

# Genetische epidemiologie van schizofrenie

*door C.J. van Oel, H.W. Hoek en R.S. Kahn*

**Gepubliceerd in 1994, no. 10**

## Samenvatting

**De etiologie van schizofrenie is nog onvoldoende duidelijk. Omdat de concordantie tussen monozygote tweelingen (48%) hoger is dan die tussen dizygote tweelingen (17%), lijkt er in elk geval sprake te zijn van een genetische component. Onderzoek bij familieleden van schizofrene patiënten doet vermoeden dat deze erfelijke component ook een rol speelt in de etiologie van een aantal persoonlijkheidsstoornissen die op mildere vormen van schizofrenie lijken.**

De matige concordantie tussen monozygote tweelingen, en de hogere concordantie tussen dizygote tweelingen ten opzichte van twee gewone broers/zussen, suggereren dat ook niet-genetische factoren van belang zijn in de etiologie van schizofrenie. Studies naar niet-genetische risicofactoren geven aan dat de pre- en perinatale fase kritieke fases zijn in de etiologie van schizofrenie. Voor geen van deze risicofactoren is echter bewezen dat ze daadwerkelijk van belang zijn in de etiologie van schizofrenie.

Een punt van discussie is of niet-genetische factoren op zichzelf aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van schizofrenie, of dat er altijd sprake is van een erfelijke aanleg voor schizofrenie. Doorgaans wordt de aan- of afwezigheid van een positieve familiegeschiedenis voor schizofrenie gebruikt om een erfelijke van een niet-erfelijke vorm van schizofrenie te onderscheiden. Tegenstanders van het concept van etiologische heterogeniteit bij schizofrenie wijzen erop, dat op grond van de meeste erfelijkheidsmodellen voorspeld kan worden, dat een deel van de mensen wel drager van deze ziekte is, maar zelf geen schizofrenie zal ontwikkelen. Zij achten een onderscheid tussen een erfelijke en een niet-erfelijke vorm van schizofrenie niet zinvol vanwege het probleem van misclassificatie: mensen met een negatieve familiegeschiedenis voor schizofrenie kunnen wel degelijk aan een erfelijke vorm van schizofrenie lijden. Het blijft echter een toetsbare hypothese die kan leiden tot een beter inzicht in de etiologie van schizofrenie. Dit zal op den duur kunnen leiden tot een betere beheersing en preventie van de ziekte.

## Inleiding

Wanneer een genetische factor van invloed is op het ontstaan van schizofrenie, heeft een familielid van iemand met schizofrenie een grotere kans op deze ziekte dan de kans die iemand gemiddeld heeft. Een willekeurig persoon heeft in Nederland een kans van bijna 1% om schizofreen te worden. Al vroeg viel op dat deze kans voor familieleden van schizofrene patiënten groter is dan 1%. Schizofrene patiënten hebben dus onverwacht veel familieleden die aan schizofrenie of aan bepaalde persoonlijkheidsstoornissen lijden. Ook uit onderzoek bij tweelingen blijkt dat er een erfelijke factor bij het ontstaan van schizofrenie is betrokken. Wanneer iemand die aan schizofrenie lijdt, deel uitmaakt van een monozygote tweeling, dan bestaat er een redelijk grote kans dat de andere tweelingbroer- of zus ook aan schizofrenie lijdt. Deze kans is echter even groot als de kans dat de andere helft van de tweeling geen schizofrenie heeft en ook nooit aan deze ziekte zal lijden. Dit laatste vormt een belangrijke aanwijzing voor de bijdrage van niet-genetische factoren, met name omgevingsfactoren, aan de etiologie van schizofrenie.

Een belangrijke vraag die in dit artikel aan de orde zal komen, is hoe belangrijk erfelijke factoren in de etiologie van schizofrenie zijn. De tweede vraag is of de erfelijke factoren die bij het ontstaan van schizofrenie een rol spelen, óók betrokken zijn in de etiologie van bepaalde persoonlijkheidsstoornissen. Vervolgens zullen de niet-genetische risicofactoren voor schizofrenie worden besproken. Tenslotte zal worden ingegaan op de vraag of er bij schizofrenie altijd sprake moet zijn van een erfelijke aanleg of dat niet-genetische omgevingsfactoren op zichzelf aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van schizofrenie.

## **Genetische factoren**

### *Familiestudies*

In eerste instantie vonden alle familiestudies dat het risico voor familieleden van schizofrene patiënten om zelf de ziekte te ontwikkelen, groter was dan de gemiddelde kans van één procent. Deze eerste onderzoeken hadden echter drie belangrijke methodologische beperkingen. Allereerst maakten deze studies geen gebruik van controlegroepen. Het tweede probleem was dat de diagnose van familieleden niet 'blind' gebeurde. Degene die de diagnose van een familielid stelde, wist van welke patiënt de betreffende persoon familie was. Hierdoor is het mogelijk dat een familielid van iemand met schizofrenie gemakkelijker dezelfde diagnose kreeg toegekend. Tenslotte werd de diagnose niet aan de hand van expliciete diagnostische criteria, noch met behulp van gestructureerde persoonlijke interviews vastgesteld (Kendler, 1987). Het merendeel van de latere onderzoeken kennen deze beperkingen niet. Uit deze latere onderzoeken blijkt dat eerste graads familieleden van schizofrene patiënten een kans van ongeveer 10% hebben om zelf ook aan schizofrenie te lijden. De kans voor tweede graads familieleden ligt rond de 4%. Het is opmerkelijk dat ouders een kleinere kans (6%) op schizofrenie hebben dan kinderen (13%) (Gottesman, 1991). Immers én de ouders én de kinderen van iemand die aan schizofrenie lijdt, hebben exact de helft van hun genen met degene die schizofrenie heeft gemeenschappelijk. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat schizofrenie vaak ontstaat voordat men kinderen heeft, zodat er verhoudingsgewijs weinig ouders zijn met schizofrenie.

### *Concordantie MZ/DZ*

Als iemand met schizofrenie er één van een tweeling is, dan heeft de tweelingbroer of -zus ook een verhoogde kans op schizofrenie. De concordantie is de kans dat de ene tweelinghelft dezelfde ziekte heeft als de andere tweelinghelft, gegeven het feit dat de laatste de betreffende ziekte heeft. Een tweeling die concordant is voor schizofrenie, is een tweeling van wie beiden schizofreen zijn. Voor monozygote tweelingen is de concordantie voor schizofrenie gemiddeld 48%, voor dizygote tweelingen is dat gemiddeld 17% (Gottesman, 1991). Monozygote tweelingen zijn genetisch identiek. Dizygote tweelingen hebben gemiddeld 50% van hun genen gemeenschappelijk, net zoals broers of zussen die geen tweeling zijn. Dizygote tweelingen hebben echter evenals monozygote tweelingen grotendeels dezelfde intra-uteriene omstandigheden en delen eveneens een deel van de postnatale omstandigheden die broers/zussen die geen tweeling zijn, niet gemeenschappelijk hebben. Een goed voorbeeld van identieke, niet-genetische omstandigheden is de leeftijd van de moeder tijdens de zwangerschap. De kans dat hun tweelingbroer of -zus eveneens aan schizofrenie lijdt, is voor monozygote tweelingen meer dan twee keer zo groot als voor dizygote tweelingen. Dit vormt een belangrijke aanwijzing voor de betrokkenheid van genetische factoren in de etiologie van schizofrenie. Op grond van de concordantie kan een schatting worden gemaakt van de correlatie tussen mono- en dizygote tweelingen. Met behulp van deze correlaties kan vervolgens het belang van genetische factoren in het ontstaan van schizofrenie worden geschat. De schatting is dat schizofrenie in de meeste tweelingstudies voor 60% tot 80% verklaard kan worden door genetische factoren (Kendler, 1987; Kendler en Diehl, 1993). Dit betreft overigens een ruwe schatting van de erfelijkheid van schizofrenie.

### *Het schizofrene spectrum*

Familieleden van mensen met schizofrenie blijken niet alleen vaker aan schizofrenie te lijden, maar ze lijden ook vaker aan stoornissen die op een mildere vorm van schizofrenie lijken. Uit verschillende studies komt naar voren dat dit in ieder geval voor de schizotypische persoonlijkheidsstoornis geldt (Ashby e.a. 1991; Frangos e.a. 1985; Kendler en Gruenberg, 1984; Taylor, 1992; Torgersen e.a. 1993) en naar alle waarschijnlijkheid ook voor de paranoïde persoonlijkheidsstoornis (Ashby e.a. 1991; Kendler en Gruenberg, 1984; Kendler e.a. 1993). Voor de schizoïde persoonlijkheidsstoornis is dit onvoldoende onderzocht, al lijkt ook deze vaker voor te komen in de familie van mensen met schizofrenie (Frangos e.a. 1985; Kendler e.a. 1993). Het lijkt er derhalve op dat de genetische factoren die bij het ontstaan van schizofrenie een rol spelen, ook betrokken zijn bij stoornissen die op een mildere vorm van schizofrenie lijken. Samen met schizofrenie vormen deze persoonlijkheidsstoornissen het zogenaamde schizofrene spectrum. De veronderstelling is dat in deze families een bepaalde onderliggende stoornis wordt overgeërfd, waarbij schizofrenie de ernstigste manifestatie van die stoornis is.

Aanvankelijk leek het er op dat affectieve stoornissen ook deel uitmaken van het schizofrene spectrum. Uni- en bipolaire stoornissen aggregeren namelijk samen met schizofrenie in de families van schizo-affectieve patiënten. Dat wil zeggen dat zowel schizofrenie als uni- en bipolaire stoornissen vaker voor komen bij familieleden van mensen met een schizo-affectieve stoornis (Kendler e.a. 1985; Gershon e.a. 1988; Coryell en Zimmerman, 1988; Gershon e.a. 1982; Maier e.a. 1992; Maier e.a. 1993). Hierdoor ontstond de indruk dat er sprake zou kunnen zijn van een 'psychose-gen'. Studies waarin patiënten met een schizo-affectieve stoornis worden onderverdeeld in een groep met voornamelijk schizofrene kenmerken en een groep met hoofdzakelijk affectieve kenmerken, ondersteunen dit echter niet. Er blijkt alleen een familiale relatie te bestaan tussen schizofrenie en een schizo-affectieve stoornis met hoofdzakelijk schizofrene kenmerken. Een dergelijk verband ontbreekt tussen schizofrenie en een schizo-affectieve stoornis met vooral affectieve kenmerken (Torgersen e.a. 1993; Maier e.a. 1993; Silverman e.a. 1993). Al met al kan worden vastgesteld dat er voldoende evidentie is voor het bestaan van een schizofreen spectrum, waarbij schizofrenie als de ernstigste manifestatie van de onderliggende stoornis kan worden beschouwd.

### *Adoptiestudies*

Er zijn resultaten bekend van twee adoptie studies. De Deense Adoptie Studie bestaat uit twee steekproeven van mensen die als baby geadopteerd zijn en op latere leeftijd aan schizofrenie lijden. De eerste steekproef bestaat uit geadopteerde kinderen uit Kopenhagen, de tweede uit geadopteerde kinderen uit de rest van Denemarken. Deze mensen werden vergeleken met mensen die eveneens als kind geadopteerd zijn en niet aan schizofrenie of affectieve stoornissen lijden. Biologische verwanten van schizofrene geadopteerden blijken vaker aan schizofrenie of aan schizofrene spectrumaandoeningen te lijden dan biologische verwanten van controles. Biologische familieleden van schizofrene geadopteerden bleken verder vaker aan deze ziekten te lijden dan de geadopteerde familieleden (Kendler e.a. 1994; Kety e.a. 1994). De tweede adoptiestudie bestaat uit een landelijke steekproef van geadopteerde kinderen van schizofrene moeders in Finland. De resultaten van deze studie ondersteunen eveneens het belang van genetische factoren in de etiologie van schizofrenie. In deze studie wordt echter ook aandacht besteed aan de kwaliteit van het adoptiegezin. Verschillen tussen geadopteerde controles en geadopteerde kinderen van schizofrene moeders traden vooral op indien de laatsten in een ernstig verstoorde omgeving waren opgegroeid. Dus vooral een erfelijk aanleg in combinatie met het opgroeien in een ernstig verstoorde omgeving leidde tot het ontwikkelen van een ernstige psychiatrische ziekte (Tienari e.a. 1994). Uit adoptiestudies blijkt dat én genetische én omgevingsfactoren bijdragen aan het ontstaan van schizofrenie.

### *Onderzoek discordante tweelingen*

Het zal duidelijk zijn dat familieleden van schizofrene patiënten een verhoogde kans op schizofrenie hebben en dat genetische factoren dus een belangrijke rol spelen in de etiologie van schizofrenie. Een vergelijking van de risico's van verschillende familieleden biedt echter ook een aanwijzing voor het belang van niet-genetische factoren in de etiologie van schizofrenie. Een dizygote tweelingbroer of -zus heeft een grotere kans (17%) op schizofrenie dan een gewone broer of zus (9%) (Gottesman, 1991). Omdat dizygote tweelingen in genetisch opzicht niet sterker op elkaar lijken dan gewone broers en zussen, vormt dit een duidelijke aanwijzing voor de betrokkenheid van niet-genetische omgevingsfactoren in het ontstaan van schizofrenie. Ook de matige concordantie (48%) tussen monozygote tweelingen duidt op een bijdrage van niet-genetische omgevingsfactoren aan het ontstaan van schizofrenie.

Onderzoek bij monozygote tweelingen die discordant zijn voor schizofrenie, biedt derhalve de mogelijkheid om niet-genetische factoren te identificeren die kunnen verklaren waarom de één wel aan schizofrenie lijdt en de ander niet. Dit type tweelingonderzoek heeft zich in hoofdzaak gericht op het bestaan van een biologische basis voor schizofrenie. Zowel in onderzoek met behulp van *Computerized Tomography* (CT)-scans (Reveley e.a. 1982), als in onderzoek waarin *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) (Suddath e.a. 1990) is gebruikt, bleek dat de laterale ventrikels bij de aangedane tweelingen significant groter waren dan bij hun gezonde tweelingbroer of -zus. Ook het derde ventrikel was in vergelijking met hun gezonde tweelingbroer/zus groter bij degenen met schizofrenie (Suddath e.a. 1990). Verder bleek uit de MRI-studie dat het volume van de hippocampus bij de tweeling met schizofrenie kleiner was dan bij hun tweelingbroer of -zus (Suddath e.a. 1990). Deze resultaten kunnen niet verklaard worden door genetische factoren, omdat monozygote tweelingen hetzelfde genetisch materiaal hebben.

### **Niet-genetische factoren**

Uit het hiervoor beschreven onderzoek blijkt dat er voldoende aanwijzingen zijn dat niet-genetische omgevingsfactoren van belang zijn in de etiologie van schizofrenie. Het identificeren van dergelijke omgevingsfactoren zou eenvoudiger zijn als duidelijk zou zijn of schizofrenie moet worden beschouwd als een ontwikkelingsstoornis, of als een degeneratieve stoornis. Immers, indien er sprake is van een ontwikkelingsstoornis dan kunnen de structurele veranderingen in de hersenen al geruime tijd voor het begin van de schizofrene symptomen zijn ontstaan. Bij een degeneratieve stoornis zijn dergelijke structurele veranderingen pas tegen het ontstaan van de schizofrene klachten te verwachten. Indien schizofrenie zou moeten worden beschouwd als een ontwikkelingsstoornis, ligt het voor de hand om uit te zoeken of er pre-, peri- en postnatale complicaties optreden die de kans op schizofrenie verhogen, omdat juist dan de belangrijkste ontwikkeling van de hersenen plaats vindt.

### *Prenatale en obstetrische complicaties*

Het vermoeden dat prenatale en obstetrische complicaties verband houden met het ontstaan van schizofrenie, is ten dele gebaseerd op bevindingen van studies waarin gebruik wordt gemaakt van beeldtechnieken (Bracha e.a. 1991; Onstad e.a. 1992; Jones en Murray, 1991). In een aantal studies is met behulp van CT-scans gezocht naar een relatie tussen obstetrische complicaties en corticale atrofie (Takei e.a. 1993; Owen e.a. 1988). Obstetrische complicaties bleken een significant effect te hebben op de ventrikelgrootte. Schizofrene patiënten bij wier geboorte complicaties optraden, bleken vergrote ventrikels te hebben, dit in tegenstelling tot schizofrene patiënten bij wie de geboorte zonder complicaties verliep (Owen e.a. 1988). Ook het gebruik van anesthetica bij de geboorte is in verband gebracht met vergrote ventrikels en verwijde corticale sulci (Cannon e.a. 1993).

Een andere, indirecte aanwijzing voor prenatale complicaties biedt het gebruik van dermatoglyfen van de hand. De aanleg van de huidlijsten is in hoge mate genetisch bepaald en vindt plaats tussen de derde en de zevende maand van de zwangerschap (Niermeijer en Lindhout, 1984). Hoewel er altijd verschillen zijn in de patronen van de huidlijsten tussen de linker- en de rechterhand, blijkt dat deze asymmetrie groter is bij mensen met schizofrenie dan bij mensen uit een controlegroep (Mellor, 1992). Bovendien verschillen de dermatoglyfen van monozygote tweelingen die discordant zijn voor schizofrenie, sterker van elkaar dan dat bij gezonde monozygote tweelingen het geval is (Bracha e.a. 1992). Aangezien prenatale complicaties tweelingen niet in dezelfde mate treffen, zouden deze verschillen het gevolg kunnen zijn van prenatale complicaties waarvan de ene helft van de tweeling meer te lijden heeft dan de andere helft van de tweeling. Een voorbeeld van een dergelijke gebeurtenis zou een virusinfectie van de moeder tijdens de zwangerschap kunnen zijn.

### *Virusinfectie*

De veronderstelling dat een virusinfectie een bijdrage levert aan het ontstaan van schizofrenie berust op twee opvallende verschijnselen. Uit veel epidemiologisch onderzoek blijkt dat schizofrene patiënten vaker in de winter of in de vroege lente zijn geboren (Machon e.a. 1983; Watson e.a. 1984; Baron en Gruen, 1988). Daarnaast is in een aantal studies een verband gelegd tussen een influenza-infectie bij vijf tot zeven maanden zwangere vrouwen en het ontstaan van schizofrenie bij kinderen die uit die zwangerschappen zijn geboren (Sham e.a. 1992; Mednick e.a. 1988). Beide bevindingen zijn echter niet onbetwist. In verschillende onderzoeken is geen evidentie gevonden voor een relatie tussen een influenza-infectie in de prenatale fase en het op latere leeftijd ontwikkelen van schizofrenie (Kendell en Kemp, 1989; Torrey e.a. 1988; Selten en Slaets, 1994; Susser e.a. 1994a), maar soms is wel een verband met andere virusinfecties gevonden (Torrey e.a. 1988). Deze inconsistente resultaten zijn mogelijk het gevolg van een aantal methodologische problemen. Allereerst is in deze studies nooit vastgesteld of de moeder daadwerkelijk een influenzabesmetting heeft gehad. Verder wordt het moment van besmetting bepaald aan de hand van de geboortedatum, waarbij geen rekening wordt gehouden met de totale zwangerschapsduur. In een onlangs gepubliceerd onderzoek is echter langs een andere, eveneens indirecte weg, ondersteuning gevonden voor de betrokkenheid van een virusinfectie in de etiologie van schizofrenie. Uit dit onderzoek bleek dat de kans op schizofrenie kleiner is voor het oudste kind in een gezin, maar groter is voor iemand die een broer of zus heeft die slechts enige jaren ouder is. Er was vooral sprake van een duidelijk verhoogde kans op schizofrenie, indien tijdens de prenatale periode een broer of zus van drie tot vier jaar oud in het gezin aanwezig was. Kinderen van drie tot vier jaar oud lopen op de peuterspeelzaal of in het basisonderwijs gemakkelijk een virusinfectie op (Sham e.a. 1993). Thuisgekomen, kunnen ze die gemakkelijk overbrengen op de andere familieleden, dus ook op de moeder. De moeder kan op haar beurt het virus weer doorgeven aan het nog ongebooren kind, bij wie het virus schade zou kunnen veroorzaken. Er zijn dus vooral indirecte aanwijzingen voor de betrokkenheid van een virusinfectie in de etiologie van schizofrenie, maar een dergelijk verband wordt niet altijd gevonden, zodat geconcludeerd kan worden dat het bewijs tot nu toe onvoldoende is.

### *Urbanisatiegraad*

De grotere kans om in een dicht bevolkt gebied tijdens de zwangerschap een virusinfectie op te lopen, wordt ook genoemd als verklaring voor het verschijnsel dat er meer mensen met schizofrenie in een grote stad worden geboren dan op het platteland. Er is zelfs mogelijk sprake van een dosis-respons relatie tussen schizofrenie en urbanisatiegraad: in een Zweeds onderzoek bleek dat de incidentie in grote steden (Stockholm, Göteborg, Malmö) groter was dan die in kleine steden. De incidentie in de laatstgenoemde steden was vervolgens weer hoger dan op het platteland (Lewis e.a. 1992). Of een virusinfectie tijdens de zwangerschap inderdaad verantwoordelijk is voor deze associatie is onduidelijk. Andere mogelijke verklaringen zijn echter evenmin voorhanden.

## *Voedseltekort*

Naast een mogelijke virusinfectie zijn er ook aanwijzingen dat een ernstig voedseltekort in de eerste drie maanden na de conceptie bijdraagt aan het ontstaan van schizofrenie. Tijdens de hongerwinter van 1944/ 1945 bestond er vooral in de grote steden in het westen van Nederland een ernstig voedseltekort. In een onderzoek naar de relatie tussen een ernstig voedseltekort tijdens de zwangerschap en het ontwikkelen van schizofrenie op latere leeftijd, zijn de steden met meer dan 40.000 inwoners betrokken, namelijk Amsterdam, Den Haag, Haarlem, Leiden, Rotterdam en Utrecht (Susser e.a., 1994b). Uit dit onderzoek bleek dat mensen die in 1945 in de maanden november en december zijn geboren, een twee keer zo grote kans op schizofrenie hebben gemiddeld. Mensen die eerder of later zijn geboren, liepen geen verhoogd risico. De mensen die in november en december 1945 zijn geboren, zijn in de maanden maart en april verwekt, dus het moment dat het voedseltekort het ernstigst was. Uit hetzelfde onderzoek bleek bovendien dat bij mannen die in november en december 1945 zijn geboren tijdens de keuring voor militaire dienst beduidend vaker neurale-buisdefecten werden geconstateerd. Omdat bij mensen die in november en december 1945 zijn geboren vaker schizofrenie voor komt, en omdat bij mannen die in dezelfde periode zijn geboren ook meer neurale-buisdefecten werden geconstateerd, wordt vermoed dat deze twee ziekten een gemeenschappelijke risicofactor hebben. Van neurale-buisdefecten is bekend dat deze verband houden met een gebrek aan foliumzuur gedurende de eerste twee maanden van de zwangerschap. Er wordt dan ook verondersteld dat de verhoogde kans op schizofrenie van mensen die aan het eind van de hongerwinter zijn verwekt het gevolg zou kunnen zijn van stoornissen in de neurale ontwikkeling ten gevolge van een tekort aan foliumzuur gedurende de eerste twee maanden van de zwangerschap (Susser e.a., 1994b). Een andere mogelijkheid is dat schadelijke stoffen in ongebruikelijk voedsel (bloembollen, katten, honden) de risicofactor vormen.

## *Life-events en copinggedrag*

Aan de eerste en latere schizofrene episoden gaat vaak een belangrijke gebeurtenis als bijvoorbeeld het verbreken van een relatie, het verlies van een baan of een verhuizing vooraf. Dergelijke stressvolle gebeurtenissen worden 'life-events' genoemd. De hoeveelheid stress die iemand kan verwerken, verschilt van persoon tot persoon. Wanneer de stress voor iemand te groot wordt, kunnen bij iemand die daar gevoelig voor is schizofrene symptomen ontstaan. Er is geen systematische relatie gevonden tussen bepaalde 'life-events' en schizofrene symptomen. Wel blijkt de ernst van de symptomen samen te hangen met de mate van stress (Norman en Malla, 1993). De hoeveelheid stress die iemand ervaart, is afhankelijk van iemands mogelijkheden om met dergelijke situaties overweg te kunnen. Dit laatste wordt met het begrip 'coping' aangeduid. Er zijn verschillende copingstrategieën mogelijk. Mensen met schizofrenie bleken in tegenstelling tot hun familieleden, een moeilijke situatie op een emotionele wijze te benaderen en verwachtten ook meer sociale ondersteuning. Het optreden van een stressvolle situatie en iemands reactie daarop, lijkt vooral een mediërend effect te hebben op de manifestatie en de ernst van schizofrene symptomen. Op zichzelf lijken dergelijke situaties niet tot schizofrenie te leiden (Norman en Malla, 1993).

## **Genetische versus omgevingsfactoren**

### *Een positieve versus een negatieve familiegeschiedenis voor schizofrenie*

Het enige dat bij schizofrenie vast staat, is dat er sprake is van een genetische component. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de prenatale periode en de geboorte kritische momenten zijn in de etiologie van schizofrenie. Maar voor geen van de beschreven factoren die in deze periode hun aangrijppingspunt hebben, is voldoende bewijs gevonden voor hun betrokkenheid in de etiologie van schizofrenie.

Een belangrijke vraag is of een bepaalde factor altijd aanwezig moet zijn, wil iemand schizofrenie ontwikkelen. Zoals al eerder is opgemerkt, is het mogelijk dat iemand drager is van het "schizofrenie-gen", zonder zelf deze ziekte te ontwikkelen. Is het nu zo dat iedereen die aan schizofrenie lijdt, hiervoor een erfelijke aanleg heeft; of is het misschien zo dat iemand alleen schizofrenie ontwikkelt, indien er sprake is van een combinatie van factoren? Verder bestaat de mogelijkheid dat een bepaalde risicofactor het effect van bijvoorbeeld een erfelijke aanleg onevenredig versterkt, waardoor de ziekte zich op jongere leeftijd zou kunnen ontwikkelen of ernstiger vormen aanneemt. Een dergelijke interactie mag verwacht worden, omdat vrijwel alle niet-genetische risicofactoren aangrijpen in de pre- en perinatale periode, en complicaties in deze periode algemeen voorkomen.

Een andere, belangrijke vraag die met het voorafgaande samenhangt, is of bepaalde factoren op zichzelf aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van schizofrenie, dus of er sprake is van etiologische heterogeniteit. Is het bijvoorbeeld mogelijk dat de omstandigheden tijdens de prenatale periode of bij de geboorte op latere leeftijd aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van schizofrenie, zonder dat de betrokken persoon hiervoor een erfelijke aanleg heeft? Met andere woorden, kan er onderscheid gemaakt worden tussen een van oorsprong "erfelijke" en een "niet-erfelijke" vorm van schizofrenie? In de meeste onderzoeken is het onderscheid tussen de erfelijke en de niet-erfelijke vorm van schizofrenie gebaseerd op de aan-, respectievelijk afwezigheid van een familiegeschiedenis voor schizofrenie. Er zijn aanwijzingen dat bij de "niet-erfelijke" vorm van schizofrenie er inderdaad vaker sprake is van prenatale en obstetrische complicaties. Bovendien blijken mensen met een "niet-erfelijke" vorm van schizofrenie vaker in de winter te zijn geboren. Onderzoek met behulp van CT-scans naar neuro-anatomische verschillen tussen mensen met een positieve en een negatieve familiegeschiedenis voor schizofrenie laat echter tegenstrijdige resultaten zien (Owen e.a. 1988). Het is opmerkelijk dat door onderscheid te maken tussen een "erfelijke" en een "niet-erfelijke" vorm van schizofrenie er wel sekseverschillen zichtbaar lijken te worden. Vergroting van de cerebrale ventrikels werd alleen bij mannen gevonden en slechts indien in hun familie geen schizofrenie voorkomt (Murray, Jones, Lewis, Sham, & Takei, 1994). Verder komen bij mannelijke schizofrene patiënten met een negatieve familiegeschiedenis voor schizofrenie die bovendien 's winters zijn geboren, meer obstetrische complicaties voor dan bij vergelijkbare controles (Cantor-Graae, McNeil, Sjöström, Nordström, & Rosenlund, 1994).

## **Discussie**

Om de vraag naar risicofactoren voor schizofrenie goed te kunnen beantwoorden, kan het noodzakelijk zijn om te zoeken naar homogene subgroepen. Immers, wanneer een risicofactor uitsluitend in een bepaalde subgroep voorkomt, dan kan het belang van de betreffende factor in de gehele groep onvoldoende naar voren komen. In dit verband is een belangrijke vraag of niet-genetische factoren op zichzelf aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van schizofrenie, dus ongeacht de aanwezigheid van een erfelijke aanleg voor schizofrenie. Doorgaans wordt de aan- of afwezigheid van een positieve familiegeschiedenis voor schizofrenie gebruikt om een "erfelijke" van een "niet-erfelijke" vorm van schizofrenie te onderscheiden. Volgens de meeste erfelijkheidsmodellen is een deel van de mensen wel drager, maar zullen zij zelf geen schizofrenie ontwikkelen. Een dergelijk onderscheid brengt dus het probleem van misclassificatie met zich mee: schizofrene patiënten met een negatieve familiegeschiedenis voor schizofrenie kunnen wel degelijk aan een "erfelijke" vorm van schizofrenie lijden als hun familieleden wel drager zijn van de ziekte, maar zelf geen schizofrenie hebben ontwikkeld. Het omgekeerde is eveneens mogelijk: stel dat obstetrische complicaties inderdaad een belangrijke rol spelen in de etiologie van schizofrenie. Indien een moeder tenminste twee kinderen heeft bij wier geboorten complicaties optraden waardoor deze kinderen later schizofrenie ontwikkelen, dan wordt in dit geval ten onrechte geconcludeerd dat ze aan een "erfelijke" vorm van schizofrenie lijden. Aan het probleem van misclassificatie kan op een aantal manieren tegemoet gekomen worden.

Een van de belangrijkste punten is dat het aantal families in een onderzoek voldoende groot moet zijn. Het gebruik van indicatoren die sterk verbonden zijn aan één van beide vormen van schizofrenie kan het aantal mensen dat bij de verkeerde groep wordt ingedeeld, verder verminderen. Eén van de meest bekende indicatoren zijn de gestoorde oogbewegingen die optreden tijdens continue volgbewegingen. Deze stoornis komt vaak voor bij mensen die aan schizofrenie of aan bepaalde andere psychiatrische ziekten lijden. Maar deze stoornis komt ook vaak voor bij familieleden van schizofrene patiënten en dat blijkt alleen voor familieleden van schizofrene patiënten te gelden. Omdat deze stoornis zowel bij schizofrene patiënten, als bij hun familieleden aanzienlijk vaker voorkomt dan in de algemene populatie, kan die stoornis als een indicator voor de erfelijke vorm van schizofrenie worden beschouwd.

Uiteindelijk zal een beter inzicht in de relatieve bijdrage van genetische en omgevingsfactoren aan de etiologie van schizofrenie niet alleen kunnen leiden tot een beter begrip van de ziekte, maar het zou ook de erfelijkheidsvoorlichting aan familieleden kunnen verbeteren. Veel familieleden van schizofrene patiënten leven immers met de angst dat zij de ziekte aan hun kinderen door kunnen geven.

### **Kernpublicaties**

**(een volledige literatuurlijst is op aanvraag bij de auteurs verkrijgbaar)**

Bracha, H.S., Torrey, E.F., Gottesman, I.I., Bigelow, L.B. en Cunniff, C. (1992). Second-trimester markers of fetal size in schizophrenia: a study of monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1355-1361.

Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia Genesis*. New York: WH Freeman.

Kendler, K.S. en Diehl, S.R. (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 261-285.

Norman, R.M. en Malla, A.K. (1993). Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *British Journal of Psychiatry*, 162, 161-166.

Sham, P.C., MacLean, C.J. en Kendler, K.S. (1993). Risk of schizophrenia and age difference with older siblings. Evidence for a maternal viral infection hypothesis? *British Journal of Psychiatry*, 163, 627-633.

Suddath, R.L., Christison, G.W., Torrey, E.F., Casanova, M.F. en Weinberger, D.R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia [published erratum appears in N Engl J Med 1990 May 31;322(22):1616] [see comments]. *New England Journal of Medicine*, 322, 789-794.

Tienari, P., Wynne, L.C., Moring, J., Lahti, I., Naarala, M., Sorri, A., Wahlberg, K.E., Saarento, O., Seitamaa, M., Kaleva, M. e.a. (1994). The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research. *British Journal of Psychiatry, Supplement*, 23, 20-26.

### **Summary: Genetic epidemiology of schizophrenia**



**The etiology of schizophrenia has not been elucidated yet. Since the concordance in monozygotic twins (48%) is higher than in dizygotic twins (17%), a genetic component seems to be involved. Family studies in schizophrenia suggest that this genetic component also plays a part in the etiology of personality disorders, that resemble mild schizophrenia.**

Moderate concordance between monozygotic twins with respect to the higher concordance between dizygotic twins as compared to siblings who are not part of a twin, suggest non-genetic factors to be of importance in the etiology of the syndrome as well. Studies on non-genetic risk factors for schizophrenia show the pre- and perinatal period to be critical in the etiology of the disease. None of these riskfactors have been really established to be important in the etiology of schizophrenia.

De auteurs zijn als onderzoeker, resp. psychiater, resp. hoogleraar psychiatrie werkzaam bij de divisie Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht. Correspondentieadres eerste auteur: Academisch Ziekenhuis, divisie Psychiatrie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.