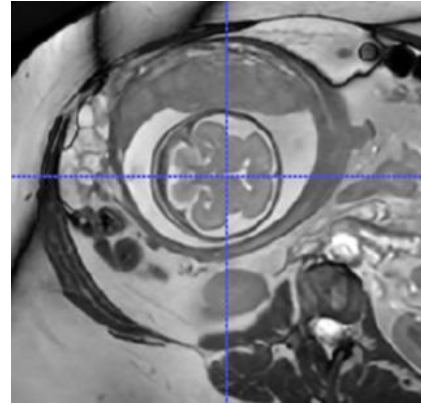
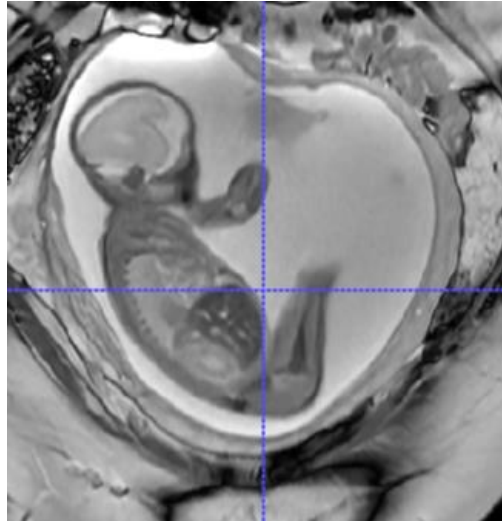




- Diagnose ouders DSM-V
- online:
 - Symptoom ernst depressie, manie, psychose, angst
 - Ervaren stress (perceived stress)
 - Trauma in kindertijd ouders
 - Parental bonding
 - drugs en medicatie gebruik van beide ouders



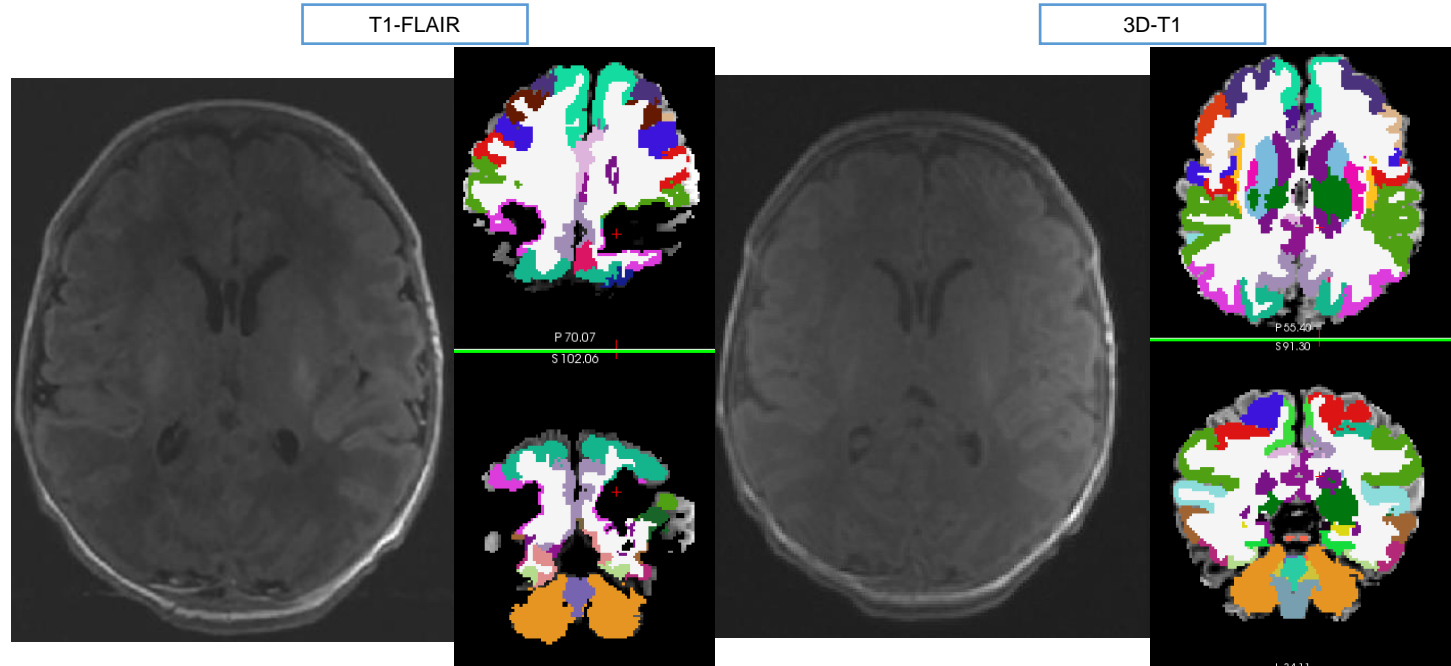
FIESTA - Fetal



T2w - Fetal



T1 weighted scan





PANDA co-create

1.

- Het verkrijgen van inzicht in de perceptie en ervaringen van (toekomstige) ouders en hun familieleden rondom risico op psychiatrisch ziek worden in hun (toekomstige) kinderen, hun behoefte aan zorg en advies en (biologisch) onderzoek rondom dit thema.

2.

- Het co-creëren van een informatie brief voor een foetale/neonatale hersen MRI studie in een iteratieve cyclus samen met (toekomstige) ouders met een psychiatrische aandoening.



- Heeft jouw psychiatrische aandoening of die van je partner invloed gehad op jullie beslissing om kinderen te krijgen?
- Waren er zorgen over de erfelijkheid van psychiatrische aandoeningen? Waren er andere zorgen?
- Welke voorlichting, steun of zorg zou je willen/gehad willen hebben rondom de keuze voor het krijgen van kinderen?
- Welke voorlichting, steun of zorg zou je willen voor je kinderen?
- Wat vind je van biologisch onderzoek naar psychiatrische aandoeningen? En hoe sta je tegenover MRI om de foetale en neonatale hersenontwikkeling te onderzoeken?

Special thanks



Erasmus MC, Rotterdam

Simon Poortman
Nikita Setiaman
Hugo Schnack
Manon Hillegers
Yllza Xerxa
Marjolein Barendse
Lisanne van Houtum
Hilmar Bijma
Juan Hernandez Tamames

Vrije Universiteit, Amsterdam

Martijn van den Heuvel
Siemon de Lange
Rachel Brouwer

UMC Utrecht, Utrecht

René Mandl
Sonja de Zwarte

Mount Sinai, New York

René Kahn

Paul Thompson, **ENIGMA** team, and colleagues from all participating sites



Dank voor jullie aandacht!

n.vanharen@erasmusmc.nl



Running in the FAMILY – Understanding and predicting the intergenerational transmission of mental illness

The FAMILY consortium will systematically integrate the family context in the study of mental disorders.

Families will be considered as an extra source of information beyond only individual information and allow the understanding and identification of the risk of transmission of mental illness from parents to offspring.

KEY OBJECTIVES

THEME 1:

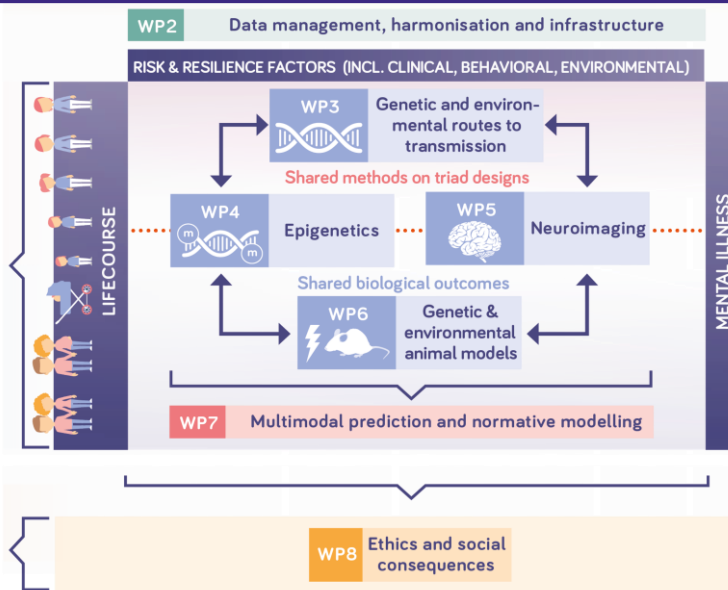
Understanding intergenerational transmission of risk

THEME 2:

Predicting risk of mental illness in a familial context

THEME 3:

Creating societal impact and end-user engagement



This work package (WP) framework is characterized by strong interconnections and synergistic methodological approaches.

Running in the FAMILY – Understanding and predicting the intergenerational transmission of mental illness



www.family-project.eu

Principal Investigator:
Prof. Dr. Neeltje van Haren
n.vanharen@erasmusmc.nl

Project duration: 5 years
Grant amount: 10.9 mio €



@family_eu



@Family-Project-EU

The FAMILY consortium brings together European expert research groups in

- statistical modelling of genetically informed designs
- causal inference
- prediction/machine learning
- computer-modelling and big data integration
- animal modelling
- neuroscience
- psychiatry
- developmental psychology

with expert teams in the fields of research ethics and bioethics.





Neeltje van Haren
Charlotte Cecil
Ryan Muetzel
Alexander Neumann
Steven Kushner
Manon Hillegers
Geeske van Woerden



Jean Baptist Pingault

Radboudumc

Christian Beckman
Emma Sprooten



Raffael Kalisch



Henning Tiemeier



Norwegian Institute of Public Health

Alexandra Havdahl



University of Zurich
UZH

Isabelle Mansuy



Josephine Castro
Gisela Sgranyes



Carmen Moreno



Merete Nordentoft
Bjorn Ebdrup
Anne Thorup



UNIVERSITY OF LATVIA

Signe Mezinska



UNIL | Université de Lausanne

Martin Preisig
Caroline Vandeleur



Andrea Raballo



Juliane Dittrich
Nina Karguth



John Saunders



Jörg Fegert
Karen Schlaegel

