

Epidemiological studies of schizophrenia

Citation for published version (APA):

Allardyce, J. G. S. (2009). *Epidemiological studies of schizophrenia*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20090528ja>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20090528ja](https://doi.org/10.26481/dis.20090528ja)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting (Summary in Dutch)

Schizofrenie is een ernstige en vaak verzwakkende aandoening gekarakteriseerd door symptomen zoals hallucinaties, waanideeën, desorganisatie, verlies van doelgericht gedrag en afname in sociaal functioneren. Bij sommigen verloopt de ziekte relatief mild, waarbij de persoon een of enkele episodes doormaakt met weinig tot geen blijvende beperkingen. Echter, bij ongeveer 47% van de patiënten is schizofrenie een levenslange aandoening, met blijvende symptomen en terugkerende episodes geassocieerd met een significante sociale beperking. De oorzaak van schizofrenie blijft echter onvindbaar. Hoewel het duidelijk is dat er een sterke familiale kwetsbaarheid bestaat waarbij eerstegraads familieleden van patiënten een hoger risico op morbiditeit voor schizofrenie hebben vergeleken met familieleden van controlepersonen. Schattingen variëren van 2-9% vergeleken met een risico voor familieleden van controles van ongeveer 0,5%. Tweelingstudies ondersteunen deze aanname ook met concordantie cijfers van 50% in monozygotische tweelingen en 4,1% in dizygotische paren, echter de genetische bijdrage blijft nog steeds onduidelijk en omgevingsrisicofactoren zoals het opgroeien in een stad, de leeftijd van de vader, cannabis gebruik hoofdzakelijk tijdens adolescentie en obstetrische complicaties worden ook verondersteld een rol te spelen.

Variatie in ziekte en tijd Epidemiologische methoden vergelijken systematisch en zetten een verzameling ziekte patronen in populaties over **TIJD, PLAATS** en in verschillende **PERSONEN**.

Variatie in ziekte over tijd. Dat ziektes toenemen en afnemen in bevolkingsfrequentie als gevolg van medische/bevolkingsgezondheid praktijken of door natuurlijke oorzaken is een van de axiomen van de klassieke epidemiologie. Variatie in ziekte in de bevolking vindt plaats over tijd doordat eigenschappen van mensen of hun omgeving veranderen. Zelfs als de sociale en fysische omgeving constant zouden blijven zouden patronen in het voorkomen van ziekten over tijd voorkomen (natuurlijk veel trager, eerder evolutionaire tijdschalen) omdat genetische veranderingen onvermijdelijk zijn en deze het ontstaan en de persistentie van een ziekte beïnvloeden. Genetische veranderingen ontstaan door een aantal verschillende processen waaronder genetische drift, genetische mutatie en epigenetische transmutaties, die random variatie in de genfrequentie veroorzaken van generatie op generatie. In kleine populaties kan genetische drift tot belangrijke genetisch aangestuurde ziekte verschillen leiden, echter in grotere populaties blijft de genetische DNA (deoxyribonucleic acid) sequentie relatief stabiel over tijd. De klassieke epidemiologische methodologie veronderstelt dat veranderingen in het voorkomen van ziekten in grote bevolkingen die plaatsvinden binnen korte tijd (tientallen jaren) geheel toe te schrijven zijn aan omgevingsfactoren. Hoofdstuk 2 van dit proefschrift onderzoekt de trend van incidentie van schizofrenie over tijd in Dumfries & Galloway in de periode 1979-1989. In deze regio was er geen gradiënt te zien.

Variatie van ziekte in plaats Gelijke inzichten in de etiologie kunnen bepaald worden door systematisch de variatie van ziekte cijfers te vergelijken tussen populaties met verschillende demografische en omgevingskenmerken. In Hoofdstuk 3 4 & 5 wordt deze spatiële variatie onderzocht en de resultaten suggereren dat in stedelijke gebieden en gebieden met lage sociale cohesie eerste psychotische episoden en schizofrenie vaker voorkomen.

Variatie in persoon (klinische epidemiologie: subgroep analyses) benut de inherente heterogeniteit die gezien wordt in populaties. In Hoofdstuk 6 van dit proefschrift zal ik de bestaande literatuur systematisch bestuderen en vinden dat, hoewel familiale kwetsbaarheid de grootste effecten heeft, er ook sterke bewijzen zijn dat paternale leeftijd een matig sterke invloed heeft, wat mogelijk wijst op het bestaan van epigenetische mechanismen dat verder onderzoek vereist. Bij elke epidemiologische studie staat het thema “ patiënt zijn” centraal. Hoe we een ziekte-uitkomst definiëren bepaalt de geschatte cijfers in beschrijvende epidemiologische studies en de berekende effect groottes in analytische studies naar risicofactoren. Vanaf 1960 hebben psychiaters veel energie besteedt aan het verbeteren van de betrouwbaarheid van psychiatrische diagnoses in algemeen, en speciaal van schizofrenie. Dit heeft geresulteerd in een aantal operatio-

nele definities van schizofrenie met acceptabele betrouwbaarheid, maar allen variëren en het is twijfelachtig welke aangenomen moet worden. Het hoofdprobleem is dat we niet weten of het concept schizofrenie enige validiteit heeft, en als dat al zo is, welke operationele definitie de validiteit het best reflecteert. Dat schizofrenie op zijn best een voorlopige diagnostische categorie is heeft serieuze gevolgen voor het opzetten van epidemiologische studies en de interpretatie van resultaten. In Hoofdstuk 7 8 9 & 10 van dit proefschrift onderzoek ik zowel theoretisch als empirisch de bruikbaarheid van categorische diagnoses in schizofrenie vergeleken met dimensionale gekwantificeerde symptoomprofielen. Deze studies suggereren dat er weinig te winnen is met het gebruiken van dimensionale maten alleen, hoewel ze licht kunnen bijdragen aan de voorspellende waarschijnlijkheid in uitkomst studies als ze samen met diagnoses worden gebruikt. De lijn die het onderzoek heeft gevolgd is van klassieke epidemiologische paradigma's in variatie in tijd, plaats en persoon naar het exploreren van mogelijke nieuwe benaderingen in het onderzoek naar zowel omgevingsfactoren als ook genetische risicofactoren. In de komende tien jaren is het te verwachten dat de manier waarop we onze risicofactoren meten verfijnd zal worden en zullen we ze bestuderen over verschillende hiërarchische/systematische niveaus (maatschappelijk, individueel & moleculair) in genetisch onderzoek.