

In genes we trust versus het gen voorbij

Over schizofrenie

J.C. VAN DER STEL

SAMENVATTING De determinanten en ziektemechanismen van schizofrenie zijn goeddeels onbekend. Dit artikel bespreekt twee genetische en twee epigenetische modellen en gaat na in hoeverre deze in staat zijn epidemiologische patronen te voorspellen, inzicht geven in de determinanten en ziektemechanismen én steunen op empirische bevindingen. Het kunnen leveren van een verklaring voor discordantie bij monozygote tweelingen wordt voorgesteld als de lakmoesproef. Op basis van de beoordeling worden de hoofdlijnen van een synthetisch model voorgesteld.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)11, 813-822]

TREFWOORDEN epigenetica, genetica, schizofrenie

Schizofrenie wordt hier opgevat als een neuropsychiatrische stoornis, die in het algemeen laat in de adolescentie of in de jonge volwassenheid manifest wordt. De ziekte wordt gekenmerkt door een mengbeeld van positieve (wanen, hallucinaties) en negatieve cognities en emotionele en motivationele symptomen. De ziekte gaat vaak gepaard met ongunstige sociale en somatische vooruitzichten. Op grond van het patroon van tekens en symptomen voorafgaand aan de eerste psychosen, is het vermoeden ontstaan dat schizofrenie een ontwikkelingsstoornis is, waarbij sprake is van een vroeg ontstane verstoring van de hersenontwikkeling, al dan niet veroorzaakt door genetische factoren, omgevingsfactoren of een combinatie daarvan (Bakker & De Haan 2001; Du Bois & Huang 2006).

Het ziektebeeld is op fenomenologisch niveau opmerkelijk heterogeen. Daarbij komt dat wanen en hallucinaties ook verrassend veel voorkomen onder de algemene bevolking zonder dat er sprake is van ziekte (Van Os e.a. 2000). Verschillende onderzoekers hebben concepten ontwikkeld waarmee de 'onderliggende' afwijkingen in de neurale circuits, die ten grondslag liggen aan de

fenomenologische heterogeniteit, in het vizier komen. Zo stelde Andreasen (1999) voor om afwijkingen in het cortico-cerebellair-thalamisch-corticaal circuit op te vatten als de kern van schizofrenie. Anderen, zoals Boyle (2002) en Blom (2003), zien in de voornoemde heterogeniteit aanleiding om de wetenschappelijke validiteit van het begrip schizofrenie fundamenteel in twijfel te trekken.

Deze conceptuele problemen zullen niet spoedig worden opgelost, zeker niet zolang diagnostische categorieën gedefinieerd worden in termen van tekens en symptomen in plaats van in termen van de hersendisfuncties die daaraan ten grondslag liggen. Dit betekent dat we uiterst behoedzaam moeten zijn bij het interpreteren van verbanden tussen de uitkomsten van biologisch of epidemiologisch onderzoek en de door psychiaters gestelde diagnoses op basis van de DSM-IV.

Voor de medische wetenschap, waaronder de psychiatrie, zijn de uitkomsten van epidemiologisch onderzoek van groot belang voor de zoektocht naar determinanten en mechanismen van ziekten. Kortgeleden gaf McGrath (2007) een overzicht van de recente bevindingen van epidemiolo-

gische onderzoeken naar schizofrenie. Hij signaleerde dat er een enorme variëteit is in de incidentie en prevalentie van schizofrenie tussen landen, sociale groepen en de seksen. Deze verschillen zijn niet alleen het gevolg van meetfouten of onder- en overrapportage maar bestaan echt. Verontrustend is dat diverse omgevingsfactoren ertoe bijdragen dat de ziekte onder mensen die in stedelijke gebieden worden geboren meer dan gemiddeld voorkomt (in het bijzonder onder migranten) en dat we kunnen verwachten dat deze trend zich doorzet. Andere, gerepliceerde bevindingen zijn dat schizofrenie gerelateerd is aan een hogere leeftijd van de vader, prenatale honger, geboorte in de winter of het voorjaar, wonen op een hogere breedtegraad en complicaties tijdens de zwangerschap of gedurende de geboorte (Saha e.a. 2006).

In vergelijking met andere ontwikkelingsstoornissen zoals autisme is de aanvangsleeftijd relatief hoog, met uitschieters tot ver in de volwassen leeftijd (Howard e.a. 2000), en verschilt deze per sekse. Er is sprake van een fluctuerend beloop, niet alleen voor wat betreft de aanvangsleeftijd, maar ook met betrekking tot remissie en terugval. Verder treden er *parent-of-origin*-effecten op (het risico bij kinderen is afhankelijk van de sekse van de zieke ouder) (Schumacher & Petronis 2006) en bestaat er discordantie van monozygote tweelingen (41-65%; Cardno & Gottesman 2000). Op dit laatste punt spitst dit artikel zich toe.

ACHTERGROND

Begin twintigste eeuw ontstond aandacht voor genen en genetica in relatie tot somatische ziekten en psychische stoornissen. Bleuler (1917) meende op basis van de epidemiologische gegevens die hem ter beschikking stonden, dat er meerdere genen bij schizofrenie betrokken waren. De rol en de moleculaire samenstelling van het DNA waren overigens nog onbekend. In de decennia daarna volgden onderzoeken naar de erfelijkheid van schizofrenie: adoptie- en tweelingonderzoeken en familieonderzoek. De globale uitkomst van deze onderzoeken luidde: *'schizophrenia runs in families'*.

De ziekte komt (in tegenstelling tot monogenetische aandoeningen) vaak voor en er is sprake van een irreguliere, niet-mendeliaanse wijze van overerving. Epidemiologen vermoeden dat bij het ontstaan van schizofrenie allerlei gen-omgevingsinteracties spelen (Cannon & Clarke 2005), alhoewel de moleculaire mechanismen daarvan nog gedeels onbekend zijn.

Gezien de in de inleiding genoemde epidemiologische kenmerken en patronen is de vraag die in dit artikel centraal staat: welk wetenschappelijk model van de determinanten van schizofrenie kan zoveel als mogelijk van deze epidemiologische bevindingen voorspellen en/of verklaren? Een hypothetische verklaring voor de discordantie (identieke DNA-divergentie in klinisch fenotype) wordt hier gehanteerd als de lakmoesproef voor de waarde van zo'n model (het bestaan van discordantie betekent overigens niet dat het kind zonder schizofrenie geen andere aandoening heeft).

De aandacht is gericht op de volgende vier modellen: het gangbare psychiatrisch-genetisch model, waarin erfelijk gelijk staat aan genetisch en voor de omgeving slechts een modulerende rol is weggelegd (Blair e.a. 2005); het evolutionair-genetisch model van Keller & Miller (2006), waarin sprake is van een balans tussen heel veel mutaties en de selectie die daarop wordt uitgeoefend; en twee varianten van een epigenetisch model waarin de aandacht is gericht op moleculaire modificaties rondom het DNA en het genoom: het model van Schumacher & Petronis (2006), gericht op het optreden van epimutaties, en het model van Bjornsson e.a. (2004), waarin het gaat om de rol van specifieke genen bij het ontstaan van epimutaties.

Niet al deze modellen zijn specifiek voor schizofrenie ontwikkeld. Wel zijn ze bedoeld voor onderzoek naar de determinanten van psychopathologie of andere complexe ziekten. In de opvatting van de auteur is het zinvol om uit te zoeken of er, nog voordat de wetenschappelijke test heeft plaatsgevonden, empirische steun is voor een (nieuw) hypothetisch model en in hoeverre modellen in dat opzicht van elkaar verschillen. Mo-

dellen die ‘nergens’ op gebaseerd zijn, zijn het niet waard getest te worden. Modellen die aansluiten bij zoveel mogelijk achtergrondkennis én relevante en testbare voorspellingen doen, zijn dat juist wel.

GENETISCHE MODELLEN

Psychiatrisch-genetisch model Na de ontdekking van de moleculaire structuur van het DNA, de ontdekking van de *gene action* en de decodering van het humaan genoom, ontstond het model dat schizofrenie werd veroorzaakt door afwijkingen in het coderend of regulerend deel van één of meer genen. Afwijkende genproducten zouden afwijkende biologische processen tot gevolg hebben. Er ontstond een zoektocht naar genen die schizofrenie zouden veroorzaken of tenminste leidden tot een ‘verhoogde kwetsbaarheid’ daarvoor. De verwachtingen waren vooral hooggespannen na de ontrafeling van het humane genoom (Merikangas & Risch 2003).

Aan het psychiatrisch-genetisch model van schizofrenie zijn onder meer de volgende onderzoeksmethoden verbonden (Pesold e.a. 2004; Sullivan 2005): linkageonderzoeken (in het genoom van familieleden van patiënten zoeken naar genvarianten (*hot spots*) die met de ziekte worden overgedragen), associatieonderzoeken (op basis van linkageonderzoeken zoeken naar polymorfismen in het genoom van patiënten én controlegroepen; dit levert mogelijke kandidaat-genen op), chromosomale onderzoeken (zoeken naar chromosomale afwijkingen die genetische afwijkingen veroorzaken), trinucleotidenherhalingen (zoeken naar ongebruikelijk frequente herhalingen van triplets van nucleotiden in de coderende regio van een gen).

Evolutionair-genetisch model Keller & Miller (2006) zijn recent nagegaan welk evolutionair-genetisch model het beste verklaart waarom psychische stoornissen (waaronder schizofrenie) in tegenstelling tot de monogenetische aandoeningen zo vaak voorkomen. In hun vergelijking

is het *polygenetic-mutation-selection-balance-model* favoriet.

Dit model is gebaseerd op de volgende observaties en hypothesen: bij psychische stoornissen is er de betrokkenheid van heel veel genvarianten of mutaties, die allemaal zeer miniem bijdragen aan een verhoogde kwetsbaarheid. Deze mutaties staan onder selectiedruk vanwege de (reproductieve) nadelen van psychopathologie: genetische mutaties treden veelvuldig op. Kopieerfouten in het DNA doen zich voortdurend voor tussen generaties en binnen een generatie. Wat het laatste betreft: mutaties in eicellen kunnen optreden tijdens de (maximaal) 23 replicaties gedurende de levensloop van vrouwen; bij mannen bedraagt het aantal replicaties van zaadcellen in een periode van 50 jaar zelfs 840.

In verband met hun model doen Keller & Miller de volgende uitspraken: (1) De rol van mutaties bij maladaptieve kenmerken en *late-onset* ziekten (zoals schizofrenie) is belangrijk; (2) De erfelijkheid van psychopathologie kan verband houden met een groot aantal schadelijke genvarianten; deze komen individueel (op een gegeven locus) zeer weinig voor maar ze hebben op populatieniveau (meerdere loci) een aanzienlijk effect; (3) Genetische informatie erodeert voortdurend en onvermijdelijk door genetische kopieerfouten; dat verklaart waarom oude vaders vaker kinderen verwekken met een psychische stoornis; (4) Sterk aan *fitness* gerelateerde gedragskenmerken integreren veel biologische processen en zijn daarom gerelateerd aan zeer veel genen; dat verklaart waarom gedragskenmerken kwetsbaarder zijn voor schadelijke mutaties dan meer basale biologische systemen; (5) Het stroombedmodel illustreert waar het bij de integratie van processen die bij gedrag betrokken zijn om gaat: stroomopwaarts zijn er honderden of wellicht duizenden genen (beekjes) betrokken bij de ontwikkeling van hersencellen; deze vormen neuronale circuits (kleine rivieren) die de endofenotypen bepalen en uiteindelijk (hoofdrivier) manifest worden in het gedrag en/of een stoornis daarin; (6) Naar schatting worden de hersenen van mensen gemiddeld verstoord door

500 (minieme) genetische mutaties; dit geeft een indicatie voor de toenemende kans op genetische verstoring van menselijk gedrag gezien het stroombedmodel; (7) Vanuit evolutionair-genetisch gezichtspunt is het aantal loci dat in potentie polymorf kan zijn veel groter dan het aantal polymorfe genen in een populatie op een gegeven moment.

Keller & Miller baseren op deze uitspraken twee testbare hypothesen: (1) Als aan (verhoogde) kwetsbaarheid gerelateerde genvarianten zeldzaam zijn (wat het geval lijkt), dan moeten het er heel veel zijn, op verschillende loci, om de hoge frequentie van psychische stoornissen én de erfelijkheid daarvan te kunnen verklaren. Dit impliceert dat elk mens waarschijnlijk een minieme hersenafwijking heeft (dit geeft steun aan de continuïteitshypothese (dit is geen afkappunt) van psychopathologie); (2) Als aan kwetsbaarheid gerelateerde genvarianten aanzienlijke effectgroottes hebben, zullen ze uiterst zeldzaam, evolutionair recent en populatiespecifiek zijn (zoals bij monogenetische aandoeningen). Dat impliceert dat als er kandidaat-genen voor een psychische stoornis worden geïdentificeerd met een meer dan gemiddelde (meer dan minieme) effectgrootte, de kans groot is dat deze vondst(en) niet worden gerepliceerd op wereldschaal.

EPIGENETISCHE MODELLEN

In het gangbare genetisch onderzoek is de aandacht nadrukkelijk gericht op DNA en varianten in sequenties. Dit type onderzoek schiet tekort bij de ontrafeling van determinanten en ziektemechanismen van complexe aandoeningen met een niet-mendeliaanse overerving. Diverse onderzoekers pleiten er voor ook aandacht te besteden aan de genexpressie, in het bijzonder de epigenetische mechanismen die daarbij betrokken zijn. Het aantal publicaties over de epigenetische mechanismen in verband met ziekte en/of overerving neemt snel toe (Schumacher & Petronis 2006). Het aantrekkelijke van epigenetische modellen is dat ze een ingang bieden om de onmiskenbare rol van

omgevingsfactoren tot hun recht te laten komen. De huntingtonchorea is een schoolvoorbeeld van een geheel genetisch bepaalde ziekte (één fout in een gen). Aan het andere uiterste van het spectrum staat bijvoorbeeld alcoholisme dat zonder de inname van alcohol (ondanks eventuele genetische kwetsbaarheid) niet optreedt.

De epigenetica richt zich op de veranderingen van de regulatie van functies van het genoom voor zover deze het gevolg zijn van de – al dan niet erfelijke – omkeerbare modificaties van het DNA én van de structuur van het chromatine (bouwstof van de chromosomen). Moleculaire processen die hierbij betrokken zijn, zijn onder meer de methylering van cytosinen in het DNA én de acetylering, methylering en fosforylering van histoon (de belangrijkste proteïne van het chromatine). Deze modificaties zijn van invloed op de wijze waarop en de mate waarin genen tot expressie worden gebracht (waaronder *gene silencing*).

De epigenetische status van een gen en het genoom is dynamisch (metastabiel), in tegenstelling tot de DNA-sequentie, en afhankelijk van de ontwikkeling van het organisme én van invloeden vanuit het (interne en externe) milieu. De signalen zijn van kritiek belang voor de regulatie van diverse functies van het genoom en kunnen in beginsel overgeërfd worden. Door toeval en/of omgevingsinvloeden kunnen (al dan niet schadelijke) epimutaties ontstaan, die zich manifesteren in bijvoorbeeld veranderingen van het patroon van DNA-methylering in het genoom van groepen cellen met als gevolg daarvan verandering in genexpressie.

In beginsel is discordantie bij monozygote tweelingen epigenetisch te verklaren: het treedt op wanneer na een groot aantal celdelingen en door de werking van elementen uit de interne of externe omgeving, of door toevallige, niet causaal te duiden gebeurtenissen, epimutaties ontstaan. Epigenetische misregulatie is in potentie even schadelijk als een gemuteerd gen.

Epigenetisch model van Schumacher & Petronis
Het model van Schumacher & Petronis

(2006) richt zich uitsluitend op de bijdrage van epigenetische signalen aan het ontstaan van (onder meer) schizofrenie. De hoofdlijnen van dit epigenetisch model van psychopathologie zijn als volgt. Ziekte is het resultaat van een keten van afwijkende epigenetische gebeurtenissen. Het begint met epigenetische problemen in kiemcellen waardoor een verhoogd risico op ziekte ontstaat. De kans op ziekte stijgt als de epigenetische misregulatie in de vorm van epimutaties toeneemt (differentiatie van weefsels, toevalsfactoren of interne (bv. hormonale) en externe invloeden (bv. het gebruik van cannabis)). Pas na jaren of decennia wordt in cellen of weefsels een kritische grens bereikt en overschreden waardoor een (schadelijke) disfunctie ontstaat. Door het metastabiele karakter (fluctuaties in de ernst) van de epimutaties is (tijdelijk) herstel en terugval mogelijk. Sommige epimutaties zijn echter overerfbaar. Dat kan verklaren dat zelfs bij de afwezigheid van schadelijke genen toch sprake is van een erfelijk patroon waarin de ziekte voorkomt.

Geïntegreerd model van Bjornsson e.a. Het model van Bjornsson e.a. (2004) combineert epigenetische signalen met typen genen die al dan niet betrokken zijn bij epigenetische mechanismen. Hun CDGE-model (*Common Disease genetic epidemiology in the context of both Genetic and Epigenetic variation*) richt zich op de interacties tussen genetische en epigenetische factoren die cruciaal zijn voor de zoektocht naar mechanismen van complexe ziekten (zoals schizofrenie). Een geïntegreerd model kan volgens hen beter het verloop en het erfelijke patroon van complexe aandoeningen verklaren.

Bjornsson e.a. onderscheiden drie typen genetische factoren: (1) genen met effect op ziekte onafhankelijk van epigenetische variatie; (2) genen met effect op ziekte afhankelijk van epigenetische variatie (leeftijd/omgeving); (3) genen die van invloed zijn op epigenetische variatie. Ziekten waarbij het eerste type genen betrokken is, voorspellen een vroege aanvangsleeftijd. Wanneer het tweede type genen bij de ziekte betrokken is, voorspelt dat

een late aanvangsleeftijd. Deze auteurs stellen dat de *age of onset* een geschikte indicator is voor de genotype/epigenotype-complexiteit van de ziekte.

BESPREKING EN BEOORDELING CLAIMS

Beoordeling psychiatrisch-genetisch model Wat zijn de resultaten van het psychiatrisch-genetisch onderzoek in zijn algemeenheid? Uit overzichten van Kendler (2005, 2006) blijkt dat er vooralsnog heel zwakke associaties tussen individuele genen (risicofactoren) en psychiatrische stoornissen zijn gevonden. De 'kandidaat-genen' hebben doorgaans heel kleine effectgroottes. Het valt niet uit te sluiten dat sommige effecten door toeval zijn bepaald. In ieder geval is *GeneTalk* ('X is een gen voor Y') in de psychiatrie onverantwoord. Men kan hoogstens stellen dat er veel genen zijn die (tezamen) predisponeren voor diverse stoornissen. De geïdentificeerde genen zijn dus specifiek: ze verklaren vaak niet de stoornissen zelf, hoogstens beïnvloeden ze fundamenteel biologische processen of basale mentale functies. Dit heeft ertoe geleid dat de aandacht is verschoven van associaties tussen genen met een klinisch fenotype naar diverse subsystemen, de zogenaamde endofenotypen (Cannon & Keller 2006). Het belang hiervan is dat het onderzoekers beter in staat stelt patiënten te vergelijken met gezonde familieleden, ervan uitgaande dat bepaalde endofenotypen ook bij hen voorkomen.

Het is een inschattingkwesitie of de resultaten van het onderzoek naar de genetische determinatie van schizofrenie wel of niet teleurstellend zijn en of er 'doorbraken' hebben plaatsgevonden. Wat schizofrenie betreft is uit linkageonderzoeken geen locus geïdentificeerd met een opmerkelijke effectgrootte. Uit associatieonderzoeken zijn weliswaar enkele 'potentiële associaties' naar voren gekomen, maar met teleurstellende replicaties. Uit chromosomale onderzoeken en onderzoeken naar trinucleotide repeats zijn slechts 'aanwijzingen' voortgekomen die nog nader onderzoek vergen (Pesold e.a. 2004). Inmiddels circuleert een indrukwekkende lijst kandidaat-genen (zie de

OMIM-database, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>) die afzonderlijk slechts op beperkte, tegenstrijdige, vaak nog onvoldoende gerepliceerde steun kunnen rekenen.

Onder de (al dan niet gerepliceerde) associaties tussen schizofrenie en een reeks genen zijn er een aantal die betrokken zijn bij de ontwikkeling, de neuroplasticiteit, de neurotransmissie van glutamaat (in het bijzonder de NMDA-receptor (N-methyl-d-aspartaat)) en GABA (gamma-aminoboterzuur) evenals andere onderdelen van het centraal zenuwstelsel. Verschillende onderzoekers hebben erop gewezen dat enkele van die genen (in interactie met elkaar) van invloed zijn op de werking van het glutamaterge systeem. Vooral het gen *Neuregulin 1* springt eruit, omdat het meerdere keren is gerepliceerd én omdat de functie ervan nauw aansluit bij wat onderzoekers in hersenonderzoek hebben vastgesteld, namelijk een hypofunctie van de NMDA-receptoren in de prefrontale cortex en de hippocampus (Du Bois & Huang 2006).

De vraag is of deze tussenstand het maximaal haalbare is, of het begin van een achteraf bezien 'succesvolle' jacht. In ieder geval is consensus ontstaan dat associaties beter gezocht kunnen worden met betrekking tot – in neurobiologische zin beter te definiëren en te bestuderen – endofenotypen. Sommige genetici hopen dat bij een succesvolle reductie tot endofenotypen een een-op-eenassociatie tot de mogelijkheden behoort. In die gedachte is schizofrenie een complex samenstel van een aantal monogenetische aandoeningen. Empirische steun hiervoor is er nog niet. Deze gedachte maakt wel expliciet dat de rol van de omgeving in het psychiatrisch-genetisch model vrij abstract blijft. Omgevingsfactoren worden verantwoordelijk gehouden voor de discordantie bij monozygote tweelingen, maar hoe omgeving en genen daadwerkelijk met elkaar 'interacteren' blijft in het vage.

We kunnen concluderen dat het gangbare genetisch model vooralsnog weinig tot geen empirische vondsten van formaat heeft opgeleverd en voor zover er vondsten zijn, zijn die niet specifiek

voor schizofrenie. Het aan dit model verbonden onderzoek heeft nauwelijks hypothesen voortgebracht die bijdragen aan een modelmatige (mechanistische) verklaring voor de concrete epidemiologische kenmerken en patronen van schizofrenie. De dynamiek die in de epidemiologische patronen zit, en in het bijzonder de correlaties met omgevingsinvloeden, is lastig te verklaren vanuit een model waarin genen de 'hegemonie' voeren over het (endo)fenotypische resultaat. Aandacht voor mechanismen (biologische 'pathways') is er in deze onderzoeksbenadering pas wanneer er voldoende steun is voor een kandidaat-gen.

In het bijzonder faalt het genetisch model voor de lakmoesproef: hoe valt te verklaren dat van twee mensen met identiek DNA de ene wel en de ander niet de ziekte schizofrenie krijgt? Als men in zo'n geval wijst op 'de omgeving' lijkt het van belang deze variabele op te nemen in het model en op zoek te gaan naar de wijze waarop invloeden uit de omgeving van invloed zijn op de genexpressie. Genetici zullen zo redeneren dat de ruwweg vijftig procent concordantie bij monozygote tweelingen als er sprake is van schizofrenie, het 'onomstotelijk bewijs' voor de sterk genetische determinatie van deze stoornis levert. Critici kunnen echter met hetzelfde recht stellen dat deze discordantie op het tegendeel van genetische determinatie wijst. In ieder geval stelt de discordantie genetici voor een raadsel dat ze niet met 'genetische middelen' kunnen oplossen. Ten slotte, als men 'omgevingsfactoren' hiervoor verantwoordelijk maakt, zou de determinatie van schizofrenie 'dus' net zo goed een (sociaal-)environmentalistische kunnen zijn – het omgekeerde van wat genetici beogen en betogen.

Vanzelfsprekend is er in deze benadering 'per definitie' geen aandacht voor eventuele epigenetische mechanismen. Verder heeft deze benadering weinig resultaten laten zien die relevant zijn voor een systeembiologische benadering van schizofrenie. De bijdrage aan een ontwikkelings- en evolutionair-biologische benadering van schizofrenie is zelfs bijna nihil.

Wat staat onderzoekers nu te doen? Eerder is

al gewezen op de mogelijkheid het klinisch fenotype te reduceren tot enkele endofenotypen om de resultaten daarvan op later moment samen te voegen tot een model voor het ontstaan van schizofrenie. Eventueel kunnen diermodellen hierbij behulpzaam zijn. Men kan gebruikmaken van meer geavanceerde technieken, of nog veel grotere steekproeven houden om eerdere bevindingen te repliceren. Men kan ook een nihilistische houding aannemen tegenover de rol van genen. Daartegenover staat de mogelijkheid een beter model te ontwikkelen.

Beoordeling model van Keller & Miller Dit model is complexer dan het gangbare psychiatrisch-genetisch model door de evolutionaire dimensie en de hypothesen over hoe en wanneer mutaties van invloed kunnen zijn op het ontstaan van psychopathologie waaronder schizofrenie. We kunnen concluderen dat dit model interessante hypothesen bevat die een verklaring kunnen bieden voor diverse epidemiologische kenmerken en patronen van schizofrenie. Een aantal van de hypothesen die aan dit model verbonden zijn, kan aanspraak maken op empirische steun. Belangwekkend is de stelling van Keller & Miller dat de hoge prevalentie van psychische stoornissen in plaats van op een beperkt aantal genvarianten, wijst op een zeer groot aantal genvarianten, die allemaal een heel klein beetje aan psychische stoornissen bijdragen. De stelling dat slechts een beperkt aantal genen bij de ziekte betrokken zou zijn, valt niet in overeenstemming te brengen met inzichten uit de evolutionaire biologie over de negatieve selectie van fenotypen met geringere fitness.

Helaas nemen ook Keller & Miller geen kennis van epigenetische mechanismen en is hun aandacht voor omgevingsinvloeden (met uitsluiting van natuurlijke en seksuele selectie) te verwaarlozen. Het stroombedmodel is een systeembiologische benadering die ook een ontwikkelingsbiologische dimensie kent. Het model voorspelt dat eventuele genetische determinanten, via samenvloeiingen van basale processen,

soms pas na decennia kunnen leiden tot een psychische stoornis. Omdat via verschillende 'routes' hetzelfde klinisch fenotype kan ontstaan, is het bovendien niet zinvol te zoeken naar een unieke verzameling van genen die predisponeert voor de ziekte. Het sterkste punt van dit model is dat het aandacht geeft aan evolutionair-biologische processen. Het kan daardoor beter aspecten van het epidemiologisch beeld van schizofrenie voorspellen. Toch slaagt ook dit evolutionair-genetisch model niet voor de lakmoesproef (voor andere dan genetische determinanten ruimen deze auteurs geen plaats in).

Beoordeling model van Schumacher & Petronis Dit model biedt aanknopingspunten voor een betere mechanistische verklaring voor de discordantie bij monozygote tweelingen. In theorie slaagt dit model voor de lakmoesproef, al is er nog een lange weg te gaan om de veronderstelde epigenetische mutaties te achterhalen. Het model maakt verder inzichtelijk hoe epigenetische effecten van bijvoorbeeld hormonen (oestrogenen) van invloed kunnen zijn op de aanvangsleeftijd en sekseverschillen. In beginsel kan ook de invloed van de sekse van de parent of origin op het risico van het kind epigenetisch verklaard worden. Door *genetic imprinting* kan worden bepaald of genen van vader of van moeder actief zijn. Tot slot kan het (onvoorspelbare) patroon van overerving bij schizofrenie een epigenetische achtergrond hebben. Zo zijn er families waarin slechts sporadisch gevallen van schizofrenie optreden versus families waarin deze ziekte frequent voorkomt en er zelfs sprake is van genetische anticipatie: een toenemende ernst in combinatie met afname van de aanvangsleeftijd.

Het epigenetisch model is nog maar een belofte. Het bewijs voor het bestaan of ontstaan en de effecten van de epigenetische mechanismen is grotendeels ontleend aan de somatische geneeskunde zoals het kankeronderzoek (Feinberg 2004). Het is echter aannemelijk dat in de toekomst epigenetica belangrijker gaat worden, ook voor het onderzoek naar de ziektemechanismen van psychische stoor-

nissen. Het kan bijdragen aan kennis over de achtergronden van foetale programmering (Seckl 2004). Dit is belangrijk voor het schizofrenieonderzoek omdat pre- en perinatale gebeurtenissen (stress, ondervoeding van de moeder) gecorreleerd zijn aan latere gezondheidsklachten.

We kunnen concluderen dat dit epigenetisch model van het ontstaan en het verloop van schizofrenie aansluit bij de beschikbare epidemiologische kennis over schizofrenie. In potentie is het in staat discordantie bij monozygote tweelingen te verklaren. Het draagt bij aan de ontwikkeling van inzichten die relevant zijn voor een systeem- én ontwikkelingsbiologische benadering. Het is ook relevant voor de evolutionaire biologie, maar deze verbinding hebben de auteurs niet gelegd. Toch is de empirische onderbouwing van het model nog een belofte.

Beoordeling model van Bjornsson e.a. Dit gemengde epigenetisch model is van belang om de discussie tussen aanhangers van een puur genetische of puur epigenetische benadering op gang te helpen en gezamenlijke onderzoekspanningen te plannen. Het is aannemelijk dat wanneer epigenetische signalen van invloed zijn op het ontstaan van ziekte, ook een verhoogde genetische kwetsbaarheid van belang is. Zo beschouwd integreert dit model de gangbare genetische werkwijze met de moderne visies over epigenetica.

Bjornsson e.a. stellen dat door alle genen op identieke wijze te onderzoeken er kansen worden gemist om genen van het tweede type te vinden. De 'traditionele' zoektocht naar 'genen voor X' heeft zich (impliciet) gericht op genen die onafhankelijk van het epigenotype werken. Mede daardoor laten replicaties teleurstellende resultaten zien. De inclusie van epigenotypen in zulke analyses kan bijdragen aan een betere verklaring of voorspelling van de effecten van leeftijd en omgeving.

CONCLUSIE

Samenvattend kunnen we (met Kendler) stellen dat het niet waarschijnlijk is dat 'de genen voor schizofrenie' zullen worden gevonden. Het is verder (volgens Keller en Miller) voorstelbaar dat als er een genetische determinatie wordt ontdekt, het gaat om heel veel genen met afzonderlijk minieme effecten. Verder kunnen we (met Bjornsson e.a.) hypothetiseren dat het in dat cluster genen vooral ook gaat om genen die afhankelijk zijn van epigenetische variatie (leeftijd, omgeving) en/of die op epigenetische variatie effect hebben. Het is zelfs (volgens Schumacher en Petronis) voorstelbaar dat al die clusters genen ten opzichte van epigenetische factoren van ondergeschikt belang zijn voor het ontstaan van schizofrenie. Dat zou inhouden dat patronen van erfelijkheid behalve op een genetische achtergrond, óók kunnen wijzen op een epigenetische determinatie van schizofrenie.

Alhoewel het psychiatrisch-genetisch model het heersende paradigma is, is het goed reële alternatieven onder ogen te zien. Mogelijk is het ontstaan van schizofrenie (mede) het gevolg van verstoringen in de epigenetische systemen die de genexpressie reguleren. Mogelijk wordt ook het verloop van de ziekte epigenetisch gecontroleerd. In het geval er sprake is van erfelijke overdracht kan het bovendien zo zijn dat de ziekte epigenetisch in plaats van genetisch wordt overgedragen. Het directe empirische bewijs hiervoor is nog heel mager, maar uit aanpalende disciplines (in het bijzonder het kankeronderzoek) en experimenteel dieronderzoek zijn er voorbeelden om dit alternatief serieus te nemen. Daarom is het zinvol de discussie te voeren over de vraag of er in het schizofrenieonderzoek niet meer aandacht moet komen voor het ontwikkelen en testen van epigenetische modellen. Een probleem is wel dat door methodologische obstakels en de complexiteit van de hersenen snelle epigenetische 'doorbraken' niet te verwachten zijn.

Wat zouden de uitgangspunten van een meer omvattend model moeten zijn? Allereerst moeten we klassieke denkbeelden over wat een gen is en

doet laten varen. Kendler (2006) stelt terecht dat genen geen 'discrete eenheden' zijn waarmee eenvoudige statistiek bedreven kan worden. Het zijn 'dynamische onderdelen' van biologische systemen met een 'immense complexiteit'. Meer in het algemeen geldt dat het concept 'gen = coderend DNA' steeds vager wordt (Pearson 2006) terwijl RNA's een steeds prominentere plaats krijgen bij alternatieve RNA-splicing en translatie, maar ook als intergenerationale drager van informatie.

Tot slot, aan welke eisen zou zo'n model moeten voldoen? Enkele suggesties: het steunt op zoveel mogelijk beschikbare wetenschappelijke achtergrondkennis, is gebaseerd op inzichten die een modelmatige verklaring kunnen bieden voor alle epidemiologische kenmerken en patronen, integreert onderzoek naar genotypen én epigenotypen en epigenetische mechanismen, synthetiseert een systeem-, ontwikkelings-, én evolutionair-biologische benadering en tot slot: het slaagt met lof voor de lakmoesproef (discordantie tussen monozygote tweelingen).

LITERATUUR

- Andreasen, N.C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's 'fragmented phrene' as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56, 781-787.
- Bakker, J.M., & de Haan, L. (2001). Neurobiologische hypothesen over de pathogenese van schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 21-29.
- Bjornsson, H.T., Fallin, M.D., & Feinberg, A.P. (2004). An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. *Trends in Genetics*, 20, 350-358.
- Blair, I.P., Mitchell, P.B., & Schofield, P.R. (2005). Techniques for the identification of genes involved in psychiatric disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 542-549.
- Bleuler, E. (1917). Mendelismus bei Psychosen, speziell bei Schizophrenie. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 1, 19-40.
- Blom, J.D. (2003). Deconstructing schizophrenia. An analysis of the epistemic and nonepistemic values that govern the biomedical schizophrenia concept. Amsterdam/Meppel: Boom.
- Boyle, M. (2002). *Schizophrenia. A scientific delusion?* Londen: Routledge.
- Cannon, M., & Clarke, M.C. (2005). Risk for schizophrenia--broadening the concepts, pushing back the boundaries. *Schizophrenia Research*, 79, 5-13.
- Cannon, T.D., & Keller, M.C. (2006). Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2, 267-290.
- 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.
- Du Bois, T.M. & Huang, X.F. (2006). Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 2 oktober [voorafgaande e-publicatie].
- Feinberg, A.P. (2004). The epigenetics of cancer etiology. *Seminars in Cancer Biology*, 14, 427-432.
- Howard, R., Rabins, P.V., Seeman, M.V., e.a. (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 172-178.
- Keller, M.C., & Miller, G. (2006). Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *The Behavioral and Brain Sciences*, 29, 385-404.
- Kendler, K.S. (2005). 'A gene for...': the nature of gene action in psychiatric disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1243-1252.
- Kendler, K.S. (2006). Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1138-1146.
- McGrath, J.J. (2007). The surprisingly rich contours of schizophrenia epidemiology. *Archives of General Psychiatry*, 64, 14-16.
- Merikangas, K.R., & Risch, N. (2003). Will the genomics revolution revolutionize psychiatry? *The American Journal of Psychiatry*, 160, 625-635.
- Os, J. van, Hanssen, M., Bijl, R.V., e.a. (2000). Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophrenia Research*, 45, 11-20.
- Pearson, H. (2006). Genetics: what is a gene? *Nature*, 441, 398-401.
- Pesold, C., Roberts, R.C., & Kirkpatrick, B. (2004). In J. Panksepp (Red.), *Textbook of biological psychiatry* (pp. 267-297). Hoboken, New Jersey: Wiley-Liss.
- Saha, S., Chant, D.C., Welham, J.L., e.a. (2006). The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114, 36-39.
- Schumacher, A., & Petronis, A. (2006). Epigenetics of complex diseases:

from general theory to laboratory experiments. *Current topics in Microbiology and Immunology*, 310, 81-115.

Seckl, J.R. (2004). Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *European Journal of Endocrinology*, 151(Suppl. 3), U49-62.

Sullivan, P.F. (2005). The genetics of schizophrenia. *PLOS Medicine*, 2, e212.

AUTEUR

J.C. VAN DER STEL is sociaal-wetenschapper en werkzaam als senior-onderzoeker bij De Geestgronden te Bennebroek.

E-mail: j.vd.stel@geestgronden.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-5-2007.

SUMMARY

In genes we trust versus beyond the gene. About schizophrenia – J.C. van der Stel – The determinants and disease mechanisms of schizophrenia are largely unknown. This article discusses two genetic and two epigenetic models and examines to what extent they are capable of predicting epidemiological patterns, providing insight into the determinants and disease mechanisms, and to what extent they are based on empirical findings. The proposed litmus test is whether they are able to provide an explanation for discordance in monozygotic twins. The main lines of a synthetic model are presented on the basis of the assessments.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)11, 813-822]

KEYWORDS epigenetics, genetics, schizophrenia