

Overzichtsartikel

Opkomst van de psychiatrische ecogenetica: psychose

door J. van Os en M. Marcelis

Samenvatting

Psychiatrische stoornissen worden geacht het resultaat te zijn van interacties tussen genetische vulnerabiliteit en omgevingsrisicofactoren. Methoden om de veronderstelde interacties in kaart te brengen zijn echter pas recent ontwikkeld. In dit artikel wordt een overzicht gepresenteerd van onderzoek dat suggereert dat genen het risico op psychose verhogen door individuen *gevoeliger* te maken voor bepaalde omgevingsrisicofactoren (gen-omgeving interactie), of door beïnvloeding van de kans dat individuen risicovolle omgevingen *selecteren* (gen-omgeving correlatie). Het is waarschijnlijk dat de impact van genen op het ontstaan van psychosen gedeeltelijk kan worden verklaard door (gevoeligheid voor) risicoverhogende omgevingsfactoren zoals een disfunctioneel opvoedingsklimaat, afwezigheid van de vader in de kindertijd, cannabisgebruik, complicaties tijdens zwangerschap en geboorte, stressvolle levensgebeurtenissen, onbekende omgevingsfactoren geassocieerd met het wonen in stedelijke gebieden, en het behoren tot specifieke etnische groeperingen. Met de komst van de moleculaire genetica is uitgebreidere kennis over mogelijke gen-omgeving interacties een hoognodige vereiste om strategieën te kunnen ontwikkelen en te verbeteren voor preventie en vroegtijdige behandeling van psychose.

Inleiding

De opvatting dat psychotische stoornissen het resultaat zijn van complexe interacties tussen constitutionele vulnerabiliteit en sociale factoren is algemeen geaccepteerd. Ondanks de intuïtieve aantrekkelijkheid van deze theorie zijn nog relatief weinig pogingen ondernomen om deze nature-nurture interacties ook daadwerkelijk in kaart te brengen. In plaats daarvan hebben psychosociale en psychodynamische omgevings-theorieën lange tijd de sociale wetenschappen gedomineerd. Genetisch-epidemiologen werden niet geheel ten onrechte beschouwd als 'een eenzellige groep wetenschappers die gebruikmaakten van complexe, alleen voor henzelf begrijpelijke, statistische modellen' (Motulsky 1984), terwijl psychiatrische genetici tamelijk deterministische ziektemodellen propageerden (Reiss e.a. 1991). Tegenwoordig heerst daarentegen een algemeen aanvaard besef dat samenwerking tussen klinici, so-

ciale wetenschappers en genetici noodzakelijk is om de wijze waarop genen de omgeving beïnvloeden en vice versa te bestuderen. Deze zienswijze benadrukkend, spraken Reiss en collega's (Reiss e.a. 1991) over psychiatrische genetica als 'an unheralded window on the environment'.

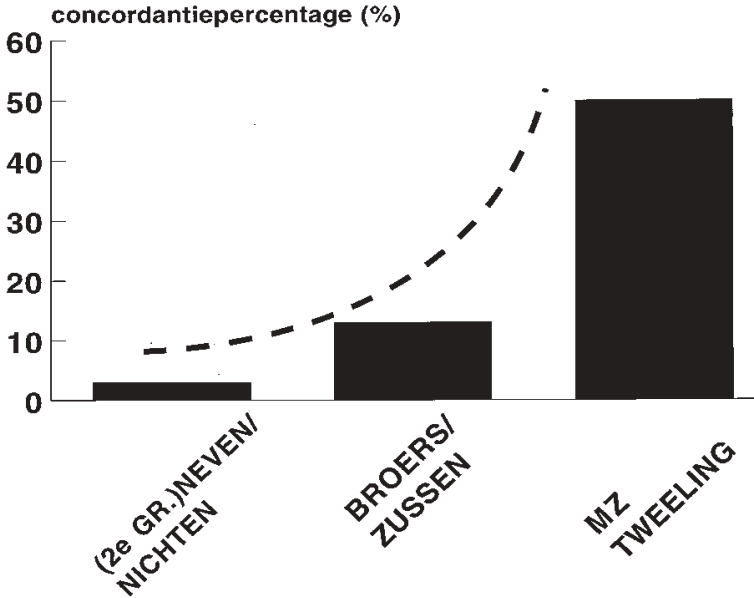
Dit artikel geeft een overzicht van de ontwikkelingen in de psychiatrie op het gebied van onderzoek naar gen-omgeving relaties, ook wel *ecogenetica* genoemd (Omenn & Motulsky 1978). Hierbij richten wij ons in eerste instantie voornamelijk op psychose.

Genetische factoren

Tweelingonderzoeken hebben aangetoond dat de concordantiepercentages voor schizofrenie groter zijn in genetisch identieke monozygote (MZ) tweelingen (die 100% van hun genen gemeen hebben) dan in dizygote (DZ) tweelingen (die gemiddeld 50% van hun genen gemeen hebben). Op basis van deze tweelinggegevens kan de erfelijkheid van schizofrenie geschat worden op ongeveer 70% (Kendler 1983). Dit betekent dat ongeveer 70% van de verschillen in aanleg voor schizofrenie in een bepaalde populatie kan worden toegeschreven aan genetische verschillen. Het is belangrijk om in gedachten te houden dat het concept erfelijkheid puur descriptief is (dus niet predictief) en de berekening ervan sterk afhankelijk is van de populatieprevalentie van de ziekte in kwestie. Het is verder goed mogelijk dat het daadwerkelijke percentage een stuk lager ligt dan 70%, omdat erfelijkheidsschattingen gebaseerd op tweelinggegevens ervan uitgaan dat MZ en DZ tweelingen in dezelfde mate gelijk zijn met betrekking tot omgevingsrisicofactoren, terwijl onderzoeksgegevens suggereren dat dit niet het geval is voor bijvoorbeeld het vroege intra-uteriene milieu (Philips 1993). Zo delen MZ tweelingen, vergeleken met DZ tweelingen, vaker dezelfde vroege omgevingsrisicofactoren (Davis e.a. 1995). Erfelijkheidsschattingen voor psychiatrische stoornissen kunnen eveneens te hoog uitvallen als er geen rekening wordt gehouden met interacties tussen genen onderling en met interacties tussen omgevings- en genetische factoren in de etiologie van ziektebeelden (Gottesman 1983). Als er genetische controle bestaat over de gevoeligheid voor bepaalde omgevingsfactoren (zie onder), kunnen veranderingen in de omgeving een dramatische impact hebben op de erfelijkheid van de stoornis (Vogel en Motulsky 1986). Men denke bijvoorbeeld aan de verandering van omgevingsfactoren in opeenvolgende generaties (cohorteffect).

De duidelijke afname in het risico op schizofrenie met toenemende genetische afstand van monozygote tweeling naar tweedegraads familielid (figuur 1) suggereert dat de kwetsbaarheid voor schizofrenie niet beïnvloed wordt door een enkel gen, omdat de kans dat een combinatie van allelen gezamenlijk wordt overgedragen veel sneller afneemt

Figuur 1: Meerdere genen voor schizofrenie?



De mate van genetische gelijkheid neemt telkens af met een factor 0.5 van monozygotische tweeling naar eerstegraads familielid en van de laatste naar tweedegraads familielid. De concordantiepercentages voor schizofrenie nemen echter ongeveer tweemaal zo snel af.

met genetische afstand dan transmissie van een enkel allel (Sham 1996). Dus, een 'multi-locus genetics of schizophrenia' (Cloninger 1997) is waarschijnlijk het meest passende model, waarbij de afzonderlijke genen kleine effecten uitoefenen die op zich noodzakelijk noch voldoende zijn om ziekte te veroorzaken (zgn. 'risicogenen'), maar mogelijk wel in meerdere of mindere mate bijdragen aan continu verdeelde karakteristieken zoals symptoomdimensies die deel uitmaken van een psychosecontinuüm (Plomin e.a. 1994; Van Os e.a. 1996a; Van Os e.a. 1997a).

Omgevingsfactoren

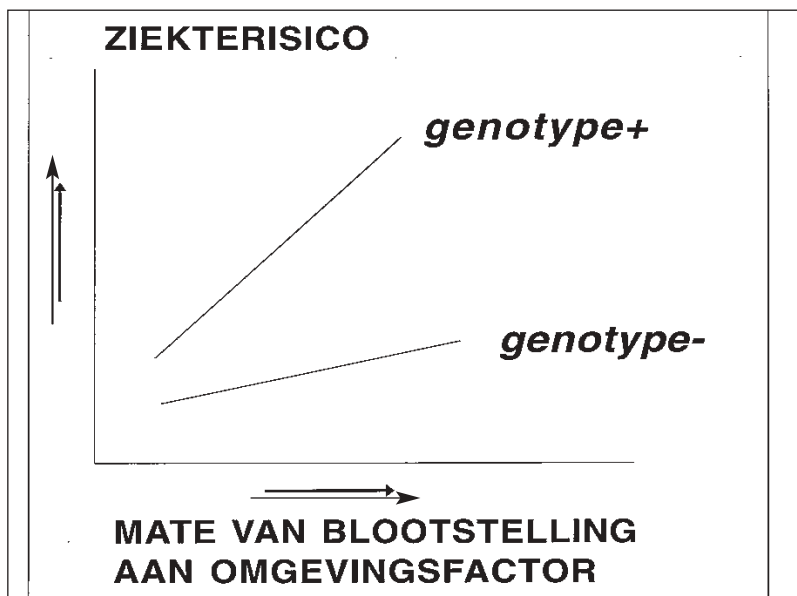
De relatief lage concordantiepercentages voor schizofrenie (ongeveer 50%) in paren van genetisch identieke MZ tweelingen geven aan dat omgevingsfactoren een belangrijke en onafhankelijke rol spelen in de pathogenese van de stoornis, ofwel door het veroorzaken van 'fenokopieën' (niet-genetische gevallen), ofwel door beïnvloeding van de *expressie* van ziekte in genetisch kwetsbare individuen. In twee onderzoeken werd het risico voor schizofrenie in het nageslacht van zieke en

gezonde tweelinghelften van discordante MZ paren onderzocht. Het risico bleek niet slechts verhoogd in de kinderen van de tweelinghelft met schizofrenie, maar eveneens in de kinderen van de gezonde tweelinghelft (Gottesman & Bertelsen 1989; Kringlen & Cramer 1989). Deze bevindingen suggereren niet alleen dat fenokopieën van schizofrenie zeldzaam zijn, maar ook dat omgevingsfactoren noodzakelijk zijn om de ziekte manifest te doen worden in personen met een predisponerend genotype. Met andere woorden, het effect van genen is eerder probabilistisch dan deterministisch en het is mogelijk dat schizofrenie mede ontstaat als gevolg van gen-omgeving interactie.

Gen-omgeving interactie

Met gen-omgeving interactie wordt een genetisch bepaalde gevoeligheid voor omgevingsfactoren bedoeld. Sommige genotypen zullen dus eerder ziekte ontwikkelen bij blootstelling aan bepaalde omgevingsfactoren dan andere (figuur 2). In het geval van gen-omgeving interactie zullen ziekten familiale clustering vertonen. Deze clustering is dan echter niet het gevolg van een direct genetisch effect, maar treedt op omdat de familieleden als groep kwetsbaarder zijn voor het risicoverhogende effect van een prevalentie omgevingsfactor. Het wordt in toenemende mate duidelijk dat gen-omgeving interacties een belangrijke rol spelen in multifactoriële aandoeningen. Onderzoekers zijn bij-

Figuur 2: Gen-omgeving interactie: genetische beïnvloeding van gevoeligheid voor omgevingsfactoren



voorbeeld bezig met de identificatie van een aantal astma-risicogenen, die allergische responsen op uiteenlopende omgevingsfactoren beïnvloeden (Casolaro e.a. 1996). Tevens zijn bewijzen gevonden dat de etiologie van diabetes mellitus berust op een genetisch bepaalde gevoeligheid voor bepaalde virussen en dieetfactoren (Perez-Bravo e.a. 1996) en dat genetisch bepaalde sensitiviteit voor voedingsmiddelen en roken een rol speelt in de etiologie van respectievelijk cardiovasculaire ziekten (Breslow 1996) en chronisch obstructief longlijden (Khoury e.a. 1986).

Een speciale vorm van gen-omgeving interactie, het zogenaamde stress-vulnerabiliteitsmodel, wordt in het algemeen beschouwd als een valide model voor de etiologie van psychiatrische stoornissen zoals psychose en depressie (Zubin & Spring 1977). Tot voor kort bestond hiervoor echter weinig bewijs. In de Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia werden geadopteerde kinderen van moeders met schizofrenie gevolgd en vergeleken met controle-adoptiekinderen ten aanzien van de frequentie van schizofrenie-spectrumstoornissen. Het risico op schizofrenie-spectrumstoornissen in de 'high-risk' adoptiekinderen was groter dan in de controle-adoptiekinderen, maar dit gold alleen voor de 'high-risk' adoptiekinderen die tevens waren blootgesteld aan een disfunctioneel opvoedingsklimaat (Tienari e.a. 1994). Een volgend onderzoek van dezelfde groep (Wahlberg e.a. 1997) suggereerde dat de combinatie van aanwezigheid van schizofrenie bij de biologische moeder en afwijkende communicatiepatronen bij de adoptieouders eveneens het hoogste risico droeg voor ontwikkeling van *vulnerabiliteit* voor schizofrenie, gemeten met behulp van de Rorschach Index of Primitive Thought. Deze beide Finse onderzoeken suggereren dat genetische aanleg voor schizofrenie alleen tot uiting komt in aanwezigheid van additionele negatieve omgevingsfactoren.

Cumulatieve blootstelling aan life-events verhoogt het risico op schizofrenie (Bebbington e.a. 1993). In recent onderzoek vond men dat de frequentie van schizofrenie in eerstegraads familieleden van patiënten bij wie de psychotische episode werd voorafgegaan door een stress-volle gebeurtenis, hoger was dan de frequentie van schizofrenie in eerstegraads familieleden van patiënten zonder blootstelling aan life-events (Van Os e.a. 1994). Deze resultaten zijn, ondanks meerdere interpretatiemogelijkheden, compatibel met een genetisch bepaalde gevoeligheid voor stress in schizofrenie. Ander recent onderzoek van 2164 vrouwelijke MZ tweelingen vond dat het risico op het ontstaan van depressie na een voorafgaand life-event ongeveer tweemaal zo hoog was voor tweelingen die eveneens het hoogste genetische risico op depressie droegen (Kendler e.a. 1995). Deze resultaten suggereren dat genetische controle over de gevoeligheid voor omgevingsstressoren eveneens een rol speelt in de etiologie van depressie.

Walker en collega's volgden twee groepen mannen met een hoog risico op schizofrenie (nageslacht van schizofrene moeders). Beide groe-

pen vertoonden elektrodermale labiliteit in de kinderjaren, maar slechts een van beide groepen ontwikkelde later schizofrenie. De schizofrene groep bleek significant vaker blootgesteld aan afwezigheid van de vader gedurende de kinderjaren (Walker e.a. 1981). Het is bekend dat verlies van de vader al vroeg in het leven niet per se het risico op latere schizofrenie verhoogt (Huttunen & Niskanen 1973). Het onderzoek van Walker en collega's suggereert echter dat het vroege verlies van de vader *in combinatie met* genetische vulnerabiliteit dit wel doet.

Een wat paradoxaal kenmerk van gen-omgeving interactie is dat de erfelijkheid van een stoornis stijgt in een populatie die is blootgesteld aan een risicovolle omgeving (Kendler & Eaves 1986). Dit principe kan worden geïllustreerd aan de hand van phenylketonurie (PKU), een bekend ziekteparadigma van gen-omgeving interactie. In omgevingen waar geen phenylalanine aanwezig is, kan de ziekte zich niet ontwikkelen, zelfs niet in aanwezigheid van het ziektegen. De ziekte zal daarom niet clusteren in families, ondanks het feit dat het ziektegen wordt overgedragen; de erfelijkheid (en de ziekte-incidentie) is nul. In omgevingen waar blootstelling aan phenylalanine gewoon is, zal het percentage ziektegevallen echter hoog zijn en zal familiale clustering duidelijk worden. De erfelijkheid van PKU gaat dus omhoog in een predisponerende omgeving. Een aantal onderzoeken hebben nu gesuggereerd dat een zelfde mechanisme werkzaam is in schizofrenie. Er is bijvoorbeeld vastgesteld dat de incidentiecijfers van psychose substantieel verhoogd zijn in bepaalde etnische minderheidsgroeperingen, zoals de Engelse African-Caribbean en Nederlandse Surinaams-Antilliaanse groepen (Van Os e.a. 1996b; Selten e.a. 1997). Daarnaast is gevonden dat de frequentie van psychose in broers/zussen van African-Caribbean patiënten ook verhoogd is in vergelijking met de broers/zussen van blanke patiënten (Hutchinson e.a. 1996). Deze verhoogde herhalingsrisico's in de broers en zussen suggereren dat er een mechanisme van gen-omgeving interactie bestaat. De verklaring voor de differentiële familiale herhalingsrisico's in African-Caribbean en blanke patiënten moet mogelijk gezocht worden in differentiële blootstelling aan predisponerende omgevingsfactoren in etnische minderheidsgroeperingen, zoals raciale life-events, discriminatie en stress samenhangend met acculturatie (McKenzie e.a. 1995).

Genen interacteren mogelijk niet alleen met nadelige opgroeiomstandigheden en psychosociale stressoren, maar ook met vroege risicofactoren zoals (pre- en perinatale) obstetrische complicaties (OC's). Zo werd in een onderzoek de relatie tussen ventriculaire vergroting en OC's onderzocht in drie groepen schizofrene patiënten met verschillende genetische expositie. Men vond dat de associatie tussen OC's en ventriculaire vergroting sterker was in individuen met een hoog genetisch risico dan in individuen met een laag genetisch risico (Cannon e.a. 1993). Deze bevindingen zijn, evenals die van de Finse onderzoeken,

opnieuw compatibel met het idee dat vulnerabiliteit in schizofrenie alleen tot uiting komt in aanwezigheid van additionele adversieve omgevingsfactoren.

Een stedelijke omgeving is een risicofactor voor het ontstaan van schizofrenie (Lewis e.a. 1992). Marcelis en collega's breidden deze bevindingen uit in recent onderzoek. Alle levendgeborenen, geregistreerd tussen 1942 en 1978 in alle 646 Nederlandse gemeenten, werden gevolgd door middel van het Nationaal Psychiatrisch Casusregister voor een eerste psychiatrische opname voor psychose tussen 1970-1992. Geboorte in geurbaniseerd gebied was lineair geassocieerd met het later ontstaan van schizofrenie; 16 tot 34% van de gevallen met psychose kon worden toegeschreven aan geboorte in de grote steden. De associaties waren sterker voor psychotische stoornissen die op jonge leeftijd waren begonnen, en tevens voor ziekte in individuen die een laag opleidingsniveau hadden en afhankelijk waren van sociale zekerheid. Deze bevindingen suggereren dat de hoge percentages van psychosegevallen in stedelijke omgevingen het resultaat is van een interactief proces tussen vroegconstitutionele (mogelijk genetische) vulnerabiliteitsfactoren en omgevingsrisicofactoren geassocieerd met urbanisatie (Marcelis e.a. 1997a).

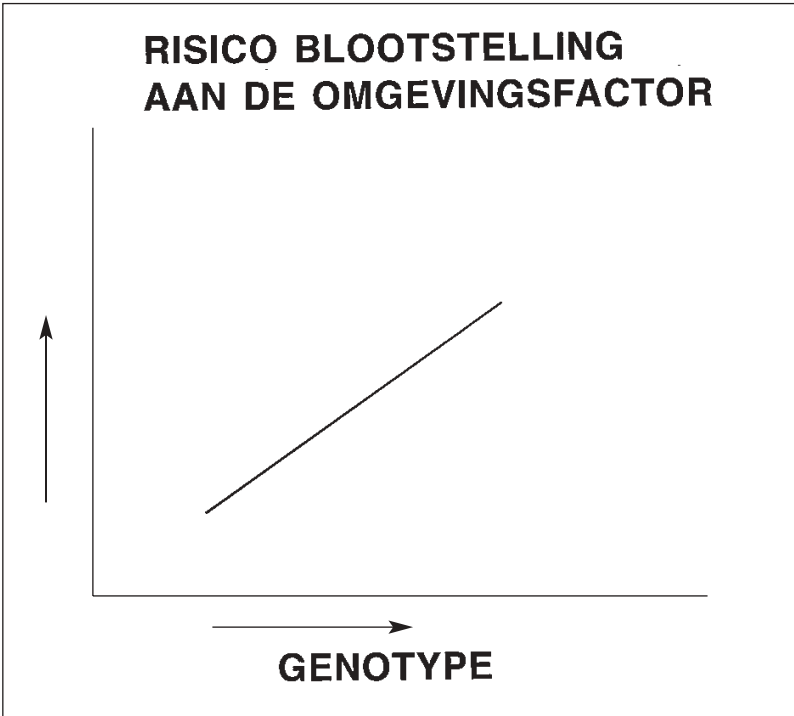
Uit het voorgaande blijkt dat verschillende onderzoeken aannemelijk hebben gemaakt dat gen-omgeving interactie een rol speelt in ten minste een proportie van schizofrenie. De gebruikte meetwaarden waren echter nogal grof en de duur van de follow-up van high-risk samples was beperkt. De resultaten pleiten desalniettemin voor dit type interactie als een mechanisme in de etiologie van psychose. Bovendien zijn vergelijkbare bevindingen gerapporteerd voor een reeks andere psychiatrische stoornissen, zoals affectieve stoornis, gedragsstoornis en autisme (Cadoret e.a. 1995; Folstein & Rutter 1977; Kendler 1995).

Gen-omgeving correlatie

Een ander type relatie tussen genotype en omgeving is die waarbij de genen niet (alleen) de sensitiviteit voor een omgevingsfactor beïnvloeden, maar (ook) controle uitoefenen op *blootstelling* aan de omgevingsfactor (figuur 3). Dit betekent dat individuen een hoger risico hebben op de ziekte omdat hun genetische 'make-up' hen predisponeert tot het selecteren van risicovolle milieus. In het geval van gen-omgeving correlatie zullen ziekten de neiging hebben te clusteren in families, niet als gevolg van een direct genetisch effect, maar omdat hun familieleden zich vaker blootstellen aan de omgevingsfactor die het risico op ziekte verhoogt. Zo kunnen personen naast bijvoorbeeld genetisch bepaalde verschillen in gevoeligheid voor alcohol, eveneens genetisch bepaalde verschillen vertonen in hun neiging te *beginnen* met alcoholgebruik (Lyons e.a. 1993).

Dat dit type relatie tussen genen en omgeving ook relevant kan zijn

Figuur 3: Gen-omgeving correlatie: genetische beïnvloeding van blootstelling aan omgevingsfactoren



voor psychose werd recent gedemonstreerd in een onderzoek met 151 psychotische patiënten, 150 controles en de eerstegraads familieleden van beide groepen. De auteurs concluderen dat de factoren die bijdragen aan de familiale aggregatie van affectieve symptomen bij psychotische patiënten, ook de kans beïnvloeden dat de patiënt wordt blootgesteld aan OC's. Alhoewel het percentage OC's dat kon worden toegeschreven aan deze factoren klein was, is het mogelijk dat een deel van de relatie tussen familiale belasting voor affectieve stoornissen en psychose verloopt via blootstelling aan OC's (Marcelis e.a. 1997b).

Het gebruik van cannabis is een risicofactor voor schizofrenie (Andreasson e.a. 1987). Er zijn niet alleen genetisch bepaalde verschillen in de individuele psychotrope effecten van cannabis (Lyons e.a. 1997), maar het gebruik van cannabis per se wordt eveneens beïnvloed door genetische factoren (Tsuang e.a. 1996). Een deel van de genetische contributie aan schizofrenie verloopt dus mogelijk via het gebruik van cannabis en de subjectieve effecten ervan (gen-omgeving correlatie en interactie). McGuire en collega's vonden dat het risico op schizofrenie in de eerstegraads familieleden van schizofreniepatiënten die positief werden gescreend op cannabisgebruik, meer dan vertienvoudigd was

vergeleken met schizofreniepatiënten met een negatieve cannabisscreening (McGuire e.a. 1995). De resultaten zijn suggestief voor een mechanisme van gen-omgeving interactie en/of correlatie omdat kan worden aangetoond dat in beide situaties de eerstegraads familieleden van patiënten die blootgesteld zijn aan de omgevingsrisicofactor een hogere frequentie van ziekte hebben dan eerstegraads familieleden van niet-blootgestelde patiënten (Marcelis e.a. 1997b).

Een aantal onderzoeken hebben nu ook aangetoond dat het meemaken van life-events geen toeval is. Erfelijkheidsschattingen voor blootstelling aan stressvolle gebeurtenissen tijdens oorlogstijd, bijvoorbeeld, lagen tussen 35% en 46% in een onderzoek met 4029 mannelijke tweelingparen die moesten dienen in het leger van de Verenigde Staten tijdens de Vietnam-oorlog (Begleiter & Kissin 1995). Ook is gevonden dat een deel van de reden voor familiale aggregatie van psychiatrische stoornissen zoals depressie het gevolg is van de neiging van biologische familieleden om zich vaker bloot te stellen aan risicovolle life-events (Kendler e.a. 1993; McGuffin e.a. 1989). Recent werd aangetoond dat ongeveer 10-15% van de impact van genen op het risico op ernstige depressie verloopt via blootstelling aan stressvolle life-events (Kendler & Karkowski-Shuman 1997).

Gen-omgeving interactie en moleculaire genetica

Het is waarschijnlijk dat risicogenen voor schizofrenie in de nabije toekomst zullen worden geïdentificeerd. De ontdekking van deze genen zal ons vermogen om de omgeving te manipuleren ter voorkoming en genezing van ziekten, waarbij gen-omgeving interactie of gen-omgeving correlatie een rol spelen, sterk doen toenemen. Het zal bijvoorbeeld mogelijk worden om individuen met een veel grotere mate van precisie te classificeren volgens het high-risk genotype, en ook zal het mogelijk worden om direct te onderzoeken welke genotypen bijdragen aan de gevoeligheid voor, of de kans op blootstelling aan, een specifiek predisponerende omgeving. De uitvoerbaarheid van dergelijke voorstellingen werd geïllustreerd door Mayeux en collega's, die het gecombineerde effect bestudeerden van hoofdletsel en genetische susceptibiliteit bij de ziekte van Alzheimer, daarbij gebruikmakend van ApoE genotypen als een maat voor genetische susceptibiliteit. Het risico op Alzheimer was tweevoudig verhoogd in individuen *met* APO-4 *zonder* hoofdletsel en tienvoudig verhoogd in individuen *met* APO-4 *en* hoofdletsel, waarbij de controlegroep gedefinieerd was als de groep individuen *zonder* APO-4 en *zonder* hoofdletsel (Mayeux e.a. 1995). Wellicht zullen in de toekomst dergelijke onderzoeken ook uitgevoerd worden bij psychiatrische stoornissen zoals schizofrenie, zodat mogelijkheden geschapen kunnen worden voor gerichte counseling op omgevingsniveau (eerder dan genetische counseling) op basis van aanwezigheid van specifieke risicogenen (*Science* comment 1996).

Er is aangetoond dat, met de komst van de moleculaire genetica, de voorspellende waarde van risicofactoren verbeterd zal kunnen worden. Recent werd in een aantal publicaties gewezen op de mogelijkheid van detectie van schizofrenie in de prodromale fase (McGorry e.a. 1996; Yung e.a. 1996), maar op epidemiologische gronden is beargumenteerd dat de voorspellende waarden van alle bekende risicofactoren voor schizofrenie, inclusief de aanwezigheid van een eerstegraads familielid met schizofrenie, te laag zijn om ze te kunnen gebruiken in de klinische praktijk (Van Os e.a. 1997b). Indien echter het risicoverhogende effect van een omgevingsfactor voor schizofrenie beperkt is tot een specifiek genotype (dat wil zeggen: als er gen-omgeving interactie is), kan de voorspellende waarde van de risicofactor vervijftigvoudigd worden als individuen kunnen worden geclassificeerd volgens het high-risk genotype (Khoury en Wagener 1995).

Conclusie

De ontwikkelingen op het gebied van de psychiatrische ecogenetica zijn van groot belang voor psychiatrische stoornissen zoals psychose, niet enkel vanuit theoretisch opzicht maar ook ten aanzien van de gezondheidszorg. Ontwikkelingen in de moleculaire genetica moeten hand in hand gaan met vorderingen in de ecogenetica; voorlopig is het altijd nog gemakkelijker (en uit ethisch oogpunt te prefereren) om de omgeving van een individu te veranderen dan zijn genen. Professionals in de geestelijke gezondheidszorg hebben als experts op het gebied van disfunctionele omgevingsinvloeden in relatie tot psychiatrische stoornissen hierin een belangrijke taak.

Summary: The emerging field of psychiatric ecogenetics: psychosis

Psychiatric disorders are thought to arise as a result of interactions between genetic vulnerability and environmental risk factors. However, research methods to actually investigate the pattern of hypothesized interactions have only recently been developed. In this article, we review the evidence that genes increase the risk for psychosis by making individuals more *sensitive* to environmental risk factors (genotype-environment interaction), or by making individuals more likely to *select* high-risk environments (genotype-environment correlation). It is likely that at least some of the impact of genes on the occurrence of psychosis is mediated through (sensitivity for) environmental risk factors such as a dysfunctional early family rearing environment, paternal absence, use of cannabis, complications of birth and pregnancy, stressful life events and unknown environmental risk factors associated with urban life and membership of certain ethnic groups. With the advent of molecular genetics, further knowledge about possible genotype-environment interactions is urgently required in order to develop and improve strategies for the prevention and early treatment of psychosis.

Literatuur

- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstromm, A., e.a. (1987). Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, *II*, 1483-1485.
- Bebbington, P., Bowen, J., Hirsch, S.R., e.a. (1993). Schizophrenia and psychosocial stresses. In S. Hirsch & D.R. Weinberger (red.), *Schizophrenia* (pp. 587-605). Oxford: Blackwell Science.
- Begleiter, H., & Kissin, B. (1995). *The Genetics of Alcoholism*. New York: Oxford University Press.
- Breslow, D.J. (1996). Mouse models of atherosclerosis. *Science*, *272*, 685-688.
- Cadoret, R.J., Yates, W.R., Troughton, E., e.a. (1995). Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 916-924.
- Cannon, T.D., Mednick, S.A., Parnas, J., e.a. (1993). Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I: Contributions of genetic and perinatal factors. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 551-564.
- Casolara, V., Georas, S.N., Song, Z., e.a. (1996). Biology and genetics of atopic disease. *Current Opinion in Immunology*, *8*, 796-803.
- Cloninger, C. (1997). Multi-locus genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, *10*, 5-10.
- Comments (1996). Susceptibility genes: Pointing a way to prevention? *Science*, *274*, 497.
- Davis, J., Phelps, A., & Bracha, H.S. (1995). Prenatal development of monozygotic twins and concordance for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *21*, 13-18.
- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *18*, 297-321.
- Gottesman, I.I. (1983). Extracting meaning and direction from twin data. *Psychiatric Developments*, *1*, 35-40.
- Gottesman, I.I., & Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 867-872.
- Hutchinson, G., Takei, N., Fahy, T., e.a. (1996). Morbid risk of schizophrenia in first degree relatives of white and African-Caribbean patients with psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *169*, 776-781.
- Huttunen, M.O., & Niskanen, P. (1973). Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, *35*, 429-431.
- Kendler, K.S. (1983). Twin studies of schizophrenia: A current perspective. *American Journal of Psychiatry*, *140*, 1413-1425.
- Kendler, K.S., & Eaves, L.J. (1986). Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, *143*, 279-289.
- Kendler, K.S., Neale, M., Kessler, R., e.a. (1993). A twin study of recent life events and difficulties. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 789-796.
- Kendler, K.S., Kessler, R., Walters, E., e.a. (1995). Stressful life events, genetic liability and onset of an episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 833-842.
- Kendler, K.S., & Karkowski-Shuman, L. (1997). Stressful life events and liability to major depression: Genetic control of exposure to the environment? *Psychological Medicine*, *27*, 539-547.
- Houry, M.J., Beaty, T.H., Newill, C.A., e.a. (1986). Genetic-environmental interactions in chronic airway obstruction. *International Journal of Epidemiology*, *15*, 65-72.

- Khoury, M.J., & Wagener, D.K. (1995). Epidemiological evaluation of the use of genetics to improve the predictive value of disease risk factors. *American Journal of Human Genetics*, *56*, 835-844.
- Kringlen, E., & Cramer, G. (1989). Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 873-877.
- Lewis, G., David, A., Andreasson, S., e.a. (1992). Schizophrenia and city life. *Lancet*, *340*, 137-140.
- Lyons, M.J., Goldberg, J., Eisen, S.A., e.a. (1993). Do genes influence exposure to trauma? A twin study of combat. *Neuropsychiatric Genetics*, *48*, 22-27.
- Lyons, M.J., Toomey, R., Meyer, J.M., e.a. (1997). How do genes influence marijuana use? The role of subjective effects. *Addiction*, *92*, 409-417.
- Marcelis, M., Navarro, F., Murray, R., e.a. (1997a). Urbanization and psychosis: A study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands (submitted).
- Marcelis, M., van Os, J., Sham, P., e.a. (1997b). Obstetric complications and familial morbid risk of psychiatric disorder. *Neuropsychiatric Genetics* (in druk).
- Mayeux, R., Ottman, R., Maestre, G., e.a. (1995). Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-4 in patients with Alzheimer's Disease. *Neurology*, *45*, 555-557.
- McGorry, P.D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., e.a. (1996). EPPIC: An involving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin*, *22*, 305-326.
- McGuffin, P., Katz, R., Aldrich, J., e.a. (1989). The Camberwell Collaborative Depression Study II. Investigation of family members. *British Journal of Psychiatry*, *152*, 766-774.
- McGuire, P., Jones, P., Harvey, I., e.a. (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophrenia Research*, *15*, 277-281.
- McKenzie, K., van Os, J., Fahy, T., e.a. (1995). Psychosis with good prognosis in Afro-Caribbean people now living in the United Kingdom. *British Medical Journal*, *311*, 1325-1328.
- Motulsky, A.G. (1984). Editorial. *Genetic Epidemiology*, *1*, 143-144.
- Omenn, G.S., & Motulsky, A.G., (1978). Ecogenetics: Genetic variation in susceptibility to environmental agents. In B.H. Cohen, A.M. Lilienfeld & P.C. Huang (red.), *Genetic issues in public health and medicine* (pp. 83-111). Springfield IL: CC Thomas.
- Os, J. van, Fahy, T., Bebbington, P., e.a. (1994). The influence of life events on the subsequent course of psychotic illness: A follow-up of the Camberwell Collaborative Psychosis study. *Psychological Medicine*, *24*, 503-513.
- Os, J. van, Fahy, T.A., Jones, P., e.a. (1996a). Psychopathological syndromes in the functional psychoses: Associations with course and outcome. *Psychological Medicine*, *26*, 161-176.
- Os, J. van, Castle, D., Takei, N., e.a. (1996b). Schizophrenia in ethnic minorities: Clarification from the 1991 census. *Psychological Medicine*, *26*, 161-176.
- Os, J. van, Marcelis, M., Sham, P., e.a. (1997a). Psychopathological syndromes and familial morbid risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *170*, 241-246.
- Os, J. van, Takei, N., Verdoux, H., e.a. (1997b). Early detection of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *170*, 579.
- Perez-Bravo, F., Carrasco, E., Gutierrez-Lopez, M.D., e.a. (1996). Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *Journal of Molecular Medicine*, *74*, 105-109.

- Philips, D.I.W. (1993). Twin studies in medical research: Can they tell us whether diseases are genetically determined? *Lancet*, *341*, 1008-1009.
- Plomin, R., Owen, M.J., & McGuffin, P. (1994). The genetic basis of complex human behaviours. *Science*, *264*, 1733-1739.
- Reiss, D., Plomin, R., & Hetherington, M. (1991). Genetics and psychiatry: An unheralded window on the environment. *American Journal of Psychiatry*, *148*, 283-291.
- Selten, J.-P., Slaets, J.P.J., & Kahn, R.S., (1997). Schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands: Evidence of an increased incidence. *Psychological Medicine*, *27*, 807-811.
- Sham, P. (1996). Genetic epidemiology. *British Medical Bulletin*, *52*, 408-433.
- Tienari, P., Wynne, L.C., Moring, J., e.a. (1994). The Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia: Implications for family research. *British Journal of Psychiatry*, *164*, 20-26.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Eisen, S.A., e.a. (1996). Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: A study of 3,372 twin pairs. *Neuropsychiatric Genetics*, *67*, 473-477.
- Vogel, F., & Motulsky, A.G. (1986). *Human Genetics* (second ed.). New York: Springer-Verlag.
- Wahlberg, K.-E., Wynne, L.C., Oja, J., e.a. (1997). Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: Findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 355-362.
- Walker, E., Hoppes, E., Emory, E., e.a. (1981). Environmental factors related to schizophrenia in psychophysiologically liable high-risk males. *Journal of Abnormal Psychology*, *90*, 313-320.
- Yung, A.R., McGorry, P.D., Philips, L.J., e.a. (1996 November 28th-29th), *Can we predict first episode psychosis? A step towards indicated prevention of schizophrenia*. Paper presented at the First Episode of Schizophrenia Conference, Amsterdam, The Netherlands.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *86*, 103-126.

Beide auteurs zijn verbonden aan de vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie van de Universiteit Maastricht en werkzaam bij de RIAGG Maastricht. J. van Os is psychiater-epidemioloog, universitair hoofddocent. M. Marcelis is arts-onderzoeker. Correspondentieadres: dr. J. van Os, vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, sectie Sociale Psychiatrie en Psychiatrische Epidemiologie, Universiteit Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-8-1997.