

# GROUP

Genetic Risk and Outcome of Psychosis

## RGOc symposium

1 december 2009  
Assen

[www.group-project.nl](http://www.group-project.nl)

GROUP

# GROUP

Genetic Risk and Outcome of Psychosis

## Genetic Risk and Outcome of Psychosis



UMC Utrecht, AMC-Amsterdam  
UMC Groningen, Universiteit Maastricht  
35 GGZ instellingen

En 3686 deelnemers!!

GROUP

## Organisatie GROUP

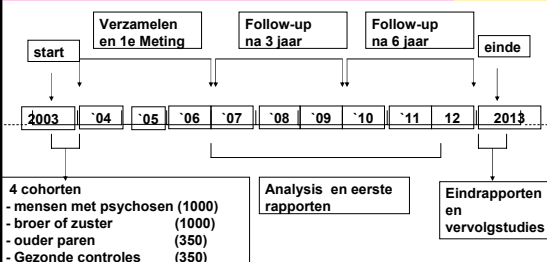
- Researchverpleegkundigen, onderzoekspychiaters en AIO's
- 4 Site-Coordinatoren
  - AMC, UMCU, UMCG, UMCM
- Stuurgroep: 4 universitaire afdelingen + 2 vertegenwoordigers GGZ-instellingen
- Nationale en internationale adviesraad

GROUP

## Financiering GROUP

- ZonMw: Geestkracht programma
- De 4 UMC's
- De 30 deelnemende GGZ-instellingen
- Farmaceutische industrieën: Bristol Meyers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca
- NIMH funded UCLA studie en Welcome trust

## Onderzoekschema Group studie



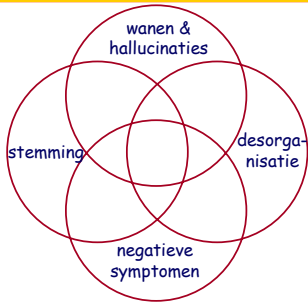
GROUP

## centrale vraagstellingen GROUP

- wie wordt *waarom* psychotisch
- wie wordt dat *waarom niet*
- wat is de rol van genetische factoren
- wat is de rol van omgevingsfactoren
- wat is de interactie: gen en omgeving

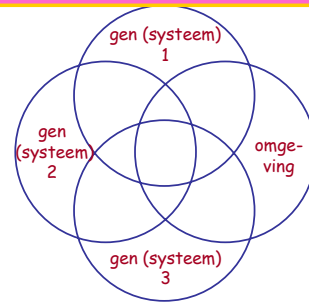
GROUP

Probleem : Schizofrenie is zeer heterogene aandoening

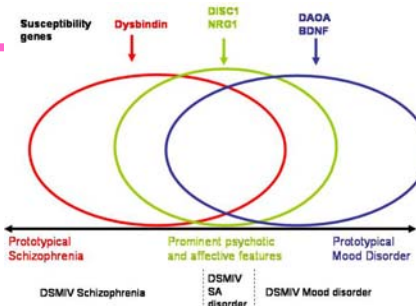


GROUP

Elk symptoom zijn eigen gen?



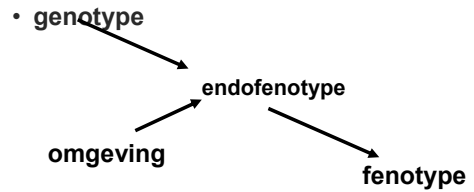
GROUP



Craddock, O'Donovan and Owen, Schizophrenia Bulletin, 2006

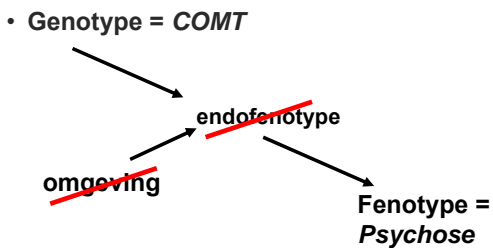
GROUP

COMT als voorbeeld: van gen – omgeving- interactie



GROUP

Van gen direct naar psychose, COMT te zwak effect



GROUP

Cannabis x COMT: kans op psychose

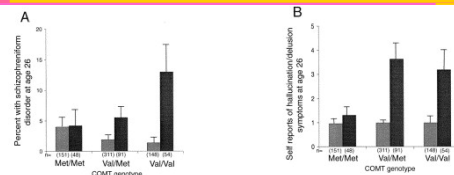


Figure 1. invloed van cannabis gebruik in de adolescentie op het krijgen van psychose / psychotische symptomen op volwassen leeftijd wordt gemodereerd door COMT-enzym activiteit.

(A) Percentage mensen met schizofrenie op 26 jarige leeftijd.  
(B) Gemiddelden zelfrapportage van psychotische symptomen (hallucinaties & wanen).

In adolescentie wel cannabis gebruik : **zwart**;

geen cannabis gebruik : **grijs**

GROUP

## Waar staan we nu?

- 1ste fase afgesloten, database vrijgegeven, 26 promovendi en postdocs aan de slag
- 2de fase sinds 1 jaar in uitvoering: goede medewerking, weinig uitval
- PFP: patienten en familie participatie

GROUP

## Onderwerp van deze presentatie

- Kenmerken van de patientenpopulatie
- Beloop en sociaal functioneren

GROUP

## GROUP – totaal 3686 personen

- Patienten 1060
- Broers en zusters 1098
- Vaders en moeders 938
- Controlepersonen 590

Beoogde aantallen ruimschoots gehaald  
(1000 + 1000 + 700 + 350 = 3050)

Doel: 1<sup>e</sup> of recente psychose, met eerste aanvang tot 10 jaar terug

GROUP

## Inclusie criteria GROUP

- Leeftijd tussen 18 en 50 jaar
- DSM-IV: schizofrenie, schizofreniform, schizoaffectief, waanstoornis, psychotisch stoornis NOS
- Goed Nederlands sprekend
- Informed consent
- Voor gezonde controles: geen lifetime psychotische stoornis of bij 1<sup>ste</sup> graads familie

GROUP

## Representativiteit

- Is patiëntcohort representatief voor alle 1<sup>e</sup> psychose-patiënten in Nederland? Nee en ook niet beoogd
- Verzorgingsgebied van ggz-instellingen is niet strict bepaald
- Inclusie alleen als ouder(s), broer of zus ook meedoen
- Vergelijking met zuivere 1<sup>e</sup> psychose-cohorten in Groningen/Drenthe, Den Haag, Amsterdam, MESIFOS-studie

GROUP

## Enkele kenmerken van de patiënten

Geslacht: 77 % mannen  
Leeftijd: 27 jaar (mediaan 25,5)

Etniciteit (afkomst grootouders):

68 % autochtoon, Nederland  
11 % België (en deels Nederlands)  
21 % allochtone afkomst (helft deels Nederlands)

Burgerlijke staat: 89 % ongehuwd  
Kinderen: 11 %  
Huishouden: 40 % bij ouders, 35 % alleenwonend  
9 % partner/familie, 16 % in GGz

GROUP

## Etniciteit (afkomst grootouders)

- Marokko
- Suriname
  - Turkije
- Indonesie
- Antillen
  - China
  - elders

GROUP

## Beroepen

Aannemer (zelfstandig)	Kok
Activiteitenbegeleider	Maatschappelijk werker
Bevelvoerder	Melkveehouder
Brandweerman	Offsetdrukker
Cartoonist	Postbode
Constructietekenaar	Profvoetballer
Dierenarts	Receptioniste
Fietsenmaker	Schilder
Grafdelver	Tandarts
Ingenieur	Verpleegkundige
Jurist	Visboer

GROUP

## Enkele kenmerken van de patiënten

### Opleiding:

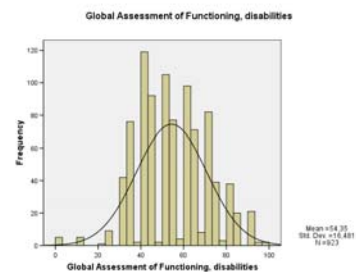
26 % VWO, HBO, WO  
15 % bezig in die opleiding

13 % speciaal onderwijs  
66 % ≥ 1x blijven zitten

**Functioneren:** GAF-Beperkingen = 54  
Tamelijk moeilijk functioneren op school, in het werk, in relaties en familie

GROUP

## GAF-Beperkingen



GROUP

## Conclusies (1)

- Overwegend mannelijke, ongehuwde, patiënten van midden 20 met een redelijke opleiding die tamelijk moeilijk functioneren in school, werk en relaties.
- Qua huisvesting en werk valt de groep wat in tweeën uiteen: alleen of samen, met of zonder.
- Vergeleken met eerdere 1<sup>ste</sup> psychose cohorten meer mannen en iets ouder en qua etniciteit veel gemengder

GROUP

### I. Zijn er grote verschillen met broers/zusters en gezonde niet-familiaire controlepersonen?

- Geslacht: vrouwen overwogen bij broers/zusters (54%), controlepersonen (54%) en ouders (58%).
- Leeftijd: broers/zusters (beide 28 jaar) en controlepersonen (30 jaar) zijn iets ouder dan patiënten (27 jr). Vader is gemiddeld 56 jaar en moeder 54 jaar.
- Burgerlijke staat: broers (65%), zusters (52%) en controlepersonen (55%) zijn minder vaak ongehuwd dan patiënten (89%).

GROUP

## II. Zijn er grote verschillen met broers/zusters en gezonde niet-familiaire controlepersonen?

- Opleiding: patiënten vaker (52%) opleiding niet afgemaakt dan broers/zusters (38-43%) en controlepersonen (43%); vaker speciaal onderwijs gehad (13% vs. 9, 4 en 3%); en vaker lager (VBO) en middelbaar (MBO) onderwijs (74% vs. 61%, 59% en 45%).
- Huishouden: broers (37%), zusters (54%) en controlepersonen (47%) wonen vaker met partner dan patiënten (9%).
- Werk: niets over bekend bij broers, zusters en controlepersonen.

GROUP

## Conclusie (2)

Broers en zusters, evenals gezonde controles

- Vaker iets ouder,
- Minder vaak ongehuwd,
- Vaker opleiding afgemaakt
- Minder vaak speciaal onderwijs
- Minder vaak lager en middelbaar onderwijs

GROUP

## I. Ziektebeloop

- Het begin
- Duur van 1<sup>o</sup> psychotische episode
- Optreden van aantal en duur van relapse
- Ziekenhuisopnames, vrijwillig en onvrijwillig
- Optreden van suicidepogingen
- Algemene indruk van ziektebeloop tot nu toe
- Diagnostiek

GROUP

## II. Ziektebeloop

Duration Untreated Psychosis = 1 jaar (SD = 2,7)

1<sup>o</sup> episode duur: gemiddeld: 12 maanden = 1 jaar  
mediaan: 5 maanden  
76% ≤ 12 maanden

1 ≥ relapse: 77%

- Duren veel korter, gem. ≤ 6 mnd, met mediaan ≤ 3 mnd.

Alle ziekteduren bij elkaar:

Gemiddeld 16 maanden (1,3 jaar)  
Mediaan 8 maanden  
63%: ≤ 1 jaar  
5% : ≥ 5 jaar

GROUP

## III. Ziektebeloop

22% suicidepoging

5% voor begin psychose  
17% daarna

Gemiddeld 2 pogingen

Mediaan 1 (65%)  
30% serieuze doodswens

GROUP

## IV. Ziektebeloop

	Ziekte duur (maanden)	
In 1 <sup>o</sup> episode	13%	13
Remissie na 1 <sup>o</sup> episode	20%	10
Deels remissie daarna	18%	14
Remissie, meerdere episoden	12%	12
Deels remissie, idem	22%	19
Chronisch psychotisch (matig ernstig 11%, ernstig 4%)	15%	33
Dus:	32% volledige remissie	
	40% gedeeltelijke remissie	
	28% nog psychotisch	

GROUP

## Psychotische episoden per regio

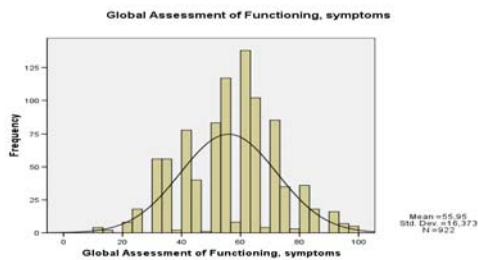
	Amsterdam	Utrecht	Maastricht	Groningen
1 <sup>de</sup> psychose	135	121	104	140
2 <sup>de</sup> psychose	70	49	66	43
≥ 3 <sup>de</sup> psychose	33	36	53	37
Totaal	238	206	223	220

## V. Ziektebeloop

Aanwezigheid van negatieve symptomen tijdens gedeeltelijke remissie of naast chronische psychose

Nee	14 %
Mild aanwezig	42 %
Duidelijk aanwezig	44 %

## GAF- Symptomen



## VI. Ziektebeloop

	GAF-Sym	GAF-Bep
1 <sup>e</sup> episode	47	47
remissie, na 1 <sup>e</sup> episode	64	66
deels remissie daarna	54	56
remissie, episodisch	64	65
Deels remissie, idem	53	55
chronisch psychotisch, mild	47	49
chronisch psychotisch, ernstig	39	37
onbekend	49	53

## Opname en overige behandeling

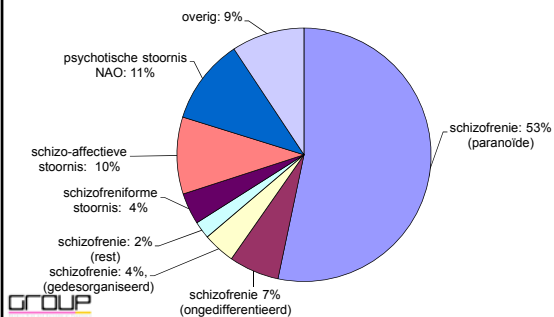
- Tijdens 1<sup>e</sup> episode: 67% (44% vrijwillig, 23% onvrijwillig), dus 1 op de 3 opnames is gedwongen.
- Dit beeld geldt ook voor volgende episoden.
- Gemiddelde opnameduur 6 maanden, mediaan = 3 maanden.
- Gemiddeld aantal opnames: 2, mediaan: 1.

21% geen enkele opname  
52% heeft dagbehandeling gehad  
83% ambulante behandeling  
14% beschermd wonen

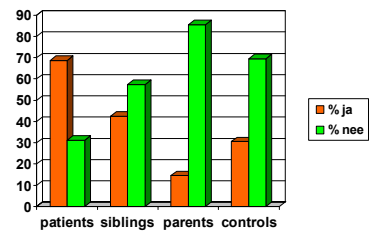
## Conclusie Ziektebeloop

- Gemengd cohort van 1<sup>ste</sup> psychose en episodisch/chronisch psychosen
- Kleine groep met lange DUP
- Eénderde is in remissie!!
- Eén op de 3 opnames is gedwongen!!

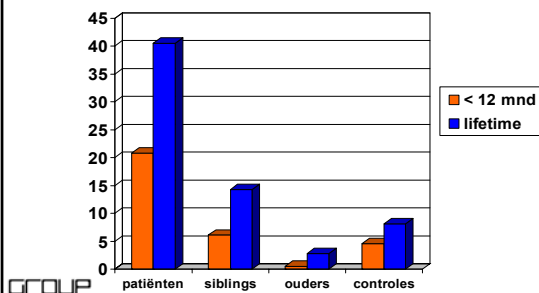
## Diagnostiek Patiënten in GROUP



## Drug gebruik (%) > 5x in leven



## DSM-IV Cannabis afhankelijkheid of misbruik (%)



## I. Wonen en werken

in periode van ontstaan psychose tot datum inclusie (gem. 5 jr.)

Belangrijkste vorm van huishouden (N=933)

Alleenwonend	31 %
Bij ouders	42 %
Bij partner	7 %
In GGZ-instelling	16 %
Zwervend/dakloos	1 %

Functioneren in huishouden (N=816)

Geen beperkingen	32 %
Lichte beperkingen	33 %
Duidelijke beperkingen	28 %
Zeer ernstige beperkingen	7 %

## II. Wonen en werken

in periode van ontstaan psychose tot datum inclusie (gem. 5 jr.)

- 56 patiënten (6%) zwierven of waren dakloos gemiddeld 7 maanden (1-80 maanden)
- 49 patiënten (5%) verbleven in gevangenis gemiddeld 11 maanden (1-98 maanden)
- Geen samenloop van gevangenisverblijf en dakloosheid

## III. Wonen en werken

in periode van ontstaan psychose tot datum inclusie (gem. 5 jr.)

Hebben de patiënten (betaald) gewerkt in die periode (N=939)

Nee	49 %
Ja, fulltime	26 %
Ja, parttime	25 %

Gemiddeld 22 mnd betaald werk (mediaan 12 mnd, var. 1 - 98 mnd).

Gemiddeld 14 maanden vrijwilligerswerk (mediaan 7 mnd, var. 1 - 84 mnd).

## IV. Wonen en werken (4)

in periode van ontstaan psychose tot datum inclusie (gem. 5 jr.)

Prestaties op het (vrijwilligers)werk in die periode:

Goed	40 %
Redelijk	36 %
Slecht	17 %
Erg slecht	7 %

Niveau huidige baan (vergeleken met opleiding en achtergrond)

Veel lager	18 %
Lager	31 %
Hetzelfde niveau	49 %
Hoger	1 %

GROUP

## V. Wonen en werken

in periode van ontstaan psychose tot datum inclusie (gem. 5 jr.)

Fulltime huishouden: 7 %  
Gemiddeld 28 maanden

Fulltime in opleiding 27 %  
Gemiddeld 20 maanden

GROUP

## VI. Wonen en werken

Alleen werk	45%
Alleen huishouden	2%
Alleen studie	13%
Werk + huishouden	4%
Werk + studie	14%
Werk + huishouden + studie	2%
Huishouden + studie	1%
Anders	19%

GROUP

## Functioneren GAF- Bepkeringen

- Vrouwen functioneren relatief beter (58) dan mannen (53)
- Leeftijd zwak verband met functioneren ( $r=.08$ )
- Patienten uit België functioneren relatief beter (58) en patiënten met gemengde (allochtoon/Nederlands) afkomst relatief slechter (50) dan de Nederlandse en allochtone patiënten (54)
- Hogere opleiding correleert met beter functioneren ( $r=.23$ )
- Gehuwden en met partner samenwonenden functioneren relatief beter (63-4) evenals werkenden (58) vergeleken met de andere groepen

GROUP

## Conclusie Wonen en Werken

- Gemengd beeld met tamelijk sterke contrasten in functioneren: kwart tot eenderde doet het slecht in de periode onset tot inclusie (5 jaar).
- Samenhang met sociodemografische kenmerken overeenkomstig verwachtingen
- Opmerkelijk wellicht is het geringe verschil tussen Is patiëntencohort representatief voor alle 1<sup>e</sup> psychose-patiënten in Nederland? allochtone en Nederlandse patiënten wat betreft dagelijks functioneren

GROUP

- GROUP 1<sup>E</sup> METING GOED GELUKT

METING VAN GENOTYPE, FENOTYPE EN ENDOFENOTYPE

ONDERZOEKEN NAAR  
COGNITIE, CANNABIS,  
BEWEGINGSSTOORNISSEN,  
(f)-MRI onderzoek,

GROUP



# 'Whole-genome' analyses

- Doorzoek het *gehele* DNA op variaties die iets met schizofrenie te maken kunnen hebben
- Geen *a priori* aannames over functie van het DNA stuk

# Structurele genomische afwijkingen

Variaties in het aantal kopieën: CNVs

nature | Vol 455 | 1 September 2008 | doi:10.1038/nature07229

## LETTERS

### Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia

Heim Stefansson<sup>1\*</sup>, Dan Rujescu<sup>2\*</sup>, Sven Cichon<sup>3,4\*</sup>, Olli P. H. Pietiläinen<sup>5</sup>, Andres Ingason<sup>6</sup>, Stacy Steinberg<sup>7</sup>, Ragnheidur Fossdal<sup>1</sup>, Engilbert Sigurdsson<sup>6</sup>, Thordur Sigmundsson<sup>6</sup>, Jacobine E. Buzer-Voskamp<sup>7</sup>, Thomas Hansen<sup>8</sup>, Klaus D. Jakobsen<sup>9</sup>, Pierandrea Muglia<sup>10</sup>, Clyde Francks<sup>10</sup>, Paul M. Matthews<sup>11</sup>, Arnaldur Gylfason<sup>1</sup>, Bjarni V. Halldorsson<sup>1</sup>, Daniel Gudbjartsson<sup>1</sup>, Thorger E. Thorgerisson<sup>1</sup>, Asgeir Sigurdsson<sup>1</sup>, Adalbjörg Jonasdóttir<sup>1</sup>, Aslaug Jonasdóttir<sup>1</sup>, Asgeir Björnsson<sup>1</sup>, Sigurborg Mattiasdóttir<sup>1</sup>, Thorarinn Blöndal<sup>1</sup>, Magnus Haraldsson<sup>1</sup>, Brynja B. Magnúsdóttir<sup>1</sup>, Ina Giegling<sup>12</sup>, Hans-Jürgen Möller<sup>13</sup>, Annette Hartmann<sup>14</sup>, Kevin V. Shianna<sup>15</sup>, Dongliang Gu<sup>16</sup>, Anna C. Need<sup>17</sup>, Caroline Crombie<sup>18</sup>, Gillian Fraser<sup>19</sup>, Nicholas Walker<sup>20</sup>, Jouko Lonqvist<sup>21</sup>, Jaana Suvisaari<sup>22</sup>, Annamarie Tuulio-Henriksson<sup>23</sup>, Tiina Paunio<sup>24</sup>, Tims Touloupoulou<sup>25</sup>, Elvira Bramon<sup>26</sup>, Marta Di Forti<sup>27</sup>, Robin Murray<sup>28</sup>, Mirella Ruggeri<sup>29</sup>, Evangelos Vassos<sup>30</sup>, Sarah Tosato<sup>31</sup>, Muriel Walshe<sup>32</sup>, Tao Li<sup>33</sup>, Catalina Vasilescu<sup>34</sup>, Thomas W. Mühleisen<sup>35</sup>, August G. Wang<sup>36</sup>, Henrik Lilum<sup>37</sup>, Srđan Djurović<sup>38,39</sup>, Ingrid Melle<sup>40</sup>, Jes Olesen<sup>41</sup>, Lambertus A. Kiemeneij<sup>42</sup>, Barbara Franke<sup>43</sup>, GROUP<sup>1</sup>, Chiara Sabatti<sup>44</sup>, Nelson B. Freimer<sup>45</sup>, Jeffrey R. Gulcher<sup>46</sup>, Unnur Thorsteinsdóttir<sup>1</sup>, Augustine Kong<sup>1</sup>, Ole A. Andreassen<sup>47,48</sup>, Roel A. Ophoff<sup>49</sup>, Alexander Georg<sup>50</sup>, Marcella Rietschel<sup>51</sup>, Thomas Werge<sup>52</sup>, Hannes Petursson<sup>53</sup>, David B. Goldstein<sup>54</sup>, Markus M. Nöthen<sup>54</sup>, Leena Peltonen<sup>55,56</sup>, David A. Collier<sup>56,57</sup>, David St Clair<sup>58</sup> & Kari Stefansson<sup>1,51</sup>

GROUP

1. **Step 1:** gezonde bevolking screenen op "de novo" CNVs
2. 2160 kind-pa-ma trio's en 5558 kind-ouder duo's
3. 66 zeldzame de novo CNVs
4. **Step 2:** komen deze 66 CNVs vaker voor bij schizofrenie pt?
5. 1433 Sz patiënten en 33250 gezonde controles.
6. Van de 66 CNVs komen er 3 significant vaker voor bij schizofrenie
7. **Step 3:** replicatie: komen deze 3 vaker voor bij schizofrenie pt?
8. 3285 Sz patiënten en 7951 gezonde controles

Table 2 | Significant association of deletions at 16p11.2, 15q11.2 and 15q23.3 with schizophrenia and related psychoses in the combined sample

Gene	Chromosome 15:8434-14236 (Mb)	Chromosome 15:20.32-20.78 (Mb)	Chromosome 15:2872-3532 (Mb)
Case	Controls	Case	Controls
Summary	2 of 451	2 of 451	2 of 451
Germany	2 of 451	0 of 441	0 of 441
Scotland	0 of 451	0 of 441	0 of 441
The Netherlands	0 of 451	0 of 441	0 of 441
Norway	0 of 451	0 of 441	0 of 441
Denmark*	1 of 442	0 of 442	0 of 442
China*	0 of 438	0 of 438	NA
Phase II			
OR	= (2.85, 4)	2.13 (1.01, 4.60)	16.47 (1.52, 833.38)
P-value	5.6 × 10 <sup>-4</sup>	0.032	7.9 × 10 <sup>-7</sup>
Phase I and II			
OR	14.83 (3.57, 60.40)	2.73 (1.50, 4.89)	11.54 (2.51, 49.58)
P-value	2.9 × 10 <sup>-7</sup>	0.0016	5.3 × 10 <sup>-7</sup>

These deletions represent significant findings were tested for association in follow-up samples from Germany, Scotland, The Netherlands, Denmark, Norway and China. All three deletions associate with schizophrenia and related psychoses in the combined phase I and II samples (the multiplicative effect size threshold is 0.05, 0.05 = 7.6 × 10<sup>-7</sup>). Analyses in the table are restricted to deletions that overlap the Human Genome Mapping (HGMP) and/or the Human Genome Organization (HGP) coordinates based on build 35 assembly of the human genome. 5558 kind-ouder duo's and 2160 kind-pa-ma trio's were measured using Tayman arrays. Samples with CNVs identified by measuring gene dosage by a Tayman array were verified and confirmed by genotyping the respective samples using the HumanCNV370 chip. A limited amount of DNA was available for genotyping the Chinese samples.

# Onderwerpen in bewerking en analyse

- Cannabisgebruik (psychopathologie, zorgbehoefte, neurocognitie)
- Depressie en psychose
- Pharmacogenetica
- Neurocognitie en sociale cognitie
- Gen x omgevingsinteracties (cannabis, urbanisatie, leeftijd vader, vroege trauma's, migratie, life stress)
- www.group-project.nl