

Copynumbervariaties en ‘schizofrenie’

J.P.M. NEYNDORFF, R.F.P. DE WINTER, J.D. BLOM

ACHTERGROND Copynumbervariaties (cnv's) zijn subtiele variaties in het genetisch materiaal. Gezien de wetenschappelijke claim dat schizofrenie voor 40 tot 80% zou worden bepaald door erfelijke factoren, rijst de vraag welk aandeel de cnv's hierin hebben.

DOEL Een overzicht bieden van thans bekende cnv's en de implicaties hiervan voor de conceptualisatie van 'schizofrenie' en de diagnostiek en behandeling van psychosen.

METHODE Literatuuronderzoek in PubMed.

RESULTATEN In de literatuur worden momenteel 23 cnv's beschreven die zijn geassocieerd met een verhoogde kwetsbaarheid voor psychosen. De relatie tussen beide is echter heterogeen en pleiotroop: cnv's zijn niet zelden geassocieerd met meerdere stoornissen en hun penetrantie wisselt sterk onder invloed van gene modifiers en omgevingsfactoren.

CONCLUSIE Het onderzoek naar cnv's toont aan dat de reeds door Kraepelin en Rüdin veronderstelde relatie tussen psychosen en erfelijkheid van een veel subtielere aard is dan dezen konden bevroeden. De verwachting is dat dit onderzoek in de nabije toekomst zal bijdragen aan een deconstructie van het schizofrenieconcept, aan het vervagen van de grenzen tussen verschillende (met name ernstige) psychiatrische aandoeningen en aan het initiëren van genetische counseling als onderdeel van de reguliere psychiatrische diagnostiek.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)2, 86-94

TREFWOORDEN copynumbervariatie, erfelijkheid, ernstige psychiatrische aandoening, nosologie, polymorfisme, psychose



In dit overzichtsartikel onderzoeken wij de rol van *copy-numbervariaties* (cnv's), subtiele veranderingen in het DNA, bij het ontstaan van datgene wat schizofrenie wordt genoemd. Het belang hiervan vloeit voort uit de opmars die cnv's momenteel maken in het erfelijkheidsonderzoek en de bevinding dat erfelijke factoren voor 40 tot 80% verantwoordelijk lijken te zijn voor het ontstaan van schizofrenie (Sullivan e.a. 2003; Van Os 2010). Welke genen hierbij betrokken zijn, is onderwerp van wereldwijde studies naar polymorfismen en kandidaatgenen. Terwijl langzaam meer bekend wordt over deze erfelijke factoren is ook duidelijk geworden dat schizofrenie geen duidelijk afgebakende nosologische entiteit is (Owen e.a. 2011; Tandon 2012). Historische aanwijzingen hiervoor zijn de heterogeniteit van het klinische beeld, de problematische demarcatie ten opzichte van andere stoornissen en de

verscheidenheid aan risicofactoren, waarbij zeker intoxicaties en omgevingsfactoren niet mogen worden onderschat (Van Os & Kapur 2009).

Deze conceptuele problemen werden al vermoed door Eugen Bleuler (1857-1939), bedenker van de naam schizofrenie (Bleuler 1908), en zijn tijdgenoten (Blom 2003). De laatste decennia staan deze overwegingen echter opnieuw in de belangstelling en wordt de validiteit van het schizofrenieconcept ook vanuit methodologische en vakfilosofische gezichtspunten betwijfeld (zie o.a. Blom & Van Praag 2011). Vaker dan ooit wordt gepleit voor een deconstructie van het concept, bijvoorbeeld met endofenotypen (zie Braff e.a. 2007). Toch wordt de naam 'schizofrenie' nog steeds gebruikt – ook in de DSM-5 (APA 2013) – en lijkt de neiging tot reïficatie van dit nosologisch construct onverminderd, ondanks de argumenten die hiertegen pleiten.

Polymorfismen en kandidaatgenen

In 2012 waren 8788 polymorfismen en 1008 kandidaatgenen (szGenes; <http://www.szgene.org/>) bekend die een associatie hebben met 'schizofrenie'. Tot recent waren vooral variaties bekend van het DNA waarbij één nucleotide van een basenpaar is vervangen door een andere, de *single nucleotide polymorphisms* (SNP's). Wanneer zo'n polymorfisme zich bevindt in een coderend deel van een gen, leidt dit tot een verandering in de aminozuurvolgorde van het gecodeerde eiwit. Een bekend SNP is het Val158Met-polymorfisme in het catechol-O-methyltransferase-(COMT-)gen, dat een rol speelt bij het metabolisme van catecholaminen (en in de frontaalkwab bij dat van dopamine). Bij dit polymorfisme is het valine vervangen door methionine, met als gevolg een verhoogde beschikbaarheid van dopamine in de hersenen, structurele hersenafwijkingen en een verhoogd risico op psychosen bij cannabisgebruik (Caspi e.a. 2005).

Copynumbervariaties

Het COMT-gen speelt ook een rol bij een andere variatie van het DNA, namelijk het 22q11.2-deletiesyndroom (ook wel velocardiofaciaal syndroom of digeorgesyndroom, zie De la Chapelle e.a. 1981). Hierbij is sprake van een deletie van een serie basenparen op chromosoom 22 met een grootte van ongeveer 3 megabasen (Mb), oftewel 3 miljoen basen. De functie van het COMT-gen gaat hierbij niet verloren, maar de expressie ervan vermindert significant (Van Beveren e.a. 2012). Ook de eiwitproductie van andere genen kan (deels) insufficiënt zijn. Dit verklaart waarschijnlijk waarom het 22q11.2-deletiesyndroom niet alleen geassocieerd is met een verhoogde kwetsbaarheid voor psychosen, maar met minstens 185 verschillende fenotypen (Shprintzen 2000), waaronder meerdere die voorkomen in het kader van klinisch geoperationaliseerde aandoeningen zoals schizofrenie, ADHD, autismespectrumstoornis, leerstoornissen en uiteenlopende somatische aandoeningen (Niklasson e.a. 2009).

Sinds kort bestaat meer aandacht voor dit type variatie, waarbij dus een serie basenparen uit het DNA is verwijderd (deletie) of gekopieerd (duplicatie). Deze structurele variaties van het DNA worden CNV's genoemd. Ze variëren in grootte van 1000 basenparen (1 kb) tot meer dan één miljoen basenparen (1 Mb) en ze ontstaan wanneer tijdens de celdeling een deletie of duplicatie optreedt. In beide gevallen kan de eiwitproductie van de betrokken genen insufficiënt zijn. CNV's komen voor in zeker 12-15% van het menselijk genoom (Carter 2007). De ontwikkelingen op het gebied van de CNV's hebben het onderzoek naar de genetische basis van 'schizofrenie' een nieuwe impuls gegeven, wat de complexiteit van het vraagstuk naar de erfelijke determinanten de komende jaren nog verder zal doen toenemen.

AUTEURS

HANS NEYNDORFF is arts in opleiding tot psychiater, Parnassia Groep, Den Haag.

REMCO DE WINTER is psychiater en hoofd van het Bureau 24-uurszorg, Parnassia Groep, Den Haag.

JAN DIRK BLOM is plaatsvervangend opleider psychiatrie bij de Parnassia Groep, Den Haag, en universitair docent bij de vakgroep Psychiatrie, Rijksuniversiteit Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

Hans Neyndorff, Parnassia Groep, Kiwistraat 43, 2552 DH Den Haag.

E-mail: H.Neyndorff@parnassia.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-7-2013.

In dit artikel geven wij daarom een overzicht van alle tot op heden bekende CNV's die betrekking lijken te hebben op de groep van psychotische stoornissen. We verkennen de mogelijke implicaties van dit type onderzoek voor de klinische praktijk én voor de conceptualisatie van de groep van psychotische stoornissen.

METHODE

Via PubMed zochten wij naar artikelen van 1988 tot en met januari 2013. De gebruikte zoektermen waren *CNV*, *copy number variation* en *copy number variant* in combinatie met *schizophrenia*, *psychosis* en *psychiatry*. De zoekresultaten werden beperkt tot originele publicaties. Relevante kruisreferenties werden nagetrokken.

RESULTATEN

Onze zoekopdracht resulteerde in 252 artikelen, waaronder 21 originele publicaties betreffende CNV's en niet eerder gevonden loci die zijn geassocieerd met psychosen. De overige artikelen waren ofwel replicatiestudies, ofwel genetische studies gericht op andere aspecten dan psychosen in combinatie met CNV's. Via kruisreferenties werden nog eens 4 originele artikelen gevonden. De belangrijkste resultaten van deze artikelen worden hieronder beschreven.

Nieuwe loci en replicatie van eerder genetisch onderzoek

Het onderzoek naar CNV's leverde tot op heden 23 nieuwe loci op (zie **TABEL 1**) die worden geassocieerd met een verhoogd risico op psychotische symptomen, dat wil zeggen loci die bij andere typen onderzoek nog niet waren gevon-

den. Daarnaast heeft het onderzoek naar CNV's de rol van meerdere bekende loci kunnen bevestigen. Volgens Buizer-Voskamp e.a. (2011) vertoont 41% van de 'nieuwe' loci overlap met eerder gevonden genafwijkingen. De meeste van de gevonden studies beschrijven CNV's groter dan 100.000 basenparen (100 kb) (Gershon e.a. 2011), maar deze vormen slechts 5% van het totale aantal CNV's (Conrad e.a. 2010). Enkele studies vonden CNV's kleiner dan 100 kb (zoals Buizer-Voskamp e.a. 2011), met locus 5q35.1 als regio van bijzondere interesse (zie **TABEL 1**).

In **TABEL 1** is te zien dat diverse genen op de gevonden loci zijn geassocieerd met neuronale migratie en proliferatie of andere vormen van *neurodevelopment*. Andere genen coderen voor eiwitten die een rol spelen bij de synaptische functie, zoals neureguline en neurexine (Kirov e.a. 2009; Vrijenhoek e.a. 2008). Ook worden genen beschreven die de expressie van reeds bekende 'kandidaatgenen voor schizofrenie' moduleren, zoals het *NDE1*-gen op locus 16p13.1, dat interacteert met het *Disrupted-In-Schizophrenia 1* (*DISC1*)-gen (Ingason e.a. 2011; Kirov e.a. 2009; Need e.a. 2009).

Uit de gevonden studies blijkt dat CNV's niet alleen individueel een verhoogd risico kunnen leveren op psychosen, maar dat daarnaast het aantal CNV's per persoon een rol speelt. Bij patiënten met een klinische diagnose schizofrenie is dit aantal gemiddeld 1,15 maal groter dan bij controlepopulaties (Consortium ISR 2008). Hierbij gaat het vooral om deleties (Berg e.a. 2007; Levinson e.a. 2011; Turner e.a. 2008). Het aantal duplicaties lijkt in de onderzoeksgroepen en de controlegroepen gelijk te zijn. Wat de gevolgen zijn van dergelijke verhoogde aantallen CNV's is nog onderwerp van studie. Volgens sommigen zouden deze vooral leiden tot negatieve symptomen (zie o.a. Lee e.a. 2010).

Vooral aan de-novo-CNV's wordt evenwel een belangrijke rol toegedicht in de kwetsbaarheid voor psychosen. Geclaimd wordt dat sommige de-novo-CNV's een tienmaal verhoogd risico opleveren voor het ontwikkelen van 'schizofrenie' (Vassos e.a. 2010; Walsh e.a. 2008). Vanwege hun relatief lage frequentie in de algemene populatie worden zulke de-novomutaties *rare variants* genoemd. Ook in relatie tot het voortbestaan van schizofrenie in de algemene populatie wordt aan CNV's een belangrijke rol toegedicht. Zo beargumenteren Bassett e.a. (2010) en Gill e.a. (2010) dat de incidentie van schizofrenie door negatieve selectie tegenwoordig een stuk lager zou moeten zijn dan vroeger. In de praktijk zou het effect hiervan evenwel worden gecompenseerd door de snelheid waarmee de-novo-CNV's worden gegenereerd, die 100 tot 10.000 maal hoger ligt dan bij de SNP's (Zhang e.a. 2009).

DISCUSSIE

Dat duizenden verschillende SNP's kunnen bijdragen aan de kwetsbaarheid voor psychosen is al enige tijd bekend. Dat ook deleties en duplicaties dit kunnen doen, zoals blijkt uit het onderzoek naar CNV's, is relatief nieuw. Maar wat voegt deze kennis toe aan ons begrip van de etiopathogenese van psychosen? Wat betekent bijvoorbeeld de claim dat schizofrenie voor 40-80% wordt bepaald door erfelijke factoren? Wat moeten wij ons voorstellen bij een verhoogd risico op iets wat geen nauwkeurig omschreven ziekte-entiteit is? En hoe kunnen nieuwe inzichten over specifieke genen bijdragen aan de diagnostiek en behandeling van psychosen?

Historische terugblik

Op deze vragen bestaat geen eenduidig antwoord. Maar intussen heeft het onderzoek naar de 'erfelijke determinanten van schizofrenie' de psychiatrie al meer dan een eeuw in haar greep. Terwijl het desoxyribonucleïnezuur (DNA) al in 1869 was ontdekt door Johann Friedrich Miescher (1844-1895), speculeerde Emil Kraepelin (1856-1926) een halve eeuw later nog over de rol van degeneratie (Kraepelin 1920), verzuchtte Bleuler (1919) dat dergelijke semiwetenschappelijke doctrines niet deugden en werd in 1916 een familiestudie gepubliceerd door Ernst Rüdin (1874-1952) waarmee het verband tussen psychosen en erfelijkheid voor het eerst empirisch werd aangetoond (Rüdin 1916). Met andere woorden: ten tijde van de klassieke psychiatrie vochten epistemische en niet-epistemische noties nog volop om voorrang bij het conceptualiseren van de erfelijkheid van psychosen.

Het verdere onderzoek naar deze erfelijke determinanten liep vertraging op door de raciale genetica tijdens (de aanloop naar) de Tweede Wereldoorlog, die de genetica tot in de jaren vijftig van de vorige eeuw een slechte naam bezorgde. Mede daardoor duurde het tot 1953 voordat de chemische structuur van DNA kon worden ontrafeld en tot 1988 voordat middels een vroege linkagestudie een gen werd ontdekt dat geassocieerd was met 'schizofrenie' (Sherrington e.a. 1988). Met de vondst van dit SNP leek een doorbraak te zijn bereikt. Maar vervolgens werden bij (*genome-wide*) associatiestudies nog eens duizenden gendefecten gevonden. Dat de groep van psychotische stoornissen heterogeen en pleiotroop is, is bekend. Maar kennelijk geldt dit ook voor de genetische variaties die hiermee zijn geassocieerd. Wat de zaak echter werkelijk ingewikkeld maakt, is dat vele van deze variaties zijn geassocieerd met meerdere stoornissen en symptomen.

TABEL 1

Overzicht van nieuw gevonden loci, genen en hun functies in relatie tot psychosen

Locus	Mutatie	Betrokken genen	Functie	Referentie
1q21.1	Deletie	27 genen, o.a. <i>GJA5</i> , <i>GJA8</i> , <i>BCL9</i>	Veelal expressie in de hersenen	Consortium ISR 2008; Li e.a. 2011; Melhem e.a. 2011
2p16.3	Deletie	<i>NRXN1</i>	Synaptische functie	Kirov e.a. 2008
2p25.3	Duplicatie	o.a. <i>MYT1L</i>	Regulatie van proliferatie en differentiatie van oligodendrocyten; mogelijk regulatie van NRG1-expressie (kandidaatgen; Law e.a. 2006)	Vrijenhoek e.a. 2008
2q12.2	Deletie	4 genen	Onbekend	Magri e.a. 2010
3	Deletie/ duplicatie	<i>MAG1</i>	O.a. interactie met neuroligins en glutamaat-receptoren	Karlsson e.a. 2012
3q29	Deletie	o.a. <i>PCYT1A</i>	Controleren van de synthese van het fosfolipide fosfatidylcholine, associatie met schizofrenie	Levinson e.a. 2011; Mulle e.a. 2010; Magri e.a. 2010; Kirov e.a. 2012
4q32	Deletie	<i>FSTL5</i>	Extracellulair eiwit o.a. in cerebellum, mogelijk ook betrokken bij <i>neurodevelopment</i>	Magri e.a. 2010
5p15.2	Duplicatie	<i>CTNND2</i>	Betrokken bij autisme en mentale retardatie (<i>Cri-du-chatsyndroom</i>)	Vrijenhoek 2008
5q14.3	Deletie	<i>EDIL3</i>	O.a. regulerende rol in embryonale ontwikkeling	Magri e.a. 2010
5q35.1	Onbekend	o.a. <i>SLIT3</i> , <i>GABRP</i> , <i>FGF18</i>	Onbekend	Buizer-Voskamp e.a. 2011
6q12-13	Deletie	28 genen, o.a. <i>BAI3</i>	Expressie in de cerebrale cortex en hippocampus	Liao e.a. 2012
7q34-36.1	Deletie	<i>CNTNAP2</i>	Organisatie van gemyeliniseerde axonen, migratie van neuroblasten	Friedman e.a. 2008
7q36.3	Duplicatie	<i>VIPR2</i>	O.a. embryonale neurale ontwikkeling	Vacic e.a. 2011; Levinson e.a. 2011
8p22	Deletie	o.a. <i>PCM1</i>	Associatie met schizofrenie	Need e.a. 2009
8p23.3	Deletie	11 genen, o.a. <i>DLGAP2</i>	O.a. opbouw van synapsen	Bassett e.a. 2010
8q23.3	Deletie	<i>CSMD3</i>	Expressie in de hersenen	Magri e.a. 2010
9	Duplicatie	<i>C16orf72</i>	Onbekend	Levinson e.a. 2011
9q33.1	Duplicatie / deletie	<i>ASTN2</i>	Hoge expressie in het brein; ASTN (homoloog) betrokken bij neuronale migratie	Vrijenhoek e.a. 2008
11q25	Deletie	8 genen, o.a. <i>B3GAT1</i>	Disfunctie leidt tot verminderde synaptische plasticiteit en spatial learning	Magri e.a. 2010
15q11.2	Deletie	4 genen, o.a. <i>NIPA1</i> en <i>NIPA2</i>	Mg ²⁺ -transporters	Stefansson e.a. 2008; Melhem e.a. 2011; Kirov e.a. 2012; Zhao e.a. 2012
15q11-13	Duplicatie	<i>UBE3A</i>	Regulatie van glutamaterge signaaloverdracht, synaptische ontwikkeling	Ingason, Kirov e.a. 2011
15q13.1	Duplicatie	<i>APBA2</i>	Interactie met neurexines	Kirov e.a. 2008; Rodríguez-Santiago e.a. 2010

TABEL 1

Vervolg

Locus	Mutatie	Betrokken genen	Functie	Referentie
15q13.3	Deletie	o.a. <i>CHRNA7</i>	CHRNA7 codeert voor α_7 -subunit van de nicotineacetylcholinereceptor	Consortium ISR 2008; Kirov e.a. 2012
16p11.2	Duplicatie	28 genen, o.a. <i>MAZ</i>	Mogelijk betrokken bij neuronale differentiatie	McCarthy e.a. 2009
16p13.1	Duplicatie / deletie	o.a. <i>NDE1</i>	Betrokken bij de hersenontwikkeling, neuronale proliferatie, migratie en synapsformatie	Ingason, Rujescu e.a. 2011; Kirov e.a. 2009; Need e.a. 2009
16p13.2	Duplicatie	<i>A2BP1</i>	Indirect gereguleerd door androgeen- en oestrogeenreceptoren	Melhem e.a. 2011
17p12	Deletie	9 genen, o.a. <i>PMP22</i>	Myelinisatie	Kirov e.a. 2009; Magri e.a. 2010
17q12	Deletie / duplicatie	>15 genen, o.a. <i>LHX1</i>	Differentiatie van neurale cellen, axonale geleiding	Magri e.a. 2010; Moreno-De-Luca e.a. 2010
18q12.3	Deletie / duplicatie	o.a. <i>RIT2</i>	Expressie in neuronen	Glessner e.a. 2009; Liao e.a. 2012
19p13.3-p13.2	Duplicatie	250 genen, o.a. <i>ARHGEF10</i>	Diverse cellulaire processen	Bassett e.a. 2010
Xp21.3	Duplicatie	<i>IL1RAPL1</i>	Ontwikkeling van hippocampale neuronen	Melhem e.a. 2011

Overlap met andere stoornissen

Net als SNP's hebben CNV's relaties met meerdere psychiatrische symptomen. Een deletie op chromosoom 17q12 bijvoorbeeld, is geassocieerd met psychosen én autisme (Moreno-De-Luca e.a. 2010). Vergelijkbare associaties zijn gevonden voor enerzijds psychosen en anderzijds mentale retardatie, epilepsie en ADHD (Mitchell & Porteous 2010). Nog complexer is dat het bij autisme kan uitmaken via welke ouder een CNV wordt overgeërfd. Een duplicatie van locus 15q11-q13 geeft bij overerving via de moeder een kans van 85% op een autistische stoornis, terwijl bij overerving via de vader nauwelijks enig effect wordt gevonden (Ingason e.a. 2011). Voor schizofrenie en de bipolaire stoornis worden weer andere complexe relaties gevonden. Zo levert het MAGI1-CNV een verhoogd risico op voor beide stoornissen (Karlsson e.a. 2012), maar worden bij patiënten met 'schizofrenie' over het algemeen grotere CNV's gevonden, namelijk groter dan 1 Mb (Grozeva e.a. 2010). Daar staat tegenover dat de betrokkenheid van sommige eerder

gevonden genen bij beide stoornissen, zoals het COMT-gen, door het onderzoek naar CNV's lijkt te worden ontkracht (Grozeva e.a. 2010).

Implicaties voor de conceptualisatie van 'schizofrenie'

Voor de conceptualisatie van de groep van psychotische stoornissen heeft het onderzoek naar CNV's aanzienlijke gevolgen. Immers, genen coderen voor eiwitten; sommige van deze eiwitten vormen de bouwstenen van het brein; CNV's die leiden tot insufficiënte eiwitproductie kunnen hierdoor tal van afwijkingen opleveren in de structuur en functie van het brein (ook al hoeven ze dat niet altijd te doen). Het nosologisch construct dat wij schizofrenie noemen, daarentegen, is gedefinieerd in termen van psychopathologische symptomen, de duur van die symptomen en de gevolgen ervan voor het sociaal en/of beroepsmatig functioneren. De link tussen genen en psychopathologische symptomen wordt in dit geval gevormd door de algemeen aanvaarde these dat het brein verantwoordelijk is voor de expressie van psychopathologische symptomen en dat dit op zijn beurt afhankelijk is van het genetisch

materiaal voor zijn bouw en functie. Alleen al vanwege het aanzienlijke aantal stappen in deze cascade van (patho-) fysiologische processen – waarbij de invloed van omgevingsfactoren niet mag worden vergeten – vloeit hieruit voort dat genetische variaties zich niet één-op-één verhouden tot ‘schizofrenie’.

In het verleden werd verondersteld dat de kans op het ontwikkelen van ‘schizofrenie’ door erfelijke factoren een kwestie was van cumulatie van frequent voorkomende genetische variaties met elk een relatief lage oddsratio. Deze nog actuele theorie wordt de hypothese van de *common-disease-common-variants* genoemd. Daarnaast staat de recentere hypothese van de *common-disease-(multiple)-rare-variants*, die oppert dat tussen talloze genvariaties met wisselende (maar hoge) oddsratio’s een enkele variant zit die verantwoordelijk is voor de stoornis. Dat wil zeggen, in combinatie met omgevingsfactoren en *gene modifiers*, die de penetrantie van de betrokken variant – en daarmee de oddsratio – moduleren (Magri e.a. 2010). Wat wellicht het meest recht doet aan de complexiteit van de materie zouden we de hypothese van de *multiple-diseases-multiple-rare-variants* kunnen noemen, een model waarin vele verschillende gedefecten vele verschillende aandoeningen veroorzaken in plaats van één aandoening (‘schizofrenie’) met meerdere fenotypische variaties.

Implicaties voor de klinische praktijk

Wanneer we uitgaan van de hypothese van de *multiple-diseases-multiple-rare-variants*, zou de deconstructie van het schizofrenieconcept in termen van endofenotypen een logische ontwikkeling zijn. Het is niet ondenkbaar dat *common variants*, familiair voorkomende *cnv*’s, in de praktijk een rol zullen gaan spelen bij de diagnostiek van psychotische stoornissen en in een later stadium wellicht ook bij de behandeling en/of preventie daarvan. Omdat daarnaast wordt verwacht dat de grenzen tussen psychiatrische stoornissen onder invloed van voortschrijdende wetenschappelijke inzichten zullen gaan vervagen, ligt het voor de hand om de patiëntenzorg meer te gaan organiseren op geleide van criteria zoals zorgbehoefte en zorgzwaarte. In feite is deze trend al ingezet met de introductie van het verzamelbegrip ‘ernstige psychiatrische aandoening’ (EPA), dat momenteel als leidraad dient voor het opzetten van vraaggestuurde zorglijnen.

Deze ontwikkeling sluit aan bij de verwachtingen voortvloeiend uit het onderzoek naar *cnv*’s. Voor de verschillende *cnv*’s die thans bekend zijn, zijn de oddsratio’s voor schizofrenie berekend. Maar het is waarschijnlijk dat deze oddsratio’s vele malen hoger zullen uitvallen voor psychiatrische stoornissen in het algemeen. Gezien de conservatieve houding van de American Psychiatric Association en andere spelers in het veld van de classificatie van psychiatrische stoornissen, verwachten wij dat diagnostische categorieën in de psychiatrie nog lang zullen worden gedefinieerd in termen van psychopathologische symptomen, tijdsduur, sociale determinanten en gedrag. Daarnaast valt echter te verwachten dat genetische counseling een regulier onderdeel zal worden van het diagnostisch proces, vergelijkbaar met de wijze waarop in de psychiatrie vanouds wordt gescreend op neuroleues en schildklieraandoeningen.

Beperkingen

Een belangrijke beperking van dit overzichtartikel is dat het een momentopname biedt terwijl de ontwikkelingen op het gebied van *cnv*’s buitengewoon snel verlopen. Een beperking van het onderzoek naar de *cnv*’s zelf is dat in het algemeen wordt verondersteld dat deleties meer invloed hebben op de expressie van het fenotype dan duplicaties (Bassett e.a. 2010), waardoor de wetenschappelijke interesse vooral hiernaar uitgaat en het risico bestaat dat dragers van duplicaties worden gemist (Berg e.a. 2007; Turner e.a. 2008).

CONCLUSIE

De 23 thans bekende *cnv*’s die zijn geassocieerd met een verhoogde kwetsbaarheid voor psychosen laten zien dat naast *snp*’s ook structurele variaties in het genetisch materiaal grote gevolgen kunnen hebben voor het ontstaan van psychopathologische symptomen. Daarmee wordt aangetoond dat de reeds door Kraepelin en Rüdin veronderstelde relatie tussen psychosen en erfelijkheid reëel is, maar van een veel subtielere aard dan dezen konden bevroeden. De verwachting is dat het onderzoek naar *cnv*’s zal bijdragen aan een deconstructie van het schizofrenieconcept, aan het vervagen van de grenzen tussen verschillende ernstige psychiatrische aandoeningen en aan het instigeren van genetische counseling als onderdeel van de psychiatrische diagnostiek. De classificatie van psychiatrische stoornissen en de organisatie van de zorg zullen naar verwachting echter nog lange tijd in overeenstemming blijven met de thans bekende diagnostische categorieën.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
- Bassett AS, Costain G, Fung WAL, Russell KJ, Pierce L, Kapadia R, e.a. Clinically detectable copy number variations in a Canadian catchment population of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 1005-9.
- Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: Critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 899-914.
- Berg JS, Brunetti-Pierri N, Peters SU, Kang SH, Fong CT, Salamone J, e.a. Speech delay and autism spectrum behaviours are frequently associated with duplication of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome region. *Genet Med* 2007; 9: 427-41.
- Beveren NJ van, Krab LC, Swagemakers S, Buitendijk GH, Boot E, e.a. Functional gene-expression analysis shows involvement of schizophrenia-relevant pathways in patients with 22q11 deletion syndrome. *PLoS One* 2012; 7: e33473.
- Bleuler E. Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychischgerichtliche Medizin* 1908; 65: 436-64.
- Bleuler E. Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1919.
- Blom JD. Deconstructing schizophrenia. An analysis of the epistemic and nonepistemic values that govern the biomedical schizophrenia concept. Amsterdam: Boom; 2003.
- Blom JD, van Praag HM. Schizophrenia: it's broken and it can't be fixed. A conceptual analysis at the centenary of Bleuler's Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2011; 48: 240-8.
- Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: An overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007; 33: 21-32.
- Buizer-Voskamp JE, Muntjewerff J, Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Consortium, Strengman E, Sabatti C, Stefansson H, e.a. Genome-wide analysis shows increased frequency of copy number variation deletions in Dutch schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 655-62.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, e.a. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1117-27.
- Carter NP. Methods and strategies for analyzing copy-number variation using DNA microarrays. *Nat Genet* 2007; 39: S16-21.
- Chapelle A de la, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981; 57: 253-6.
- Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, e.a. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010; 464: 704-12.
- Consortium ISR. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 237-41.
- Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, Janssen IM, Van der Vliet WA, Faas BH, e.a. CNT-NAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 261-6.
- Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Liu C. After GWAS: Searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 253-6.
- Gill M, Donohoe G, Corvin A. What have the genomics ever done for the psychoses? *Psychol Med* 2010; 40: 529-40.
- Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, e.a. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 2009; 459: 569-73.
- Grozeva D, Kirov G, Ivanov D, Jones IR, Jones L, Green EK, e.a. Rare copy number variants: A point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 318-27.
- Ingason A, Kirov G, Giegling I, Hansen T, Isles AR, Jakobsen KD, e.a. Maternally derived microduplications at 15q11-q13: Implication of imprinted genes in psychotic illness. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 408-17.
- Ingason A, Rujescu D, Cichon S, Sigurdson E, Sigmundsson T, Pietiläinen OPH, e.a. Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 17-25.
- Karlsson R, Graae L, Lekman M, Wang D, Favis R, Axelsson T, e.a. MAG11 copy number variation in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 922-30.
- Kirov G, Grozeva D, Norton N, Ivanov D, Mantripragada KK, Holmans P, e.a. Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1497-1503.
- Kirov G, Gumus D, Chen W, Norton N, Georgieva L, Sari M, e.a. Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 458-65.
- Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, e.a. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 142-53.
- Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1920; 62: 1-29.

- Lee C, Liu C, Wen C, Chang S, Hwu H. Genetic copy number variants in sib pairs both affected with schizophrenia. *J Biomed Sci* 2010; 17: 2.
- Levinson DF, Duan J, Oh S, Wang K, Sanders AR, Shi J, e.a. Copy number variants in schizophrenia: Confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 302-16.
- Li J, Zhou G, Ji W, Feng G, Zhao Q, Liu J, e.a. Common variants in the BCL9 gene conferring risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 232-41.
- Liao H, Chao Y, Huang A, Cheng M, Chen Y, Lee K, e.a. Identification and characterization of three inherited genomic copy number variations associated with familial schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 139: 229-36.
- Magri C, Sacchetti E, Traversa M, Valsecchi P, Gardella R, Bonvicini C, e.a. New copy number variations in schizophrenia. *PLoS ONE* 2010; 5: e13422.
- McCarthy S, Makarov V, Kirov G, Addington A, McClellan J, Yoon S, e.a. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet* 2009; 41: 1223-7.
- Melhem N, Middleton F, McFadden K, Klei L, Faraone SV, Vinogradov S, e.a. Copy number variants for schizophrenia and related psychotic disorders in Oceanic Palau: Risk and transmission in extended pedigrees. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 1115-21.
- Mitchell KJ, Porteous DJ. Rethinking the genetic architecture of schizophrenia. *Psychol Med* 2010; 41: 19-32.
- Moreno-De-Luca D, SGENE Consortium, Mulle JG, Simons Simplex Collection Genetics Consortium, Kaminsky EB, Sanders SJ, e.a. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 618-30.
- Mulle JG, Dodd AF, McGrath JA, Wolyniec PS, Mitchell AA, Shetty AC, e.a. Microdeletions of 3q29 confer high risk for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 229-36.
- Need AC, Ge D, Weale ME, Maia J, Feng S, Heinzen EL, e.a. A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet* 2009; 5: e10000373.
- Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behaviour problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev Disabil* 2009; 30: 763-73.
- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskva V, e.a. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008; 40: 1053-5.
- Os J van, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635-45.
- Os J van, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010; 468: 203-12.
- Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 173-5.
- Rodríguez-Santiago B, Brunet A, Sobrino B, Serra-Juhé C, Flores R, Armengol L, e.a. Association of common copy number variants at the glutathione S-transferase genes and rare novel genomic changes with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 1023-33.
- Rudin E. Studien über Vererbung und Entstehung geistiger Störungen. I. Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox. Berlin: Springer; 1916.
- Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988; 336: 164-7.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: A distinctive behavioural phenotype. *Ment Ret and Develop Dis Research Rev* 2000; 6: 142-7.
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OPH, Ingason A, Steinberg S, e.a. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 232-6.
- Tandon R. Getting ready for DSM-5: Psychotic disorders. *Curr Psychiatr* 2012; 11: E1-4.
- Turner DJ, Miretti M, Rajan D, Fiegler H, Carter NP, Blayney ML, e.a. Germline rates of de novo meiotic deletions and duplications causing several genomic disorders. *Nature Genet* 2008; 40: 90-5.
- Vacic V, McCarthy S, Malhotra D, Murray F, Chou J, Peoples A, e.a. Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. *Nature* 2011; 471: 499-503.
- Vassos E, Collier DA, Holden S, Patch C, Rujescu D, St Clair D, e.a. Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3477-81.
- Vrijenhoek T, Buizer-Voskamp JE, Van der Stelt I, Strengman E, Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Consortium, Sabatti C, e.a. Recurrent CNVs disrupt three candidate genes in schizophrenia patients. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 504-10.
- Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, e.a. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008; 320: 539-43.
- Zhang F, Gu W, Hurles ME, Lupski JR. Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 451-81.
- Zhao Q, Li T, Zhao X, Huang K, Wang T, Li Z, e.a. Rare CNVs and tag SNPs at 15q11.2 are associated with schizophrenia in the Han Chinese population. *Schizophr Bull* 2012 [Epub ahead of print].

SUMMARY

Copy number variations and 'schizophrenia'

J.P.M. NEYNDORFF, R.F.P. DE WINTER, J.D. BLOM

- BACKGROUND** Copy number variations (cnvs) are subtle variations in our genetic material. In view of the scientific claim that schizophrenia depends for 40 to 80% on hereditary factors, we need to find out what role the cnvs play in this process.
- AIM** To provide an overview of what is currently known about cnvs and to summarise the implications of this information for the conceptualisation of 'schizophrenia' and for the diagnosis and treatment of psychoses.
- METHOD** We performed a literature search using PubMed.
- RESULTS** The literature consulted contains discussions of 23 cnvs that are associated with an increased risk of psychosis. However, the relationship between the two variables is heterogeneous and pluriform in the sense that cnvs are often associated with several disorders or their penetrance varies considerably under the influence of gene modifiers and environmental factors.
- CONCLUSION** Research into cnvs demonstrates that the relationship between psychosis and heredity is of an even more subtle nature than the two pioneers Kraepelin and Rüdin had been able to foresee. It is to be expected that in the near future research will contribute to a deconstruction of the schizophrenia concept, to a blurring of the hitherto sharply defined boundaries between different (particularly severe) mental disorders and to the introduction of genetic counselling into regular psychiatric diagnostic procedures.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)2, 86-94

KEY WORDS copy number variant, heredity, nosology, polymorphism, psychosis, severe mental disorder