

Genetisch onderzoek bij schizofrenie

Een overzicht

M. FIGEE, T. VAN AMELSVOORT, L. DE HAAN, D.H. LINSZEN

ACHTERGROND Genetische factoren spelen een belangrijke rol bij de complexe ziekte schizofrenie. De verwachtingen van de resultaten van genetisch onderzoek zijn hooggespannen.

DOEL Een overzicht geven van de methoden en meest recente resultaten van genetisch onderzoek bij schizofrenie.

METHODE Literatuuronderzoek met behulp van Medline (1966-2003), met als zoektermen 'schizophrenia', 'genetics', 'endophenotypes', 'association', 'linkage', 'micro-array' en de namen van kandidaat-genen. Tevens werd gebruikgemaakt van de literatuurlijsten bij de aldus verkregen artikelen.

RESULTATEN Met behulp van koppelingsonderzoek zijn ten minste tien chromosomale lokalisaties gevonden met daarop kandidaat-genen die geassocieerd zijn met schizofrenie of met endofenotypen hiervan. De bevindingen zijn tegenstrijdig en mogelijk gebaseerd op onderzoek met onvoldoende statistische power. Interacties tussen deze genen en tussen genen en omgeving leiden waarschijnlijk tot de kwetsbaarheid voor schizofrenie.

CONCLUSIE Hoewel de vele onderzoeken naar genetische oorzaken van schizofrenie nog geen eenduidige antwoorden hebben opgeleverd, laten ze duidelijk zien dat de kwetsbaarheid voor de ziekte genetisch bepaald is. De gevonden kandidaat-genen kunnen behulpzaam zijn bij het ontrafelen van de pathogenese van schizofrenie. Onderzoek naar genetische kwetsbaarheidfactoren levert mogelijk meer op wanneer afzonderlijke endofenotypen worden onderzocht en wanneer de invloed van omgevingsfactoren wordt meegenomen.

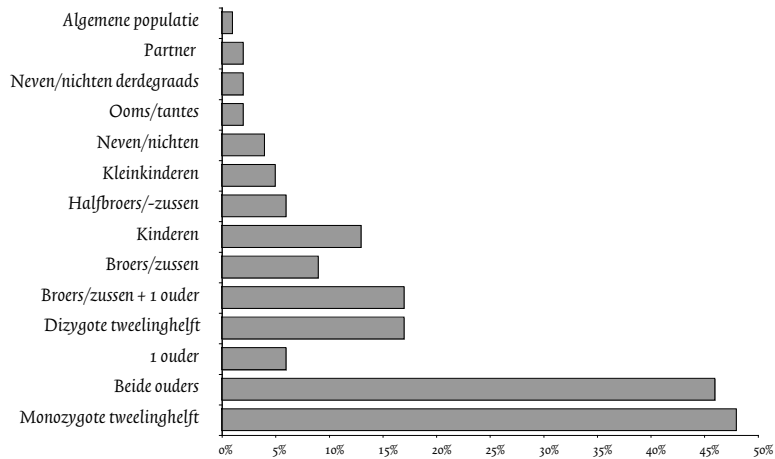
[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)1, 15-25]

TREFWOORDEN genetica, schizofrenie

Uit de vele familie-, tweeling- en adoptieonderzoeken die sinds 1920 (Cardno & Gottesman 2000; Gottesman 1991; Ingraham & Kety 2000) zijn verricht, blijkt dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij schizofrenie. Wanneer iemand een ouder, broer of zus heeft met schizofrenie, heeft hij of zij ongeveer 10 keer zoveel kans op het ontwikkelen van schizofrenie in vergelijking met iemand in de algemene bevolking. Gottesman (1991) vond, bij een risico in de algemene populatie van 1%, bij iemand met een broer of zus met

schizofrenie een risico van 9%, wanneer daarnaast ook nog een ouder is aangedaan wordt het risico 16%, en wanneer beide ouders zijn aangedaan 46% (zie figuur 1). In dit overzichtsartikel wordt uiteengezet hoe het onderzoek naar genetische oorzaken van schizofrenie gedaan wordt, wat tot nu toe de resultaten zijn en hoe deze geïnterpreteerd kunnen worden.

FIGUUR 1 Lifetime-risico van schizofrenie* (Gottesman 1991)



* Het lifetime-risico van schizofrenie in de algemene populatie en het lifetime-risico van schizofrenie voor een persoon gerelateerd aan het voorkomen van schizofrenie in diens omgeving

METHODE

Er is literatuur gezocht met behulp van Medline (1966-2003), met als belangrijkste zoektermen *schizophrenia, genetics, endophenotypes, association, linkage* en *micro-array*. Daarnaast zijn de namen van de kandidaat-genen gebruikt als zoektermen. Aanvullende publicaties werden verkregen uit referenties van gevonden relevante artikelen. Er zijn geen strikte in- en exclusiecriteria gehanteerd, omdat het streven was een breed overzicht te geven van publicaties over dit onderwerp.

RESULTATEN

Kwetsbaarheid en heterogeniteit

Tweeling- en adoptieonderzoek Om de invloed van omgevingsfactoren op het ontstaan van schizofrenie te kunnen onderscheiden van genetische factoren zijn tweeling- en adoptieonderzoeken noodzakelijk. De concordantie is daarbij een maat voor de overeenkomst in ziekte binnen een tweelingenpaar. De invloed van ge-

netische factoren kan worden geschat door het verschil in concordantie van schizofrenie tussen monozygote en dizygote tweelingen te bepalen. Wanneer verondersteld wordt dat mono- en dizygote tweelingen grotendeels dezelfde omgevingsinvloeden delen, maar verschillen in genetische overeenkomst (respectievelijk 100% en 50% genetische overeenkomst), is het verschil in concordantie tussen beide groepen een grove maat voor het genetische aandeel van de ziekte. Uit recente tweelingonderzoeken (voor een overzicht zie Cardno & Gottesman 2000) blijkt dat in het geval van schizofrenie de monozygote concordantie ongeveer 41-65% is en de dizygote concordantie 0-28%. Deze gegevens leiden tot een schatting dat het aandeel van genetische factoren in het ontstaan van schizofrenie 60-87% is (Cardno e.a. 1999). Omdat een tweelingonderzoek qua opzet de invloed van gedeelde omgevingsfactoren, zoals het gedeelde opvoedingsklimaat, niet geheel uitsluit, zijn adoptieonderzoeken nodig. In adoptieonderzoeken blijkt de concordantie voor schizofrenie bij monozygote tweelingen die gescheiden van elkaar opgroeien even groot (Gottesman & Shields 1982) en de kans op schizofrenie voor mensen met een eerstegraads familielid met

schizofrenie blijkt niet te veranderen wanneer zij opgroeien in een adoptiegezin (Ingraham & Kety 2000). Mogelijke *confounders* in tweeling- en adoptieonderzoeken zijn de vroege pre- en perinatale omgevingsfactoren en de unieke niet-gedeelde omgevingsfactoren, zoals persoonlijke *life events* of middelengebruik, die in deze studieopzetten nog steeds van invloed kunnen zijn. In ieder geval laten de resultaten uit familie-, tweeling- en adoptieonderzoek zien dat schizofrenie voor een groot deel genetisch bepaald is.

Meestal hebben patiënten met schizofrenie echter een blanco psychiatrische familieanamnese. In een onderzoek van Bleuler (1978) bleek 60% van de patiënten met schizofrenie geen eerste- of tweedegraadsfamilieleden met schizofrenie te hebben. Verder bleken kinderen van zowel aangedane als niet-aangedane monozygote tweelingen een gelijke kans te hebben op het krijgen van een psychotische stoornis (Gottesman & Bertelsen 1989; Kringlen & Cramer 1989). Iemand kan dus de genetische kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van schizofrenie erven, zonder dat de ziekte tot uiting komt. Ook de concordantie van 41-65% voor de monozygote tweelingen en de variatie in dit getal wijzen hierop.

Hoe komt de kwetsbaarheid en vervolgens de ziekte schizofrenie tot stand? De overerving verloopt duidelijk niet volgens het mendeliaanse model, waarin één gen verantwoordelijk is voor een bepaalde aandoening. Uit de meeste onderzoeken blijkt dat er meer dan één gen in het spel is (Risch 1990). Verder blijken omgevingsinvloeden een belangrijke rol te spelen, zoals obstetrische complicaties, of later migratie, sociale isolatie of het gebruik van cannabis (zie voor een overzicht Van Os & Marcelis 1998). Een mogelijk ziektemodel is het zogenaamde *liability-threshold-model*. In dit model gaat men ervan uit dat het effect van meerdere genen en omgevingsfactoren bij elkaar opgeteld, tot schizofrenie kan leiden. Het lijkt echter waarschijnlijker dat er sprake is van meerdere genen die met elkaar en met omgevingsfactoren interacteren en zodoende de kwets-

baarheid voor het ontstaan van schizofrenie bepalen (Risch 1990). Het zou kunnen gaan om genen die ieder afzonderlijk normaal gedistribueerd zijn binnen de algemene bevolking en die ieder afzonderlijk niet tot ziekte leiden en zelfs hun eigen overlevingswaarde kunnen hebben. Echter in combinatie met elkaar en met bepaalde omgevingsfactoren kunnen ze tot schizofrenie leiden.

Endofenotypen

Schizofrenie is net als de meeste andere psychiatrische stoornissen en net als bijvoorbeeld diabetes mellitus of de ziekte van Alzheimer, een complexe heterogene stoornis. Dit maakt het zoeken naar een gen dat bijdraagt aan de kwetsbaarheid voor schizofrenie moeilijk. Bij het zoeken naar genetische oorzaken lijkt het vruchtbaarder de DSM-IV-classificatie schizofrenie te verlaten en de stoornis op te splitsen in symptoomdimensies, klinische subcategorieën of specifieke erfelijke neurobiologische afwijkingen: de zogenaamde endofenotypen, die elk afzonderlijk een grotere kans hebben veroorzaakt te worden door specifieke genen. Zo is in een groot aantal tweeling- en familieonderzoeken gevonden dat de concordantie voor schizofrenie in het geval van het paranoïde type, met alleen positieve symptomen, kleiner is dan in het geval van de overige subtypen, en ook dat negatieve symptomen sterker genetisch bepaald lijken te zijn dan positieve symptomen (Onstad e.a. 1991; Van Os e.a. 1997). Sommige neuropsychologische en fysiologische afwijkingen komen vaker voor bij patiënten met schizofrenie, maar ook bij hun familieleden zonder schizofrenie. Dit zijn ten eerste afwijkingen in de oogspierbewegingen, zoals stoornissen in de *smooth pursuit eye movements* (SPEM) (Calkins & Iacono 2000) en stoornissen bij de antisaccadetest (Curtis e.a. 2001). Deze afwijkingen houden globaal in dat patiënten en hun familieleden slechter in staat zijn een bewegend object met hun ogen te volgen en daarbij slechter in staat zijn interfererende prikkels te onderdrukken, wat mogelijk wijst op stoornissen in de prefrontale en frontale hersen-

functies. Andere familiair voorkomende stoornissen in families waarin schizofrenie voorkomt, zijn geheugenproblemen (Kremen e.a. 1995), aandachtsstoornissen en verminderde cognitieve flexibiliteit gemeten met de *Continuous Performance Test*, de *Prepulse Inhibition Test* (PPI) en met de elektro-encefalografische maten P50 en P300 – maten voor de reactie op sensorische prikkels (Cadenhead, e.a. 2000; Clementz e.a. 1998; Cornblatt & Keilp 1994). Gezonde individuen met één eerstegraadsfamilielid met schizofrenie presteren beter op de IQ-test dan individuen met twee eerstegraadsfamilieliden met schizofrenie (Faraone 2000). Grijzestofafwijkingen in de hersenschors (met name frontaal en temporaal) komen – in tegenstelling tot ventrikelvergroting – zowel bij patiënten met schizofrenie als bij hun onaangedane broers of zussen vaker voor (Cannon e.a. 2001). Schizotypische trekken komen vaker voor bij eerstegraadsfamilieliden van patiënten met schizofrenie en deze familieleden hebben vaker sociale en relationele problemen (Bergman e.a. 2000; Kendler e.a. 1995;). De schizo-affectieve stoornis komt vaker voor in de familie van patiënten met schizofrenie, maar dan alleen de meest op schizofrenie lijkende variant van de schizo-affectieve stoornis met een chronisch beloop en stemmingsincongruente psychotische symptomen (Maier e.a. 1993). Patiënten met schizofrenie, maar ook hun familieleden, verschillen van een controlegroep in hun reactie op dagelijkse stress (Myin-Germeys e.a. 2001). Bovengenoemde endofenotypische en klinische kenmerken zouden dus bij kunnen dragen aan de grotere kwetsbaarheid voor schizofrenie en vormen ieder afzonderlijk waarschijnlijk een betere afspiegeling van onderliggende genetische afwijkingen. Genetisch onderzoek naar schizofrenie zou zich dus voornamelijk moeten richten op afzonderlijke endofenotypen of subcategorieën van de stoornis.

De belangrijkste vormen van moleculair-genetisch onderzoek zijn koppelingsonderzoek, associatieonderzoek, onderzoek naar cytogenetische afwijkingen en *micro-array*-onderzoek. Voor een

goede algemene uitleg van enkele van deze verschillende methoden van onderzoek verwijzen wij ook naar eerder in dit blad gepubliceerde overzichtsartikelen (Vonk e.a. 1998; Van Waarde e.a. 2002).

Moleculair-genetisch onderzoek

Koppelingsonderzoek Bij koppelingsonderzoek doorzoekt men *at random* het hele genoom van families waar schizofrenie voorkomt aan de hand van DNA-markers, op zoek naar chromosomale gebieden die binnen een familie steeds samen met de ziekte worden doorgegeven. Zo'n gebied gevonden kan een of meerdere genen bevatten die de 'veroorzakers' zijn van schizofrenie. Een belangrijke beperking van deze methode is dat hij vooral succesvol is bij het zoeken naar monogenetische ziekten, waarbij het overervingspatroon bekend is en er gezocht wordt naar één ziektegen met een groot effect. Dit is allermist het geval gebleken bij schizofrenie. Door het genoom te doorzoeken van grote families waarin relatief veel schizofrenie voorkomt ('multiplex families') en dan liefst schizofrenie van een bepaald subtype, zou de kans groter kunnen worden oorzakelijke ziektegenen te vinden, omdat bij dergelijke subpopulaties mogelijk sprake is van een kleiner aantal genen, met een groter afzonderlijk effect. Ook geïsoleerde gemeenschappen kunnen door hun genetische homogeniteit vruchtbaar zijn voor koppelingsonderzoek. Zo is koppelingsonderzoek op het gebied van schizofrenie gedaan binnen een geïsoleerd levende Finse gemeenschap, waar het risico op schizofrenie driemaal hoger bleek te zijn dan in de algemene Finse bevolking (Hovatta e.a. 1997). Koppelingsonderzoek wordt ook veel gedaan bij een populatie bestaande uit koppels van broers en/of zussen met schizofrenie (*sib-pair analysis*), omdat het dan niet van belang is het overervingspatroon binnen een populatie of familie te kennen (McCarthy e.a. 1998). Twee sibs met schizofrenie worden met elkaar vergeleken op het vaker dan normaal delen van bepaalde genen die dan dus gerelateerd

zouden kunnen zijn aan de ziekte. Om bij dergelijk onderzoek voldoende statistische power te bereiken zijn grote groepen sib-paren nodig per onderzoek (afhankelijk van het effect van het gen waarnaar gezocht wordt 200 tot misschien zelfs 9000 paren (McCarthy e.a. 1998)). Pas de laatste jaren zijn grotere internationale multicentrische onderzoeken mogelijk geworden, zoals een onderzoek naar een lokalisatie op chromosoom 2, waarin families uit de Verenigde Staten, Canada, Europa, China en Taiwan betrokken zijn (Moises e.a. 1995). Het is echter onzeker of het benodigde aantal al gehaald is. Wanneer het lukt een gen door middel van koppelingsonderzoek te identificeren, is het van belang dat deze bevinding door meerdere onderzoeken gerepliceerd wordt. Dit is tot nu toe nauwelijks gelukt.

Lokalisaties die gevonden zijn met koppelingsonderzoek bevinden zich op chromosoom 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 13, 15, 20 en 22. Een deel van deze lokalisaties wordt ook in meta-analyses bevestigd (Badner & Gershon 2002; Lewis e.a. 2003). Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat schizofrenie veroorzaakt wordt door meerdere genen met ieder een klein effect. Sommigen van de gevonden lokalisaties blijken vooral gekoppeld aan subtypen van schizofrenie. Zo blijkt de gevonden lokalisatie op chromosoom 6 in 1 onderzoek bijvoorbeeld niet gekoppeld aan de brede classificatie schizofrenie, maar wel aan positieve symptomen (Brzustowicz e.a. 1997). Een aantal van de genoemde lokalisaties wordt ook bij de bipolaire-I-stoornis gevonden (Badner & Gershon 2002). Als bekend is welke genen op de met koppelingsonderzoek gevonden lokalisaties liggen, kunnen die weer onderzocht worden op hun associatie met schizofrenie, middels associatieonderzoek.

Associatieonderzoek Bij associatieonderzoek wordt het voorkomen van genetische variaties (polymorfismen) in kandidaat-genen bij een groep patiënten met schizofrenie vergeleken met het voorkomen hiervan bij een groep gezonde individuen (*case-control-model*) Voordeel van deze methode is dat zij veel geschikter is voor het op-

sporen van kleine genetische effecten en dus bij schizofrenie beter zou kunnen worden toegepast. Nadeel is dat eerst een mogelijk ziekte-gen, een zogenaamd kandidaat-gen, geïdentificeerd moet worden, voordat dit onderzocht kan worden in het *case-control-model*. Deze kandidaat-genen kunnen worden gevonden binnen de gevonden lokalisaties in eerder genoemde koppelingsonderzoeken en ook door genen te onderzoeken die een rol spelen bij de veronderstelde biologische afwijkingen bij schizofrenie, zoals een verstoorde dopaminerge neurotransmissie. Bij associatieonderzoek is het van groot belang dat de groepen onderling vergelijkbaar zijn, wat in dit geval betekent dat alle individuen een overeenkomstige genetische structuur (allelfrequentie) hebben. Ook hier is onderzoek binnen families dus weer aangewezen, of ten minste binnen homogene populaties die vergelijkbaar zijn in leeftijd, geslacht en etniciteit. Grote groepen zijn op die manier echter moeilijk te vinden. Net als bij het koppelingsonderzoek zijn positieve bevindingen van associatieonderzoeken bij schizofrenie zelden gerepliceerd en hebben veel onderzoeken onvoldoende power, onder meer door onvoldoende onderlinge vergelijkbaarheid van de groepen (O'Donovan & Owen 1999). Recente onderzoeken combineren de koppelings- en associatiemethoden.

In associatieonderzoek is een aantal kandidaat-genen onderzocht. In sommige onderzoeken komen deze kandidaat-genen vaker (in afwijkende vorm) voor bij de groep patiënten met schizofrenie, in andere onderzoeken echter niet (tabel 1). Veel wordt verwacht van 5 recent ontdekte kandidaat-genen die met elkaar gemeen blijken te hebben dat ze de glutaminerge prikkeloverdracht beïnvloeden en dus nieuwe pathogenetische verklaringen voor schizofrenie en de werking van medicatie kunnen bieden (Cloninger 2002; Harrison & Owen 2003). Bovendien blijken twee van deze genen een synergetisch effect op elkaar te hebben wat een eerste empirische aanwijzing is voor gen-geninteractie bij schizofrenie. De functie van sommige van deze genen is

TABEL 1 Associatieonderzoek van kandidaat-genen die mogelijk betrokken zijn bij het ontstaan van schizofrenie

Gen	Functie (deels hypothetisch)	Chromosomale lokalisatie	Aantal onderzoeken waarin associatie werd aangetoond*	Aantal onderzoeken waarin geen associatie werd aangetoond*	Specifieke associatie met
KCa3	Modulatie dopaminerge prikkeloverdracht	1q21	3 ¹	7 ²	-
SCA1	Betrokken bij degeneratie neuronen	6p22-24	2 ³	1 ⁴	-
TNFA	Neuronale celgroei en celafbraak	6p21	2 ⁵	2 ⁶	Vergroting ventrikels; verkleining frontale kwab; early-onset-schizofrenie
NRG1	Expressie glutamaat-receptor; neuronale groei	8p12-21	2 ⁷	-	Op schizofrenie lijkend gedrag bij knock-out-muizen
RGS4	Glutaminerge neurotransmissie	1q21-22	1 ⁸	-	-
DTNBP1	Synapsvorming	6p22	2 ⁹	1 ¹⁰	-
NOTCH4	Rol in neurogenese en celdifferentiatie	6p21	2 ¹¹	7 ¹²	Early-onset-schizofrenie; afwijkende functie en afmeting frontale kwab
DAAO	Glutaminerge neurotransmissie	12q24	1 ¹³	-	-
G72	Glutaminerge neurotransmissie	13q34	1 ¹³	-	-
PRODH2	Glutaminerge neurotransmissie; apoptose	22q11	1 ¹⁴	-	Gating-defect bij knock-out-muizen; early-onset-schizofrenie
COMT	Afbraak catecholaminen (o.a. dopamine)	22q11	Meta-analyse: associatie bij Europese populaties ¹⁵	Meta-analyse: geen associatie bij Aziatische populaties ¹⁵	Prefrontale cognitieve stoornissen; agressie; hogere BPRS-score
DRD3	Dopaminereceptor-D3-expressie	3q13	Meta-analyse: associatie bij Kaukasische en Afrikaanse populaties	Meta-analyse: geen associatie bij Aziatische, Amerikaanse en Mediterrane populaties	Acatheisie; tardieve dyskinesie
5HT2a	Serotonerge 5HT2a-receptorexpressie	13q14	Meta-analyse: associatie ¹⁷	8 ¹⁷	Positieve respons op clozapine
CHRNA7	Regulatie sensorische informatie	15q13-14	1 ¹⁸	1 ¹⁹	P50-gating-defect

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale

¹Chandy e.a. 1998; Bowen e.a. 1998; Dror e.a. 1999²Wittekindt e.a. 1999; Austin e.a. 1999; Bonnet-Brilhault e.a. 1999³Morris-Rosendahl e.a. 1997; Joo e.a. 1999⁴Li e.a. 1999⁵Boin e.a. 2001; Jun e.a. 2003⁶Wassink e.a. 2000; Riedel e.a. 2002⁷Stefansson e.a. 2002; Stefansson e.a. 2003⁸Chowdari e.a. 2002⁹Straub e.a. 2002; Schwab e.a. 2003¹⁰Morris e.a. 2003¹¹Antilla e.a. 2003¹²Sklar e.a. 2001¹³Chumakov e.a. 2002¹⁴Liu e.a. 2002¹⁵Glatt e.a. 2003 (meta-analyse)¹⁶Williams e.a. 1998 (meta-analyse); Dubertret e.a. 1998 (meta-analyse)¹⁷Williams e.a. 1997 (meta-analyse)¹⁸Xu e.a. 2001¹⁹Raux e.a. 2002

onderzocht in diermodellen, bijvoorbeeld door het gen bij muizen uit te schakelen. Zo vertonen muizen waarbij het neuregulin-1-(NRG1)gen op chromosoom 8p is uitgeschakeld gedrag dat overeenkomsten vertoont met schizofrenie (Stefansson e.a. 2002).

Kandidaat-genen voor associatieonderzoek kunnen ook worden geselecteerd op hun mogelijke functionele relatie met schizofrenie, zoals de genen die betrokken zijn bij de dopaminerge en serotonerge prikkeloverdracht (tabel 1). Uit meta-analyses blijkt dat sommige van deze genen (varianten hiervan) inderdaad geassocieerd zijn met schizofrenie en met specifieke endofenotypen hiervan, hoewel dit kan verschillen per onderzochte etnische populatie.

Tot slot worden kandidaat-genen gevonden door reacties op geneesmiddelen te onderzoeken. Uit een meta-analyse van associatieonderzoek blijkt dat clozapine-responders vaker een specifiek polymorfisme van het serotonerge 5HT_{2A}-receptorgen hebben dan non-responders (Arranz e.a. 1998). Polymorfismen van de genen die coderen voor het cytochroom-P450-systeem, dat onder meer betrokken is bij de metabolisering van atypische antipsychotica, leiden tot tragere metabolisering van atypische antipsychotica zoals clozapine en zorgen dus mogelijk voor meer bijwerkingen. In associatieonderzoek blijken deze varianten inderdaad geassocieerd met dergelijke bijwerkingen bij patiënten met schizofrenie (Cichon e.a. 2000).

Cytogenetisch onderzoek Een andere manier van genetisch onderzoek naar schizofrenie is het onderzoeken van bekende cytogenetische afwijkingen. Het gaat hier niet zozeer om een specifieke onderzoekstechniek, als wel om het kiezen van een onderzoekspopulatie met patiënten met erfelijke ziekten met fenotypische overeenkomsten met schizofrenie. Het belangrijkste voorbeeld daarvan is het velo-cardiaal-faciaalsyndroom (VCFS), een genetische stoornis waarbij er bij 85% van de patiënten sprake is van een deletie in chromosoom 22q11 (Driscoll e.a. 1992). Deze stoornis is

geassocieerd met congenitale hartafwijkingen, dysmorphe kenmerken, zeer lichte tot lichte zwakzinnigheid en specifieke cognitieve beperkingen. Daarnaast hebben veel kinderen met VCFS psychische problemen en ontwikkelt ongeveer 30% een psychose (meestal schizofrenie) op volwassen leeftijd (Güzelcan e.a. 2002). VCFS, of het hebben van een 22q11-deletie, is daarmee de grootste bekende risicofactor van schizofrenie, naast het hebben van een eenzijdige tweelingbroer of -zus of van twee ouders met schizofrenie. De hersenafwijkingen van patiënten met schizofrenie en VCFS komen grotendeels overeen met die van patiënten met alleen schizofrenie (Chow e.a. 2002). Juist uit deze patiëntengroep kan dus informatie komen over genetische en neurobiologische oorzaken van schizofrenie. Zo is door onderzoek binnen deze groep op chromosoom 22q11 een aantal kandidaat-genen voor schizofrenie gevonden (zie tabel 1).

Micro-array-analyse Een relatief moderne methode van genetisch onderzoek is de micro-array-analyse. Met een micro-array (RNA- of cDNA-chip) kan men de activiteit van genen in specifiek weefsel bepalen, voor schizofrenie betekent dat hersenweefsel verkregen uit post mortem materiaal. Zo is gebleken dat weefsel afkomstig uit de prefrontale cortex bij patiënten met schizofrenie minder transcriptiefactoren bevat die coderen voor eiwitten die de presynaptische functie in dit gebied reguleren (Mirnics e.a. 2000). Ook bleek post mortem hersenweefsel van patiënten met schizofrenie een verminderde expressie van het $\alpha 7$ -nicotinereceptorgen in de hippocampus te hebben (Leonard e.a. 1998). De verminderde expressie van deze receptor speelt mogelijk een rol bij de grotere nicotinebehoefte van patiënten met schizofrenie. Nicotinegebruik zou een soort zelfmedicatie kunnen zijn om stoornissen in het filteren van prikkels (het zogenaamde *gating-defect*) te verminderen. Het is niet zeker of met dit micro-array-onderzoek de relevante etiologische genen gevonden worden, omdat men materiaal van overleden patiënten onderzoekt met een

lange ziekte- en behandelvoorgeschiedenis. Deze factoren kunnen van invloed zijn op de expressie van genen.

CONCLUSIE

Uit familie-, tweeling- en adoptieonderzoek van de afgelopen decennia is gebleken dat de kwetsbaarheid voor schizofrenie voor ongeveer 85% genetisch bepaald is. De kwetsbaarheid voor schizofrenie komt waarschijnlijk tot stand door het effect van verschillende combinaties van genen die met elkaar en met bepaalde omgevingsfactoren interacteren. Uit de vele koppelingsonderzoeken naar schizofrenie zijn ten minste 10 verschillende chromosomale lokalisaties gekomen die ziektegenen voor schizofrenie zouden kunnen bevatten. Middels associatieonderzoek zijn ten minste 15 kandidaat-genen gevonden die vaker bij patiënten met schizofrenie voorkomen. De resultaten van de verschillende onderzoeken zijn allerm minst eenduidig en niet zo maar te generaliseren, omdat ze meestal gedaan zijn binnen populaties waar relatief veel schizofrenie voorkomt of binnen homogene populaties. Daarnaast zijn resultaten zelden gerepliceerd in nieuwe onderzoeken. Het is dus nog veel te vroeg om ten behoeve van genetische counseling patiënten of hun familieleden genetisch te onderzoeken.

Net als bij andere complexe ziekten, zoals diabetes mellitus of de ziekte van Alzheimer, leiden de genetische onderzoeken bij schizofrenie wel tot steeds meer inzicht in de pathogenetische processen van de ziekte, waardoor misschien in de toekomst specifiekere behandeld zou kunnen worden. Nieuwe farmacologische aangrijpingspunten kunnen worden ontdekt, en er kan onderzocht worden hoe een specifieke patiënt reageert op een specifiek antipsychoticum. Verder zou het in de toekomst misschien mogelijk worden door genetisch onderzoek vroegtijdig individuen te identificeren met een hoog risico van schizofrenie.

Voor toekomstig onderzoek is het van belang dat de resultaten van koppelings- en associa-

tieonderzoek gerepliceerd worden, dat de populaties voldoende groot en homogeen zijn en dat modellen ontwikkeld worden waarin ook interacties tussen genen onderzocht kunnen worden en interacties tussen genen en omgevingsfactoren. Uit enkele onderzoeken is al gebleken dat de genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie pas tot uiting komt in aanwezigheid van bepaalde omgevingsfactoren (Van Erp e.a. 2002). Dit zou een belangrijke reden kunnen zijn voor de negatieve of ambivalente resultaten van veel genetische onderzoeken. Daarnaast is het voor onderzoek vooral van belang binnen het concept schizofrenie te blijven zoeken naar geschikte endofenotypen en fenotypische kenmerken van de stoornis. Hier ligt een belangrijke taak voor psychiaters om onze patiënten met schizofrenie breed en nauwkeurig in kaart te brengen en mee te denken over relevante diagnostische criteria. Dat betekent misschien de terugkeer naar een meer fenomenologische beschrijving van de patiënt met schizofrenie, maar zeker ook het meten van neuropsychologische, -fysiologische, -anatomische en -endocrinologische maten.

LITERATUUR

- Anttila, S., Kampman, O., Illi, A., e.a. (2003). NOTCH4 gene promoter polymorphism is associated with the age of onset in schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 13, 61-64.
- Arranz, M.J., Munro, J., Sham, P., e.a. (1998). Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophrenia Research*, 32, 93-99.
- Austin, C.P., Holder, D.J., Ma, L., e.a. (1999). Mapping of hKCa₃ to chromosome 1q21 and investigation of linkage of CAG repeat polymorphism to schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 4, 261-266.
- Badner, J.A., & Gershon, E.S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, 405-411.
- Bergman, A.J., Silverman, J.M., Harvey, P.D., e.a. (2000). Schizotypal symptoms in the relatives of schizophrenia patients: an empirical analysis of the factor structure. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 577-586.

- Bleuler, M. (1978). *The schizophrenia disorders. Long-term patient and families studies*. New Haven/London: Yale University Press.
- Boin, F., Zanardini, R., Pioli, R., e.a. (2001). Association between -G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 6, 79-82.
- Bonnet-Brilhault, F., Laurent, C., Campion, D., e.a. (1999). No evidence for involvement of KCNN3 (hSKCa₃) potassium channel gene in familial and isolated cases of schizophrenia. *European Journal of Human Genetics*, 7, 247-250.
- Bowen, T., Guy, C.A., Craddock, N., e.a. (1998). Further support for an association between a polymorphic CAG repeat in the hKCa₃ gene and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 3, 266-269.
- Brzustowicz, L.M., Honer, W.G., Chow, E.W., e.a. (1997). Use of a quantitative trait to map a locus associated with severity of positive symptoms in familial schizophrenia to chromosome 6p. *American Journal of Human Genetics*, 61, 1388-1396.
- Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R., Shafer, K.M., e.a. (2000). Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1660-1668.
- Calkins, M.E., & Iacono, W.G. (2000). Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 72-76.
- Cannon, T.D., Gasperoni, T.L., van Erp T.G., e.a. (2001). Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 16-19.
- Cardno, A.G., & Gottesman, I.I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 12-17.
- Cardno, A.G., Marshall, E.J., Coid, B., e.a. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry*, 56, 162-168.
- Chandy, K.G., Fantino E., Wittekindt O., e.a. (1998). Isolation of a novel potassium channel gene hSKCa₃ containing a polymorphic CAG repeat: a candidate for schizophrenia and bipolar disorder? *Molecular Psychiatry*, 3, 32-37.
- Chow, E.W., Zipursky, R.B., Mikulis D.J., e.a. (2002). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and 22q11 deletion syndrome. *Biological Psychiatry*, 51, 208-215.
- Chowdari, K.V., Mirmics, K., Semwal, P., e.a. (2002). Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 11, 1373-1380.
- Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., e.a. (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 13675-13680.
- Cichon, S., Nothen, M.M., Rietschel, M., e.a. (2000). Pharmacogenetics of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 98-106.
- Clementz, B.A., Geyer, M.A., & Braff, D.L. (1998). Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1691-1694.
- Cloninger, C.R. (2002). The discovery of susceptibility genes for mental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 13365-13367.
- Cornblatt, B.A., & Keilp, J.G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 31-46.
- Curtis, C.E., Calkins, M.E., Grove, W.M., e.a. (2001). Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. *American Journal of Psychiatry*, 158, 100-106.
- Driscoll, D.A., Spinner, N.B., Budarf, M.L., e.a. (1992). Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 44, 261-268.
- Dror, V., Shamir, E., Ghanshani, S., e.a. (1999). hKCa₃/KCNN3 potassium channel gene: association of longer CAG repeats with schizophrenia in Israeli Ashkenazi Jews, expression in human tissues and localization to chromosome 1q21. *Molecular Psychiatry*, 4, 254-260.
- Dubertret, C., Gorwood, P., Ades, J., e.a. (1998). Meta-analysis of DRD₃ gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *American Journal of Medical Genetics*, 81, 318-322.
- Erp, T.G. van, Saleh, P.A., Rosso, I.M., e.a. (2002). Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1514-1520.
- Faraone, S.V., Seidman, L.J., Kremen, W.S., e.a. (2000). Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biological Psychiatry*, 48, 120-126.
- Glatt, S.J., Faraone, S.V., & Tsuang, M.T. (2003). Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-

- based studies. *American Journal of Psychiatry*, 160, 469-476.
- Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia genesis. The origins of madness*. New York: W.H. Freeman.
- Gottesman, I.I., & Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry*, 46, 867-872.
- Gottesman, I.I., & Shields, J. (1982). *Schizophrenia, the epigenetic puzzle*. New York: Cambridge University Press.
- Güzelcan, Y., van Amelsvoort, T., de Haan, L., e.a. (2002). Schizophrenie en het 22q11-deletiesyndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 146, 2019-2021.
- Harrison, P.J., & Owen, M.J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 361, 417-419.
- Hovatta, I., Terwilliger, J.D., Lichtermann, D., e.a. (1997). Schizophrenia in the genetic isolate of Finland. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 353-360.
- Ingraham, L.J., & Kety, S.S. (2000). Adoption studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 18-22.
- Joo, E.J., Lee, J.H., Cannon, T.D., e.a. (1999). Possible association between schizophrenia and a CAG repeat polymorphism in the spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) gene on human chromosome 6p23. *Psychiatric Genetics*, 9, 7-11.
- Jun, T.Y., Pae, C.U., Chae, J.H., e.a. (2003). TNFB polymorphism may be associated with schizophrenia in the Korean population. *Schizophrenia Research*, 61, 39-45.
- Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., e.a. (1995). Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study. Their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52, 296-303.
- Kremen, W.S., Seidman, L.J., Pepple, J.R., e.a. (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 103-119.
- Kringlen, E., & Cramer, G. (1989). Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 873-877.
- Leonard, S., Gault, J., Moore, T., e.a. (1998). Further investigation of a chromosome 15 locus in schizophrenia: analysis of affected sibpairs from the NIMH Genetics Initiative. *American Journal of Medical Genetics*, 81, 308-312.
- Lewis, C.M., Levinson, D.F., Wise, L.H., e.a. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia. Meta-analysis of genome searches: methods. *American Journal of Human Genetics*, 73, 34-48.
- Li, T., Breen, G., Brown, J., e.a. (1999). No evidence of linkage disequilibrium between a CAG repeat in the SCA1 gene and schizophrenia in Caucasian and Chinese schizophrenic subjects. *Psychiatric Genetics*, 9, 123-127.
- Liu, H., Heath, S.C., Sobin, C., e.a. (2002). Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 3717-3722.
- Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., e.a. (1993). Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Archives of General Psychiatry*, 50, 871-883.
- McCarthy, M.I., Kruglyak, L., & Lander, E.S. (1998). Sib-pair collection strategies for complex diseases. *Genetic Epidemiology*, 15, 317-340.
- Mirnic, K., Middleton, F.A., Marquez, A., e.a. (2000). Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron*, 28, 53-67.
- Moises, H.W., Yang, L., Kristbjarnarson, H., e.a. (1995). An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nature Genetics*, 11, 321-324.
- Morris, D.W., McGhee, K.A., Schwaiger, S., e.a. (2003). No evidence for association of the dysbindin gene [DTNBP1] with schizophrenia in an Irish population-based study. *Schizophrenia Research*, 60, 167-172.
- Morris-Rosendahl, D.J., Burgert, E., Uyanik, G., e.a. (1997). Analysis of the CAG repeats in the SCA1 and B37 genes in schizophrenic and bipolar I disorder patients: tentative association between B37 and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 324-330.
- Myin-Germeys, I., van Os, J., Schwartz, J.E., e.a. (2001). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1137-1144.
- O'Donovan, M.C., & Owen, M.J. (1999). Candidate-gene association studies of schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 65, 587-592.
- Onstad, S., Skre, I., Torgersen, S., e.a. (1991). Subtypes of schizophrenia—evidence from a twin-family study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 203-206.
- Os, J. van, & Marcelis, M. (1998). Opkomst van de psychiatrische ecogenetica: psychose. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 95-107.
- Os, J. van, Marcelis, M., Sham, P., e.a. (1997). Psychopathological syndromes and familial morbid risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 170, 241-246.

- Raux, G., Bonnet-Brilhault, F., Louchart, S., e.a. (2002). The -2 bp deletion in exon 6 of the 'alpha 7-like' nicotinic receptor subunit gene is a risk factor for the P50 sensory gating deficit. *Molecular Psychiatry*, 7, 1006-1011.
- Riedel, M., Kronig, H., Schwarz, M.J., e.a. (2002). No association between the G308A polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene and schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 252, 232-234.
- Risch, N. (1990). Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus Models. *American Journal of Human Genetics*, 46, 222-228.
- Risch, N. (1990). Linkage strategies for genetically complex traits. III. The effect of marker polymorphism on analysis of affected relative pairs. *American Journal of Human Genetics*, 46, 242-253.
- Schwab, S.G., Knapp, M., Mondabon, S., e.a. (2003). Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *American Journal of Human Genetics*, 72, 185-190.
- Sklar, P., Schwab, S.G., Williams, N.M., e.a. (2001). Association analysis of NOTCH4 loci in schizophrenia using family and population-based controls. *Nature Genetics*, 28, 126-128.
- Stefansson, H., Sarginson, J., Kong, A., e.a. (2003). Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *American Journal of Human Genetics*, 72, 83-87.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., e.a. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71, 877-892.
- Straub, R.E., Jiang, Y., MacLean, C.J., e.a. (2002). Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71, 337-348.
- Vonk, R., van de Wetering, B.J.M., & Niermijer, M.F. (1998). De erfelijkheid van psychiatrische aandoeningen. Recente ontwikkelingen deel I en deel II. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 68-94.
- Waarde, J.A. van, de Rijk, R.H., & Zitman, F.G. (2002). Genomics en psychiatrie: geen gemakkelijk huwelijk. Een voorbeeld: het serotoninetransporteurwitgen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 551-556.
- Wassink, T.H., Crowe, R.R., & Andreasen, N.C. (2000). Tumor necrosis factor receptor-II: heritability and effect on brain morphology in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 5, 678-682.
- Williams, J., McGuffin, P., Nothen, M., e.a. (1997). Meta-analysis of association between the 5-HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMASS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. *Lancet*, 349, 1221.
- Williams, J., Spurlock, G., Holmans, P., e.a. (1998). A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 3, 141-149.
- Wittekindt, O., Schwab, S.G., Burgert, E., e.a. (1999). Association between hSKCa3 and schizophrenia not confirmed by transmission disequilibrium test in 193 offspring/parents trios. *Molecular Psychiatry*, 4, 267-270.
- Xu, J., Pato, M.T., Torre, C.D., e.a. (2001). Evidence for linkage disequilibrium between the alpha 7-nicotinic receptor gene (chrRNA7) locus and schizophrenia in Azorean families. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 669-674.

AUTEURS

M. FIGEE is psychiater in opleiding in het Academisch Medisch Centrum/de Meren te Amsterdam.

T. VAN AMELSVOORT is psychiater en verbonden aan de Adolescentenkliniek van het Academisch Medisch Centrum/de Meren te Amsterdam.

L. DE HAAN is psychiater en verbonden aan de Adolescentenkliniek van het Academisch Medisch Centrum/de Meren te Amsterdam.

D.H. LINSZEN is als hoogleraar psychiatrie, in het bijzonder psychotische stoornissen en schizofrenie, verbonden aan het Academisch Medisch Centrum en tevens verbonden aan de Adolescentenkliniek van het Academisch Medisch Centrum/de Meren te Amsterdam.

Correspondentieadres: M. Figee, MFO Psychiatrie AMC/de Meren, Tafelbergweg 25, 1105 BC, Amsterdam.

E-mail: martijnfigee@hotmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-9-2003.

SUMMARY

Genetic research into schizophrenia. A review – M. Figee, T. van Amelsvoort, L. de Haan and D.H. Linszen –

BACKGROUND Genetic factors play an important role in the complex disorder schizophrenia. Results of genetic research into schizophrenia are eagerly awaited.

AIM To review the methods and results of genetic research into schizophrenia.

METHOD Medline was used to systematically review the literature (1966-2003), using as key words 'schizophrenia', 'genetics', 'endophenotypes', 'association', 'linkage', 'micro-array' and the names of the candidate-genes, and by searching the references of the articles thus found.

RESULTS Linkage studies have revealed at least ten chromosomal locations with candidate genes that are associated with schizophrenia or with its endophenotypes. The results are contradictory and some are probably based on studies with insufficient statistical power. Vulnerability to schizophrenia probably develops as a result of the interaction between candidate genes and the environment.

CONCLUSION Although the large amount of research into the genetic causes of schizophrenia has not yet produced unequivocal evidence, the outcome shows clearly that vulnerability to the disease has a genetic cause. The candidate genes that have been identified should help us to unravel the pathogenesis of schizophrenia. Research into genetic vulnerability factors will probably be more fruitful if endophenotypes are investigated separately and if the influence of environmental factors is taken into account.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)1, 15-26]

KEY WORDS genetics, schizophrenia