

State of the art

De erfelijkheid van psychiatrische aandoeningen

Recente ontwikkelingen deel II:
bevindingen bij schizofrenie, stemmingsstoornissen en de
ziekte van Alzheimer

door R. Vonk, B.J.M. van de Wetering en M.F. Niermeijer

Samenvatting

Het eerste deel van een overzicht van genetische aspecten in de psychiatrie besprak de methodologie van erfelijkheidsonderzoek, de complexiteit van erfelijkheidsadvisering en de rol van erfelijke factoren bij eetstoornissen, angststoornissen en alcoholafhankelijkheid.

In dit tweede deel worden schizofrenie, stemmingsstoornissen en de ziekte van Alzheimer besproken, met de empirische en de recente moleculair-genetische resultaten. Terwijl bij schizofrenie en stemmingsstoornissen nog geen duidelijke associaties met of lokalisaties van mogelijke ziektegenen zijn gevonden, is dat bij een aantal gevallen van de dominant erfelijke, vroeg optredende ziekte van Alzheimer wel het geval.

Afgesloten wordt met een beschouwing over de complexiteit van genetisch onderzoek bij psychiatrische aandoeningen en met de verwachtingen voor de toekomst.

Inleiding

In het eerste deel van het tweeluik over genetisch-psychiatrisch onderzoek werden het 'klinisch-genetisch onderzoek' (adoptie- en tweelingonderzoek, systematisch familieonderzoek) en de statistische analyse daarvan besproken aan de hand van enkele psychiatrische aandoeningen (eetstoornissen, angststoornissen en alcoholafhankelijkheid). Dit tweede deel behandelt de genetische aspecten van schizofrenie, stemmingsstoornissen en de ziekte van Alzheimer. In het geval van schizofrenie en stemmingsstoornissen is bij familie-, adoptie- en tweelingonderzoek duidelijk het verband met erfelijke factoren aangetoond. Met moleculair-genetisch onderzoek probeert men bij beide aandoeningen 'risicogenen' op te sporen, en bij beide zijn mogelijk belangwekkende kandidaat-regio's gevonden.

Betreffende de ziekte van Alzheimer zijn duidelijke 'ziektegenen' gelokaliseerd en genmutaties daarin geïdentificeerd, met directe diagnostische en pathogenetische betekenis. Tevens wordt bij de ziekte van Alzheimer zichtbaar hoe diverse genmutaties op verschillende genloci betrokken zijn.

Schizofrenie

Op basis van veertig familiestudies (uit de periode 1920-1987) berekende Gottesman een gemiddeld risico voor schizofrenie van 10% voor eerstegraads- en 4% voor tweedegraadsverwanten van een probandus. De gemiddelde concordantie in tweelingstudies was 48% voor monozygote en 17% voor dizygote tweelingen (Gottesman 1991; Hoek & Kahn 1995). Kwantitatieve genetische analyse toonde aan dat erfelijke factoren voor 60-80% verantwoordelijk lijken te zijn voor schizofrenie (Kendler & Diehl 1993). Bij de Deense adoptiestudies van Kety e.a. (1994) bleek schizofrenie significant vaker voor te komen bij de biologische verwanten van adoptiekinderen met schizofrenie dan bij controles of de adoptieffamilieleden. De gecontroleerde Finse adoptiestudie van Tienari vond ook een significant hogere prevalentie van schizofrenie bij de afgestane kinderen van moeders met schizofrenie. Overigens bleek ook een verband tussen disfunctioneren van de adoptieffamilie en de psychiatrische problematiek bij de adoptiekinderen (Kendler & Diehl 1993).

De verhoogde prevalentie van schizotypische en paranoïde persoonlijkheidsstoornissen bij de verwanten van een schizofrene probandus suggereerde dat deze stoornissen behoren tot het (fenotypische) spectrum van schizofrenie. Het spectrumbegrip blijft voorlopig complex, zoals ook blijkt uit het feit dat kinderen van een ouder met een stemmingsstoornis een verhoogd risico hadden op een schizotypische persoonlijkheidsstoornis of een stemmingsstoornis (Kendler & Diehl 1993). Ook de schizoïde persoonlijkheidsstoornis kwam vaker voor onder verwanten van schizofrene patiënten, maar onduidelijk is nog de relatie tot het schizofreniespectrum (Varma & Sharma 1993; Van Oel e.a. 1994).

Er is discussie of de genetische 'kwetsbaarheid' voor schizofrenie ook predisponeert voor stemmingsstoornissen. De klassieke opvatting dat eerstegraadsverwanten van patiënten met een bipolaire stoornis of schizofrenie vooral verhoogd risico hebben op dezelfde aandoening, wordt gemoduleerd door de ervaring dat een 'life-time diagnose' bij 10% van de patiënten veranderd moet worden.

Indien er meer afzonderlijke genen voor schizofrenie of stemmingsstoornissen zijn, kan men zich, gezien de frequentie van de aandoeningen, vele mensen met een meervoudige predispositie voorstellen. Kortom, hoewel Kraepelins dichotomie tussen de *dementia praecox* en de manisch-depressieve stoornis grotendeels gehandhaafd blijft, laten vele klinische voorbeelden de vraag open of Crows theorie van een 'universele psychose' (waarbij een continuüm bestaat tussen de stemmingsstoornissen en de schizofrenie) toch niet een deel van de samenhang kan verklaren (Crow 1990; Kendler & Diehl 1993; Van Oel e.a. 1994).

Gestoorde oogbewegingen tijdens continue volgbewegingen komen voor bij patiënten met schizofrenie of andere psychiatrische aandoeningen en bij familieleden van schizofrene patiënten, maar niet bij verwanten van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen. Mogelijk is het een indicator voor de erfelijke vorm van schizofrenie (Van Oel e.a. 1994). Een andere mogelijke parameter is een gestoorde P50 bij de auditieve evoked potentials van patiënten met schizofrenie en een deel van hun familieleden (Coon e.a. 1993). Segregatieanalyse heeft nog geen eenduidig overervingspatroon ('single major locus' (SML), polygenetisch of multifactorieel) opgeleverd (McGuffin e.a. 1995).

De eerste koppelingsonderzoeken vonden plaats (Constantinidis 1958) toen men slechts bloedgroepenmarkers (i.p.v. thans duizenden verschillende markers) had. HLA- en ABO-bloedgroepsysteem bleken niet gekoppeld te zijn aan een ziektegen voor schizofrenie (Kendler & Diehl 1993). Bassett (1988) beschreef schizofrenie, mentale retardatie en dysmorphe faciale kenmerken bij twee mannelijke patiënten met een partiële trisomie van de lange arm van chromosoom 5 (5q). Terwijl kort daarna Sherrington (1988) in eerste instantie een aanwijzing voor koppeling met schizofrenie leek te hebben, werd dit door hemzelf en een groep anderen niet bevestigd, ondanks een 'resterend' bewijs voor een zwakke koppeling met 5q (Bassett e.a. 1988; Sherrington e.a. 1988; Kendler & Diehl 1993). De waarneming zou wel een 'landmarkpaper' worden met daaruit voorkomende 'downfall': hoge verwachtingen, die bij nauwkeuriger analyse uiteindelijk gaan vervagen. Een vaak herhaalde sequentie in het moderne psychiatrisch-genetisch onderzoek. Een fundamenteel probleem bij koppelingsonderzoek naar genen met lage frequentie of lage penetrantie is de noodzaak om grote aantallen families te onderzoeken, hetgeen psychiatrisch-genetisch onderzoek compliceert.

Talrijke kandidaat-loci zijn inmiddels bij schizofrenie zonder positief resultaat onderzocht, zoals de vijf genen voor de dopaminereceptor en voor de serotoninereceptoren 5HT1D en 5HT2. Zwakke aanwijzingen werden gevonden voor koppeling met het dopaminereceptor D2-locus op chromosoom 11, de regio proximaal van het D2-locus en een regio op chromosoom 2 (Kendler & Diehl 1993; Coon e.a. 1993; Sidenberg e.a. 1993; Wu Wang e.a. 1993). Het gen en bijbehorende regio voor porphobilinogeen deaminase (PBGD) op chromosoom 11, betrokken bij acute intermitterende porphyrie en eventueel gerelateerde psychotische symptomen, kon niet met schizofrenie 'gekoppeld' worden (Pepplinkhuizen 1985; Kendler & Diehl 1993).

Diverse internationale onderzoeksconsortia richten na een 'random search' nu hun aandacht op chromosoomkandidaat-regio's op 8p (Moises e.a. 1995), 22 (Vallada e.a. 1995) en 6p24-22 (Gurling e.a. 1995; Moises e.a. 1995; Peltonen 1995). Het velo-cardio-faciale syndroom (VCFS), een combinatie van retardatie, dysmorphie, hartgebrek en psy-

chiatische aandoening door een deletie van 22q11, brengt een verhoogd risico voor schizofrenie met zich mee. In deze kandidaat-gen-regio op 22q11 ligt het gen voor catechol-O-methyl-transferase (COMT), betrokken bij de afbraak van (nor)adrenaline en dopamine (Lemmens e.a. 1996). Eén studie meldt een mogelijke positieve koppeling (Vallada e.a. 1995).

Omdat chromosomale afwijkingen geassocieerd kunnen zijn met psychiatrische stoornissen, is ook daarnaar onderzoek gedaan. Daaruit kwamen vier mogelijk relevante regio's naar voren: 5q, 11q, 18q en 19p (Bassett 1992). In dezelfde periode wezen Delisi en Crow (1993) op mogelijke betrokkenheid van een gen op het X-chromosoom. Psychosen komen niet alleen vaker voor bij mensen met een extra X-chromosoom; daarnaast begint bij mannen schizofrenie vroeger en toont ze een ernstiger beloop (Sham e.a. 1994).

Aangedane siblings zijn vaker van hetzelfde geslacht, wanneer zij de schizofrenie erven van hun vader. Dat alles suggereert een gen in de pseudo-autosomale regio van de X- en Y-chromosomen: de regio die bij meiose kan recombineren tussen het X- en Y-chromosoom, en zich gedraagt als een autosoom. Een koppeling met dit gebied is echter nog omstreden (Kalsi e.a. 1995).

Recent is intensief gezocht of afwijkende herhalingen van trinucleotidereeksen de mogelijke oorzaak zijn van schizofrenie. Bij de ziekte van Huntington en het fragiele-X-syndroom is de variabiliteit van dergelijke veranderingen de oorzaak gebleken van een neuropsychiatrische ziekte c.q. mentale retardatie, die eerder onverklaarbaar waren (Knoers & Kremer 1996). Mogelijkheden om het erfelijk materiaal af te zoeken naar sterk verlengde opeenvolgingen van trinucleotiden (een soort 'stotters' in de genetische code) hebben laten zien dat verlengde CAG/CTG-reeksen geassocieerd zijn met schizofrenie, waarbij echter nog niet duidelijk is op welke plaatsen op de chromosomen deze reeksen zich bevinden. Bij het doorgeven van de trinucleotidereeksen naar volgende generaties kan verlenging optreden. Daarmee zou ook het al langer bekende fenomeen van anticipatie (d.i. een toename in ernst van de stoornis of vervroegen van de beginleeftijd in opeenvolgende generaties) bij schizofrenie te verklaren zijn (O'Donovan e.a. 1995). Nadere bevestiging van deze waarnemingen is nodig.

Genetische epidemiologische gegevens tonen dat naast genetische ook omgevingsfactoren van betekenis zijn. Prenatale en obstetrische complicaties alsmede virusinfectie en voedseltekort bij de moeder gedurende de zwangerschap zijn daarbij genoemd (Van Oel e.a. 1994).

Stemmingsstoornissen

Nog niet zo lang geleden maakte men nauwelijks onderscheid tussen unipolaire en bipolaire stoornissen, hoewel vooral ten aanzien van de

manisch-depressieve stoornis de hoge genetische risico's voor eerste-gradsverwanten van patiënten bekend waren (Slater & Cowie 1971). Latere studies toonden een verhoogd risico voor bipolaire stoornissen voor eerstegraadsverwanten van bipolaire patiënten (1,2-24,9%) in vergelijking met het populatierisico. Ook voor de unipolaire stoornis werden hogere risico's gevonden bij verwanten (Tsuang e.a. 1994; Nelson e.a. 1995).

Of de uni- en bipolaire stoornissen echte genetisch aparte entiteiten zijn, is nog niet duidelijk. Gegevens uit familieonderzoek kunnen zowel op een aparte als op een gezamenlijke oorzaak wijzen: bij bipolaire probandi was het risico voor nageslacht op basis van kwantitatieve overwegingen verhoogd, vooral voor de bipolaire, en in mindere mate voor de uitsluitend depressieve vorm (Tsuang e.a. 1994; Winokur e.a. 1995). McGuffin & Sargeant (1991) berekenden voor eerstegraadsverwanten van een bipolaire probandus een gemiddeld risico voor een ernstige stemmingsstoornis van 19,2% (7,8% voor een bipolaire en 11,4% voor een unipolaire stoornis). Voor de eerstegraadsverwanten van een probandus met een unipolaire stoornis bedroeg het risico 9,7% (9,1% voor een unipolaire en 0,6% voor een bipolaire stoornis). Men heeft dit wel verklaard door een multifactorieel proces aan te nemen. Een probandus met een bipolaire stoornis heeft méér, additief werkende, risicogenen dan een unipolaire patiënt. Verwanten van een bipolaire (minder vaak voorkomende) vorm hebben zo een hoger risico op een unipolaire stoornis (waarvoor de kritische drempelwaarde van risicogenen lager is) en een relatief hoger risico op bipolaire stoornis (waarvoor de drempelwaarde hoger is dan voor de unipolaire stoornis). Een diagnostisch probleem blijft dat een bipolaire stoornis aanvankelijk lang een unipolair verloop kan hebben.

Bij tweelingstudies ziet men vrijwel steeds een hogere concordantie voor stemmingsstoornissen bij monozygote dan bij dizygote tweelingen. Overeenkomstig de kwantitatieve hypothese van méér risicogenen bij een bipolaire stoornis ziet men een hogere concordantie bij monozygote tweelingen voor bipolaire (70%) dan voor unipolaire (50%) stoornissen (McGuffin & Sargeant 1991; Tsuang e.a. 1994).

De adoptiestudies toonden geen consistent beeld. Twee daarvan vonden bij de adoptiefkinderen geen invloed van de psychiatrische status voor stemmingsstoornissen van de biologische ouder. In twee andere studies was er een verband tussen de stemmingsstoornis van een adoptiefkind en suïcide, unipolaire stoornissen, alcoholisme en psychiatrische stoornissen in het algemeen bij de biologische verwanten (Tsuang e.a. 1994).

De overerving volgt geen eenduidig mendeliaans patroon, en zelfs met geavanceerde statistische methoden is geen definitief overervingsmodel vastgesteld. Dat is een typisch probleem van een aandoening die wellicht op zeer verschillende risicogenen berust, die bovendien per fa-

milie kunnen verschillen. Bij een deel van de families zou er een X-chromosomale overerving kunnen zijn (Tsuang e.a. 1994). Associaties tussen bipolaire stoornissen en bloedgroepen O en A werden gevonden, evenals een mogelijke koppeling met de HLA-regio op chromosoom 6 (McGuffin & Sargeant 1991; Mendlewicz 1994).

Koppeling van de bipolaire stoornis met het X-chromosoom, door Rosanoff reeds in 1935 gesuggereerd (Hebebrand 1992), leek in 1969 onderbouwd te worden door het vinden van koppeling met kleurenblindheid (gelegen op de lange arm van het X-chromosoom (Xq)). In andere families leek een bipolaire stoornis over te erven met de Xg-bloedgroep (een dominante X-gebonden marker op de korte arm (Xp)). Dat werd door anderen niet bevestigd, waardoor de Xp-regio haar 'kandidaat'-status verloor (Hebebrand 1992; Mendlewicz 1994).

Latere studies trachtten aan te tonen dat 33% van alle bipolaire probandi een aan chromosoom Xq27-28 gerelateerde vorm zou hebben (Hebebrand 1992; Mendlewicz 1994). Een mogelijk kandidaat-gen in deze regio is de $\alpha 3$ subunit van de GABA-receptor. Deze X-gebonden vorm van bipolaire stoornissen zou een vroeg begin (< 30 jaar), een grotere morbiditeit en meer aangedane individuen bij verwanten veroorzaken (Mendlewicz 1994). Echter, overdracht van man op man in sommige families suggereerde genetische heterogeniteit: ook autosomaal dominante overerving bij de bipolaire stoornis leek mogelijk. Verder systematisch markeronderzoek is dus nodig.

Onderzoek in een grote Old-order Amish-familie met bipolaire patiënten in de VS leek in 1987 een koppeling met 11p te tonen. Replacatie in andere families lukte niet. Een latere reanalyse toonde dat diagnoseverandering bij twee niet-aangedane individuen het bewijs voor de koppeling belangrijk verzwakte. Het aantrekkelijke van deze locatie was dat op 11p het gen voor tyrosinehydroxylase (betrokken in het dopaminemetabolisme) is gelegen. Maar ook associaties met polymorfismen in dit gen en bipolaire stoornis werden niet bevestigd (Mendlewicz 1994). Recentelijk werd door Smyth e.a. (1996) toch weer een zwakke aanwijzing voor koppeling met deze regio gevonden bij zeventien Britse families.

Het beeld ten aanzien van tot nu toe verrichte koppelingsonderzoeken met DNA-markers is dat in een snelle opeenvolging vele mogelijk relevante genloci aangewezen werden, die vervolgens door andere groepen onderzoekers weer werden verworpen. Datzelfde geldt voor het onderzoek van kandidaat-genen, zoals de genen voor de dopamine-receptoren (Mitchell e.a. 1993; De Bruyn e.a. 1994) of de kandidaat-regio 5q (dopamine D1, norepinephrine, glutamaat en GABA) (Coon 1993).

Freimer e.a. (1996) vonden koppeling met een locus op chromosoom 18 (18q22-q23) in Costa Rica, waarmee vergelijkbare indicaties ondersteund werden (Berrettini e.a. 1997). Mors e.a. (1997) vonden

een verband tussen cytogenetische abnormaliteiten op chromosoom 18 en bipolaire stoornissen. Voor de unipolaire stoornis is geen koppeling aangetoond met het X-chromosoom en chromosoom 11 (Mendlewicz 1994).

Chromosomale afwijkingen gevonden bij patiënten met stemmingsstoornissen leidden in een overzicht van 28 studies tot mogelijke kandidaat-regio's op 11q, 15q, 21 en Xq28. Chromosoom 21 is interessant, omdat bipolaire stoornissen minder frequent voorkomen bij patiënten met het syndroom van Down dan op basis van prevalentiecijfers kan worden verwacht (Craddock en Owen 1994). Evenals bij schizofrenie is recentelijk aangetoond dat verlengde CAG-trinucleotidereeksen een rol spelen bij de bipolaire stoornissen en ook hier verantwoordelijk kunnen zijn voor de fenomenen anticipatie en genomisch imprinting (d.i. een verschillende expressie van een gen, afhankelijk van een paternale dan wel maternale herkomst) (O'Donovan e.a. 1995; Grigoriou-Serbanarescu e.a. 1997).

Ziekte van Alzheimer

Van alle dementiepatiënten heeft 70% de ziekte van Alzheimer. Ongeveer 10% van de ziekte van Alzheimer, deels op middelbare leeftijd beginnend, erft autosomaal dominant over. Daarmee is nieuw reliëf gegeven aan vroegere genetisch-epidemiologische gegevens. Het risico voor de ziekte van Alzheimer bleek verhoogd voor personen met één of meerdere eerstegraadsverwanten met dementie. Dit verhoogde risico gold voor de vroeg en de laat beginnende vorm. Naarmate de aandoeining op hogere leeftijd debuteerde, bleek het risico voor eerstegraadsverwanten echter lager. In deze families leken er verbanden te bestaan met het syndroom van Down en de ziekte van Parkinson (Van Duyn 1992). Tweelingonderzoek is slechts beperkt verricht, aangezien er weinig overlevende tweelingen zijn bij deze laat beginnende ziekte (Wright 1991).

De familiale, vroeg beginnende Alzheimer erft autosomaal dominant over. De laat beginnende vorm zou ook dominant, met een verminderde penetrantie, kunnen overerven (Breitner 1991). Bij het syndroom van Down (trisomie 21) ontstaan op volwassen leeftijd vrijwel altijd de typische neuropathologische veranderingen overeenkomstig de ziekte van Alzheimer (Breitner 1991). Dat leidde tot de veronderstelling van een mogelijk Alzheimer-genlocus op chromosoom 21. Bij sommige vroeg beginnende Alzheimer-families werd inderdaad een mutatie aangetoond in het B-amyloid-precursor-proteïne (APP) gen op de lange arm van chromosoom 21. Het APP is het precursoreiwit van het BA4-eiwit, het hoofdbestanddeel van de karakteristieke seniele plaques en neurofibrillaire tangles (Van Gool en Eikelenboom 1994). In andere families zijn er koppelingen met een ander locus op de lange

arm van chromosoom 21, of met loci op chromosoom 14 (preseniline 1 gen) of op chromosoom 1 (preseniline 2 gen) (Nechiporuk e.a. 1993; Van Broeckhoven 1995). Per familie kunnen er verschillende mutaties in deze genen zijn. Bij de laat beginnende vorm werd geen koppeling gevonden met markers van chromosoom 21 en 14.

Een associatie met de ziekte van Alzheimer werd gevonden met een locus op chromosoom 19 (Pericak-Vance e.a. 1991). Daar liggen de genen van het Apo-E-lipoproteïne en het Apo-CII-lipoproteïne (Schellenberg e.a. 1992). Apo-E-lipoproteïne is geassocieerd met het B-amyloid-eiwit in de neurofibrillaire tangles en de seniele plaques. De frequentie van het Apo-E4-allel is verhoogd bij zowel de sporadische gevallen van laat beginnende Alzheimer alsook de familiale laat beginnende Alzheimer (Van Gool & Eikelenboom 1994). Het Apo-E4-genotype blijkt een vroeger begin van optreden te geven bij de families met een vroeg beginnende vorm die een mutatie hebben in het APP-gen (Hardy e.a. 1993). Tevens is een associatie aangetoond van het F-allel van apolipoproteïne CII met familiale Alzheimer (Schellenberg e.a. 1992).

In de nabije toekomst zal voor een beperkt aantal families waarin mutaties in een van de betrokken genen is gevonden, presymptomatische diagnostiek mogelijk worden. De waarde van de typering voor Apolipoproteïnegenen als additionele risicofactor bij de expressie van een van de dementievormen zal verder geanalyseerd moeten worden (Van Gool & Eikelenboom 1994; Van Broeckhoven 1995).

Bespreking

Hoewel genetische achtergronden van veel psychiatrische stoornissen duidelijker zijn geworden en aanvaard zijn in het psychiatrisch-wetenschappelijk denken, bestaat er thans vooralsnog relevante kennis op het gebied van empirisch gevonden risicocijfers voor nabije bloedverwanten van patiënten. Deze zijn van grote waarde voor begrip van ziekterisico's voor familieleden en voor eventueel erfelijkheidsadvies.

Uiteindelijke ontrafeling van de moleculaire achtergrond van een ziekte, zoals bij de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Huntington en het fragiele-X-syndroom, geeft mogelijkheden tot nauwkeurige diagnostiek, dragerschapsonderzoek, presymptomatische en prenatale diagnostiek. Etiologisch inzicht leidt bovendien tot beter begrip van de aandoening en op termijn mogelijk tot een doorbraak in interventies.

Zover is het voor de meeste psychiatrische stoornissen, die in deze twee delen werden beschouwd, nog niet. Daarbij spelen de volgende problemen een rol.

Selectie van families en diagnostische problemen

Selectie van families voor genetisch onderzoek vraagt een aantal voor-

zorgen. Het meest informatief zijn families waarin drie generaties van aangedane, levende personen aanwezig zijn en de aangetrouwden gezond zijn. Dergelijke families zijn zeldzaam, vooral als door de aard van de aandoening (bijv. mentale retardatie, schizofrenie) de voortplanting beperkt is. Ook leiden psychosociale gevolgen van de aandoening vaak tot keuze van een partner met een vergelijkbare psychiatrische aandoening. Deze 'assortative mating' leidt ertoe dat een ziektegen (of meerdere ziektegenen) van verschillende kanten wordt ingebracht.

Familieonderzoek begint altijd bij een probandus (index-patiënt), en via hem zal men proberen andere familieleden te motiveren tot deelname. Patiënten vinden dat vaak moeilijk. Ook familieleden kunnen terughoudend zijn, bang voor de vaststelling bij henzelf van een erfelijke psychiatrische aandoening en voor kennis omtrent hun eigen ziekterisico. Geduld en tact van de onderzoeker zijn onontbeerlijk bij familieonderzoek. Uit angst voor een diagnose kan het geïnterviewde familielid onvoldoende, onjuiste of in het geheel geen informatie geven over belangrijke aspecten van zijn denken, emotioneel leven of handelen.

Onbekende overervingswijzen

De mendeliaanse overervingspatronen (monogene overerving) worden zelden aangetroffen bij aangedane families. Als er al van een 'major gene effect' sprake is, dan zijn er veelal modifierende genetische en omgevingsfactoren, in het concept van een multifactorieel overervingsmodel (*multifactorial inheritance*). Dat is een probleem bij koppelingsonderzoek, waarbij men het liefst uitgaat van een goed gespecificeerde overerving. Nieuwe overervingsmodellen die de bevindingen bij het familieonderzoek zo goed mogelijk beschrijven, worden ontwikkeld met behulp van geavanceerde statistische technieken. Ook de juistheid van aannames op grond van een ziekteconcept en de invloed van fenokopieën (niet-erfelijke oorzaken van een aandoening, die we ook op erfelijke basis kennen) zullen moeten worden getoetst. Bij familieonderzoek van bipolaire stoornissen wordt de unipolaire depressie wel als variante expressie van de genetische afwijking beschouwd. Depressies kunnen echter ook een 'fenokopie' zijn, en zo kan de interpretatie van een koppelingsonderzoek bemoeilijkt worden.

Fenotypische variabiliteit en verminderde penetrantie zijn factoren die het 'eenvoudige' verschil tussen 'aangedaan' en 'niet aangedaan' kunnen bemoeilijken: dezelfde genmutaties veroorzaken verschillende klinische beelden: *klinische heterogeniteit*. De huidige diagnostische systemen in de psychiatrie laten nog onvoldoende differentiatie toe. Toch blijven zorgvuldige studies van het fenotype de hoeksteen van iedere vooruitgang.

Ook gaat men bij koppelingsonderzoek in eerste instantie vaak uit van *genetische homogeniteit*: de aandoening wordt bij alle onderzochte fa-

milies door slechts één enkel afwijkend gen veroorzaakt. Dit is echter niet waarschijnlijk, zoals blijkt uit de hoge prevalentie van de meeste neuropsychiatrische aandoeningen. Meestal zal er juist sprake zijn van *genetische heterogeniteit*: verschillende genen zijn in verschillende families bij een aandoening betrokken. Indien daarnaast een aandoening binnen één familie berust op meerdere, (onafhankelijk van elkaar overervende) genen, dan wordt koppelingsonderzoek in een groter familiemateriaal zeer complex. Bij het diabetesonderzoek ziet men thans de ontrafeling van verschillende genmutaties in verschillende gensystemen, die bij verschillende typen diabetes kunnen optreden.

De constatering dat bij zowel schizofrenie als bipolaire stoornissen verlengde trinucleotideherhalingsreeksen de genmutaties kunnen zijn, heeft een nieuw licht geworpen op de zoektocht naar de verantwoordelijke genen en de wijze van overerving.

De invloed van omgevingsfactoren

De meeste monogeen erfelijke aandoeningen hebben prevalentiecijfers in de orde van promillages (1:1000 - 1:50.000). De 'grote' psychiatrische ziektebeelden als schizofrenie en stemmingsstoornissen hebben echter een prevalentie van enkele procenten. Dat zou voor die ziekten een hoge genfrequentie kunnen betekenen, met veel gendragers in de algemene bevolking. Voor twee gendragers is er dan een relatief grote kans elkaar te ontmoeten. Daardoor zou een relatief groot aantal homozygote gendragers naast de al frequente heterozygote gendragers ontstaan. De expressie van de aandoening kan in ernst of aard van de symptomatologie in een homozygote gendrager verschillen van die in een heterozygoot.

Omgevingsfactoren in de etiologie van psychiatrische stoornissen worden vanuit psychodynamische en epidemiologische onderzoeken waarschijnlijk geacht. Precieze identificatie ervan (bijvoorbeeld met mogelijkheden tot preventie) ontbreekt grotendeels, al worden naast psychologische ook niet-genetische, biologische omstandigheden vermoed. Men komt dan weer tot het interactiemodel tussen 'ziektegenen' en andere factoren die tot een deels genetisch bepaalde kwetsbaarheid leiden. Het optreden van een klinische aandoening wordt dan bepaald door een aantal additief werkende factoren. De genetische bijdrage berust op 'susceptibility genes' of 'vulnerability genes'. Een dergelijk model geeft voorlopig de beste ingangen om de complexiteit van de problematiek in het ontwikkelen van denkbeelden toe te laten.

Voor klinici, moleculair- en andere genetici is er de uitdaging om bij de 'grote' psychiatrische stoornissen te komen tot onderkenning van subfenotypen (apart identificeerbare patiëntcategorieën), de daaraan verbonden genmutaties en eventueel andere psychologische of biologische parameters. Slechts dan zal het samenvattende begrip van 'genetic susceptibility' verduidelijkt worden.

Summary: Genetics of psychiatric disorders: Recent developments Part II: Findings of schizophrenia, mood disorders and Alzheimer's disease

The first part of this review of the genetic aspects in psychiatry described the methodology of genetic research, the complexity of genetic counseling and the genetic aspects for the eating disorders, anxiety disorders and alcoholdependence.

Here, the genetics of schizophrenia, mood disorders and Alzheimer's disease are reviewed. Empirical results are available for the first two disorders, but no clear evidence for either associations or linkage with candidate gene loci. In early onset Alzheimer's disease different loci for mutations have been found.

In conclusion the complexity of genetic research for psychiatric disorders and the expectations for the future are considered.

Literatuur

- Bassett, A.S., Jones, B.D., McGillivray, B.C., e.a. (1988). Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *The Lancet*, 9, 799-801.
- Bassett, A.S. (1992). Chromosomal aberrations and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 161, 323-334.
- Berrettini, W.H., Ferraro, Th.N., Goldin, L.R. (1997). A linkage study of bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*, 54, 27-35.
- Breitner, J.C.S. (1991). Clinical genetics and genetic counseling in Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine*, 115, 601-606.
- Broeckhoven, C.L. van (1995). Molecular genetics of Alzheimer disease: Identification of genes and gene mutations. *European Neurology*, 35, 8-19.
- Bruyn, A. de, Mendelbaum, K., Sandkuijl, L.A., e.a. (1994). Nonlinkage of bipolar illness to tyrosine hydroxylase, tyrosinase, and D2 and D4 dopamine receptor genes on chromosome 11. *American Journal of Psychiatry*, 151, 102-106.
- Coon, H., Byerley, W., Holik, J., e.a. (1993). Linkage analysis of schizophrenia with five dopamine receptor genes in nine pedigrees. *American Journal of Human Genetics*, 52, 327-334.
- Coon, H. (1993). A genome-wide search for genes predisposing to manic-depression, assuming autosomal dominant inheritance. *American Journal of Human Genetics*, 52, 1234-1249.
- Craddock, N., & Owen, M. (1994). Chromosomal aberrations and bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 164, 507-512.
- Crow, T.J. (1990). Nature of the genetic contribution to psychotic illness – A continuum viewpoint. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81, 401-408.
- DeLisi, L.E., & Crow, T.J. (1993). Evidence for a sex chromosome locus for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 431-440.
- Duyn, C.M. van (1992). *Risk factors for Alzheimer's disease. A genetic-epidemiologic study* (proefschrift). Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Freimer, N.B., Reus, V.I., Escamilla, M.A., e.a. (1996). Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nature Genetics*, 12, 436-441.
- Gool, W.A. van, & Eikelenboom, P. (1994). Nieuws over de ziekte van Alzheimer. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 138, 116-118.
- Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia Genesis*. New York: W.H. Freeman.

- Grigoriou-Serbanescu, M., Wickramaratne, P.J., Hodge, S.E., e.a. (1997). Genetic anticipation and imprinting in bipolar I illness. *British Journal of Psychiatry*, 170, 162-166.
- McGuffin, P., & Sargeant, M.P. (1991). Genetic markers and affective disorder. In P. McGuffin & R.M. Murray (red.), *The new genetics of mental illness* (pp. 165-181). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- McGuffin, P., Owen, M.J., & Farmer, A.E. (1995). Genetic basis of schizophrenia. *The Lancet*, 346, 678-682.
- Gurlin, H., Kalsi, G., Hui-Sui Chen, A. (1995). Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24-22. *Nature*, 11, 234-235.
- Hardy, J., Houlden, H., Collinge, J., e.a. (1993). Apolipoproteine E genotype and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 342, 738.
- Hebebrand, J. (1992). A critical appraisal of X-linked bipolar illness. Evidence for the assumed mode of inheritance is lacking. *British Journal of Psychiatry*, 160, 7-11.
- Hoek, H.W., & Kahn, R.S. (1995). Erfelijkheid en omgevingsfactoren in de etiologie van schizofrenie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 139, 498-501.
- Kalsi, G., Curtis, D., Brynjolfsson, J., e.a. (1995). Investigation by linkage analysis of the XY pseudoautosomal region in the genetic susceptibility to schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 167, 390-393.
- Kendler, K.S., & Diehl, S.R. (1993). The genetics of schizophrenia: A current genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 261-285.
- Kety, S.S., Wender, P.H., Jacobsen, B., e.a. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. *Archives of General Psychiatry*, 51, 442-455.
- Knoers, N.V.A.M., & Kremers, H.P.H. (1996). Neurodegeneratieve aandoeningen en de rol van de trinucleotide-repeat-expansie. II. Moleculaire genetica. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 140, 2329-2333.
- Lemmens, G.M., Claes, S., & Devriendt, K. (1996). Psychose als laattijdig onderdeel van het velo-cardio-faciale syndroom. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 11, 801-807.
- Mendlewicz, J. (1994). Molecular genetic studies in affective illness. In D.F. Papolos & M. Lachman (red.), *Genetic studies in affective disorders. Overview of basic methods, current directions and critical research issues* (pp. 105-116). New York: John Wiley & Sons Inc.
- Mitchell, P., Waters, B., Vivero, C., e.a. (1993). Exclusion of close linkage of bipolar disorder to the dopamine D3 receptor gene in nine Australian pedigrees. *Journal of Affective Disorders*, 27, 213-224.
- Moises, H.W., Yang, L., Kristbjarnarson, H., e.a. (1995). An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nature*, 11, 321-324.
- Mors, O., Ewald, H., Blackwood, D., e.a. (1997). Cytogenic abnormalities on chromosome 18 associated with bipolar affective disorder or schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 170, 278-280.
- Nechiporuk, A., Fain, P., Kort, E., e.a. (1993). Linkage of familial Alzheimer disease to chromosome 14 in two large early-onset pedigrees: Effects of marker allele frequencies on lod scores. *American Journal of Medical Genetics*, 48, 63-66.
- Nelson, E., Rice, J., Rochberg, N., e.a. (1995). Affective illness in family members and matched controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91, 146-151.
- O'Donovan, M.C., Guy, C., Craddock, N., e.a. (1995). Expanded CAG repeats in schizophrenia and bipolar disorder. *Nature Genetics*, 10, 380-381.
- Oel, C.J. van, Hoek, H.W., & Kahn, R.S. (1994). Genetische epidemiologie van

- schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 10, 702-713.
- Peltonen, L. (1995). 'All out for chromosome six'. *Nature*, 378, 665-666.
- Pepplinkhuizen, L., & Wunderink, A. (1985). Episodische psychosen, porfyrie en aminozuurstofwisseling. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 129, 212-216.
- Pericak-Vance, M.A., Bebout, J.L., & Gaskell, P.C. (1991). Linkage studies in familial Alzheimer disease: Evidence for chromosome 19 linkage. *American Journal of Human Genetics*, 48, 1034-1050.
- Schellenberg, G.D., Boehnke, M., Wijsman, E.M., e.a. (1992). Genetic association and linkage analysis of the Apolipoprotein CII locus and familial Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 31, 223-227.
- Sham, P.C., Jones, P., Russell, A., e.a. (1994). Age at onset, sex and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell collaborative psychosis study. *British Journal of Psychiatry*, 165, 466-473.
- Sherrington, R., Brynjolfsson, B., Petursson, H., e.a. (1988). Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336, 164-167.
- Sidenberg, D.G., Bassett, A.S., Demchyshyn, L., e.a. (1993). New polymorphism for the human serotonin 1D receptor variant (5-HT1D beta) not linked to schizophrenia in five Canadian pedigrees. *Human Heredity*, 43, 315-318.
- Slater, E., & Cowie, V. (1971). *The genetics of mental disorders*. Oxford: Oxford University Press.
- Smyth, C., Kalsi, G., Brynjolfsson, J., e.a. (1996). Further Tsets for linkage of bipolar affective disorder to the tyrosine hydroxylase gene locus on chromosome 11p15 in a new series of multiplex British affective disorder pedigrees. *American Journal of Psychiatry*, 153, 271-274.
- Tsuang, M.T., Faraone, S., & Green, R.R. (1994). Genetic epidemiology of mood disorders. In D.F. Papolos & M. Lachman (red.), *Genetic studies in affective disorders. Overview of basic methods, current directions and critical research issues* (pp. 3-27). New York: John Wiley & Sons Inc.
- Vallada, H.P., Gill, M., Sham, P., e.a. (1995). Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 60, 139-146.
- Varma, S.L., & Sharma, I. (1993). Psychiatric morbidity in the first-degree relatives of schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 162, 672-678.
- Winokur, G., Coryell, W., Keller, M., e.a. (1995). A family study of manic-depressive (bipolar I) disease. *Archives of General Psychiatry*, 52, 367-373.
- Wright, A.F. (1991). The genetics of the common forms of dementia. In P. McGuffin en R.M. Murray (red.), *The new genetics of mental illness* (pp. 259-272). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Wu Wang, Z., Black, D., Andreasen, N.C., e.a. (1993). A linkage study of chromosome 11q in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 212-216.

R. Vonk is psychiater, verbonden aan het Psychiatrisch Ziekenhuis Reinier van Arkel, Den Bosch, en destijds AGIO op de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. B.J.M. van de Wetering is psychiater, hoofd polikliniek, verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. M.F. Niermeijer is klinisch-geneticus, verbonden aan de afdeling Klinische Genetica, Erasmus Universiteit, Rotterdam, en aan het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. Correspondentieadres: drs. R.Vonk, Psychiatrisch Ziekenhuis Reinier van Arkel, Postbus 10150, 5260 GB Den Bosch.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-10-1997.