

## Genetika shizofrenije Genetics of schizophrenia

Blanka Kores Plesničar\*, Ingrid Velikonja\*\*

Ključne besede  
shizofrenija – genetika  
rodovnik

Key words  
schizophrenia – genetics  
pedigree

**Izvleček.** Avtorici najprej kratko predstavita shizofrenske motnje po veljavnih mednarodnih klasifikacijskih merilih, njihovo epidemiologijo in izvor. Opisane so raziskave rodovnikov velikih družin, dvojčkov in posvojencev, ki potrjujejo pomembno vlogo genetskega dejavnika pri razvoju shizofrenije. Omenjeni so različni načini njenega genetskega prenosa, hipoteze o lokalizaciji lokusa za shizofrenijo kot tudi pomen in vloga negenetskih dejavnikov. Pri odkrivanju dominantnega gena za shizofrenijo v zadnjem času največ obetajo proučevanja sumljivih lokusov na kromosomu 6, čeprav se vse bolj uveljavlja prepričanje o poligenem (nekaj genov z zmernim vplivom) oziroma oligogenem (več genov z manjšim vplivom) načinu dedovanja, seveda ob upoštevanju raznovrstnih dejavnikov okolja. Sodobne genetske metode bodo v prihodnosti nedvomno omogočile boljše poznavanje in razumevanje nastanka, prenosa in razvoja shizofrenije.

**Abstract.** The authors give a brief description of schizophrenia based on the established international criteria, and discuss its epidemiology and aetiology. They present family, twin and adoption studies which have reinforced the role of genetic factors in the aetiology of schizophrenia. Next they discuss various inheritance patterns, the hypothesis of the site of a single gene locus for schizophrenia and role of non-genetics factors. Recent studies aimed at detecting and localizing the dominant gene linked to schizophrenia on a locus of chromosome 6 seem most promising, yet evidence is accumulating that the mode of inheritance is either polygenic (caused by many genes exerting slight effects), or oligogenic (caused by a few genes exerting moderate effects), with an important role being played by environmental factors. Modern genetic methods will certainly improve our understanding of the aetiology and development of schizophrenia in the foreseeable future.

### Uvod

#### Opredelelitev shizofrenije

Deseta revizija Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB – 10) Svetovne zdravstvene organizacije opredeljuje shizofrenijo kot motnjo oziroma kot splet značilnih motenj mišljenja, zaznavanja ter čustvovanja in ne kot bolezen (1). Značilni simptomi in znaki morajo biti prisotni vsaj mesec dni in jih ne moremo pripisati niti afektivnim motnjam niti »organskim« vzrokom. Merila po DSM IV (okr. angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*), ki ga je izdala Ameriška psihiatrična zveza, za razliko od MKB – 10 (Mednarodna klasifikacija bolezni – 10) zahtevajo tudi prisotnost socialnih ali poklicnih motenj (2).

Po MKB – 10 so shizofrenske motnje razvrščene v šest osnovnih podskupin: paranoidno, katatonsko, nediferencirano, rezidualno in enostavno shizofrenijo ter psihozofrensko

\*As. mag. Blanka Kores Plesničar, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1260 Ljubljana Polje.  
\*\*Ingrid Velikonja, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1260 Ljubljana Polje.

depresijo. Značilni simptomi in znaki, ki nastopajo pri omenjeni vrsti duševnih motenj, so vsebinske in formalne motnje mišljenja, motnje zaznavanja in čustvovanja, motnje volje in hotenja, motnje motorike, kognitivni primanjkljaji ter neuvidevnost oziroma zmanjšan uvid bolnika v svoje psihično stanje (3). Shizofrenija je torej heterogena motnja s specifično in hkrati heterogeno klinično sliko.

### **Epidemiologija**

Shizofrenija ni enakomerno porazdeljena med populacijo. Ocenjevanje in izračunavanje pojavnosti in obolevnosti za shizofrenijo je v določeni populaciji odvisno od prepoznavne vseh možnih prizadetih oseb ali vsaj večine izmed njih in od razpoložljivih diagnostičnih sistemov za oceno pravih primerov glede na vzpostavljeni klinični koncept (4). Občutljive metode iskanja primerov morajo izključiti lažno negativne ali manjkajoče primere, specifične bolezenske kategorije pa lažno pozitivne diagnoze. Pogostost shizofrenije med splošno populacijo znaša 1 % in naraste na 12 % pri otrocih enega shizofrenega starša, 40 % pri otrocih dveh shizofrenih staršev ter do 47 % pri enojajčnih dvojčkih (3).

### **Izvor shizofrenije**

Nastanek in potek shizofrenije poskušajo razložiti številne biološke teorije. Raziskave o vrsti bioloških dejavnikov (4), ki vplivajo na njen razvoj, vključujejo različna spoznanja in hipoteze:

- strukturalne možganske spremembe. Nove raziskovalne in preiskovalne radiološke tehnike ter posmrtno možganske študije prikazujejo različne možganske spremembe pri shizofreniji. Te spremembe so subtilne in niso primerljive z drugimi degenerativnimi možganskimi obolenji (niso progresivne in so pridobljene zgodaj v otroštvu) (5–8). Lahko so difuzne, kot je povečanje lateralnih ventriklov in tretjega ventrikla ali pa kot generalizirano zmanjšanje možganskega kortikalnega volumna ter povečanje volumna sulkusov pri nekaterih bolnikih (9, 10). Regionalne spremembe lahko zajamejo predvsem levi temporalni lobus, limbična področja (hipokampus, parahipokampalni girus, amigdalna telesca) ter bazalne ganglije (11, 12). Kljub temu ni dokazov za specifičen in homogen patoanatomski substrat, ki bi bil značilen za bolnike z diagnozo shizofrenije in bi predstavljal določen označevalec bolezenske občutljivosti;
- funkcionalne spremembe. Lahko so združene s simptomi ali pa z nevropsihološko aktivacijo. Funkcionalne spremembe so prisotne v kortikalnih področjih (predvsem v frontalnih in temporalnih), ki zajemajo integracijo senzornih informacij in regulacijo psihičnih aktivnosti (11);
- nevrorazvojne spremembe. Sodobne radiološke študije potrjujejo nevrorazvojno hipotezo, saj lahko prikažejo morfološke spremembe v času diagnoze, ki korelirajo s premorbidnim funkcioniranjem. Citoarhitekturne anomalije, ki so jih našli po smrti v možganih shizofrenih bolnikov, potrjujejo nevrorazvojno hipotezo. Najpomembnejši element te hipoteze je motnja laminarne organizacije enterorinalnega korteksa (nezmožnost nevronske migracije). To lahko vodi v motene povezave med enterorinalnim korteksom in hipokampusom (4). Študij citoarhitekturnih in morda tudi molekularnih dokazov o slabšem razvoju možgan bo v prihodnosti morda ojačal hipotezo motenega nevronskega razvoja;

- spremembe v nevronalnem metabolizmu. Različne študije z magnetno resonančno spektroskopijo so prikazale spremembe v metabolizmu fosfolipidov pri bolnikih s shizofrenijo, kar bi naj bilo povezano z zmanjšano sintezo in povečano razgradnjo nevronalnih membran, prav tako pa tudi spremembe N-acetil aspartata, ki je označevalec nevronalne integritete. Spremembe so bile predvsem v frontalnem in limbičnem lobusu (13);
- spremembe na področju nevrottransmiterjev. Dopaminska hipoteza shizofrenije, ki je najstarejša, izhaja iz predpostavke, da je funkcionalna hiperaktivnost možganskega dopaminskega sistema delno odgovorna za razvoj simptomov shizofrenije. Do sedaj je opredeljenih pet različnih vrst dopaminskih receptorjev (D1–D5), od katerih sta v ospredju receptorja D4 in D5, ki se v glavnem nahajata v limbičnem sistemu in imata farmakološko afiniteto (12). Zaradi podatkov iz kliničnih študij novih antipsihotikov, ki so farmakološko aktivni tudi v serotoninem sistemu, predvsem v receptorjih 5HT<sub>2</sub>, se je pozornost usmerila k teoriji o vključitvi tega sistema v aktivno vlogo v shizofreniji (14). Spremembe v serotoninem metabolizmu prefrontalnega korteksa povzročajo pri shizofrenih bolnikih moteno subkortikalno inhibicijo v možganski skorji, to pa vodi v povečanje dopaminskih funkcij (15). V zadnjem času so v ospredju proučevanja ekscitatorne aminokisliline, kot sta glutamat in aspartat ter z njimi povezani receptorji, predvsem NMDA receptorji (receptorji N-metil-D aspartatne kisline) (4). Novejše nevrokemične hipoteze so zajele tudi gamaaminomasleno kislino in njen pomen v shizofreniji (4);
- vpliv in vloga genetskih dejavnikov oziroma odkrivanje gena za shizofrenijo.

### Vloga genetskih dejavnikov v razvoju shizofrenije

Z gotovostjo lahko trdimo, da ima genetski dejavnik pomembno vlogo pri razvoju shizofrenije. Nedvomno je dokazan pojav te motnje v posameznih družinah. Rudin je leta 1916 prvič opozoril na dejstvo, da se *dementia praecox* pogosteje pojavlja znotraj posameznih družin (16). Še vedno pa ostaja odprto vprašanje vpliva negenetskih dejavnikov. V študiji Hovatte in sodelavcev iz leta 1997 so na Finskem primerjali stopnjo življenjske prevalen-ce med splošno populacijo in izolirano severovzhodno finsko populacijo (17). V prvi skupini je bila življenjska prevalenca 1,21 %, v drugi pa 2,21 %. V izolirani populaciji je bilo pomembno večje število družin z najmanj dvema obolelima članoma (24,8 % proti 9,2 %) (17).

Genetski prenos shizofrenije potrjujejo rezultati številnih raziskav rodovnikov velikih družin ter raziskave dvojčkov in posvojencev. Z uporabo sodobnih diagnostičnih meril so ugotavljali, da obolevnost med monozigotnimi dvojčki dosega tudi 80 %. Ta, manj kot 100 % konkordanca za monozigotne dvojčke, opazovana v praktično vsaki epidemiološki študiji, kaže na vlogo negenetskih dejavnikov v etiologiji shizofrenije. Mnoge raziskave ne upoštevajo pomena specifičnega mikrookolja in obporodnih poškodb, ki so dokazano številnejše pri monozigotnih dvojčkih. Ne gre pa prezreti dejstva, ki govori proti njihovim trditvam, da potomci obolelega in zdravega monozigotnega dvojčka enako obolevajo za shizofrenijo, kar ne velja za dizigotne dvojčke.

Na osnovi številnih raziskav bi razvoj shizofrenije težko pripisali izključno negenetskim dejavnikom. Po drugi strani pa nepričakovana odsotnost motnje pri osebah z genetsko

nagnjenostjo ne izključuje obstoja genotipa za shizofrenijo, ki v posameznih primerih ni izražen oziroma ostane prikrit.

Drugi pomemben dokaz vpliva dednih dejavnikov na razvoj shizofrenije so tudi raziskave posvojencev. Obsežna finska raziskava Tienarija je dokazala večjo pojavnost shizofrenije med posvojenci shizofrenih staršev (9,4 %) kot med posvojenci staršev, ki so bili zdravi (18). Proti pričakovanjem pa je ta raziskava opozorila na večjo obolevnost otrok z genetsko nagnjenostjo za shizofrenijo, ki so jih vzgajali starši z različnimi psihičnimi motnjami.

### Načini genetskega prenosa in lokalizacije genov za shizofrenijo

Načini genetskega prenosa shizofrenije so kompleksni in zanje ne veljajo klasični zakoni dedovanja po Mendlu. Še vedno ni jasno, ali igra v njenem razvoju odločilno vlogo en sam gen ali pa je motnja posledica skupnega delovanja več različnih genov. Pri raziskovanju genetskega prenosa shizofrenije moramo upoštevati različno ekspresijo in nepopolno penetranco genov, ne smemo pa zanemariti tudi vpliva dejavnikov okolja.

Model enega gena (angl. *single gene model*) predpostavlja, da je vzrok shizofrenije en sam dominanten gen. Model več praznih dejavnikov (angl. *multifactorial threshold model*) predstavlja tezo, da prispeva k razvoju shizofrenije več genov z manjšim vplivom, pri čemer ima negenetski dejavnik pomembno vlogo. Temu modelu je namenjena največja podpora raziskovalcev. Mešani model (angl. *mixed model*) pa prikazuje vpliv genov z manjšim učinkom na ekspresijo gena, ki je odgovoren za razvoj shizofrenije.

Dve glavni strategiji za ugotavljanje lokalizacije občutljivih genov za shizofrenijo z DNA označevalci ali markerji (ki so zamenjali klasične označevalce in predstavljajo specifična nukleotidna zaporedja v človeškem genomu, dobljena s pomočjo restrikcijskih endonukleaz) sta analiza povezav (analiza *linkage*) in asociacijske študije. Ob tem je potrebno razumeti pojem rekombinacije. Rekombinacija poteka med mejozo s križanjem med homolognimi kromosomi. Če sta dva genska lokusa na različnih kromosomih, je verjetnost, da se bosta dedovala skupaj, 0,5. Povezava (angl. *linkage*) pa je opazovana med dvema lokusoma, kadar sta na istem kromosomu tako blizu skupaj, da se med mejozo ne rekombinirata in se dedujeta skupaj. Izvedba študij z analizo povezav je težka, saj zahteva študij multiplo prizadetih rodovnikov, ki jih je težko zbrati. Je pa izrazito učinkovita tehnika za opredeljevanje lokacije genov z velikim učinkom in enojnih DNA označevalcev. Rezultati analize povezav v shizofreniji predpostavljajo, da geni z velikim učinkom obstajajo vsaj v nekaterih družinah; kljub temu pa ni možno z zanesljivostjo opredeliti, ali prispevajo k razvoju shizofrenije v teh družinah. Za izvedbo analize povezav moramo poznati tudi vrednosti penetrance in frekvence bolezenskega gena, ter natančno opredelitev števila zadovoljivo velikih rodovnikov, ki so potrebni za prikaz povezave, to pa je običajno največji problem. Omejujoči dejavnik je tudi odsotnost enojnega lokusa z zelo velikim učinkom, ki nastopa s pomembno penetranco (19). Kljub vsem težavam se raziskave v opredelitvi občutljivih genov za shizofrenijo nadaljujejo. Potrebno je ugotoviti, ali so v velikih družinah s shizofrenijo prisotni glavni geni, za to pa je potrebno sistematično presejevanje celotnega genoma v velikem vzorcu multiplo prizadetih družin (20). Analize

povezav zagotavljajo bolj neposreden pristop k raziskovanju tistega, kar se deduje in kar lahko generira občutljivost za shizofrenijo (en gen, manjše število genov ali več genov) (21).

Asociacijske študije primerjajo frekvence označenih alelov v skupini prizadetih posameznikov in v vzorcu kontrol iz splošne populacije brez bolezni. Statistično pomembne razlike lahko pokažejo bodisi zelo tesne povezave, ki vodijo v moteno ravnovesje povezav med alelnim markerjem in bolezensko mutacijo bodisi prikažejo alelni marker, ki sam predstavlja občutljivost za bolezen (20). Moteno ravnovesje povezav je fenomen, ko sta dva lokusa na kromosomu tako blizu skupaj, da se skozi številne generacije ne ločita z rekombinacijo. Alela na obeh lokusih bosta torej izgledala povezana (asociacijska), tudi če bodo posamezniki iz različnih družin. Asociacijske študije lahko identificirajo gene nizke učinkovitosti, če je mutacijska stopnja DNA markerja in bolezenskega gena zadovoljivo nizka (22).

Asociacijske raziskave uporabljamo za odkrivanje genov z manjšim vplivom, ki skupno sodelujejo pri razvoju shizofrenije, pri čemer je upoštevan tudi dejavnik okolja. Asociacijske študije v shizofreniji so dale nasprotujoče si rezultate zaradi problemov diagnostike obolenja in primerljivosti populacije iz različnih centrov (20). Skorajda zanesljivo je, da bodo, če obstajajo glavni geni za shizofrenijo, lokalizirani z analizami povezav v naslednjih letih.

### **Hipoteze o lokalizaciji lokusa za shizofrenijo**

Dosedanje molekularne genetske študije shizofrenije niso zanesljivo prikazale in izpostavile specifičnega glavnega lokusa za občutljivost za shizofrenijo. Celo nasprotno, rezultati analiz povezav in asociacijskih študij so po pravilu negativni ali pa si nasprotujejo (23, 24). To velja tako za študije, ki raziskujejo glavne gene občutljivosti za shizofrenijo (celoten genom ali velike dele kromosomov), kot kandidatne gene (npr. geni za dopaminske receptorje in druge nevrottransmitterje). Deloma so za to odgovorni tudi sami statistični pristopi in načini izračunavanja pomembnosti (25).

Same raziskave zadnjih let lahko v grobem delimo na dva temeljna sklopa. Prve so namenjene odkrivanju glavnega lokusa oziroma dominantnega gena, ki naj bi bil odgovoren za razvoj oz. za občutljivost za shizofrenijo. Druge temeljijo na predpostavki, da v razvoju shizofrenije sodeluje več genov z manjšim vplivom (poligenski oziroma oligogenski način dedovanja). Empirični podatki namreč kažejo, da lahko številni poligeni, ki se dedujejo skupaj, predstavljajo rizične dejavnike za razvoj shizofrenije (23). Najpogostejše so razvoj oz. občutljivost za razvoj shizofrenije povezovali z lokusi na dolgi ročici kromosomov 5, 11, 13, 18 in 22, na kratki ročici kromosomov 3, 6, 8 in 19 ter na kromosomu X (23, 24, 26).

### **Dolga ročica kromosoma 5**

Prvo genetsko raziskavo je opravila Bassettova leta 1988, ko je preučevala kanadsko družino orientalskega izvora (27). V tej družini sta imela mlad moški s shizofrenijo in njegov shizofreni stric delno trisomijo zaradi translokacije dolge ročice kromosoma 5.

To poročilo je usmerilo pozornost v raziskovanje tega dela genoma. Sherrington je leta 1988 po študiji analize povezav petih islandskih in dveh angleških rodovnikov podal dokaze o genu za občutljivost za shizofrenijo na kromosomu 5 (28). V istem času, celo v isti reviji, pa je Kennedy s sodelavci na osnovi podatkov študije velikega švedskega rodovnika zanikal trditev, da je ta del kromosoma pomembna lokacija lokusa za shizofrenijo (29). Nasprotujoče dokaze o lokalizaciji gena na kromosomu 5 sta našla tudi St. Clair in McGuffin (30, 31). Tudi Hovatta s sodelavci v študiji 62 finskih rodovnikov ni našel dokazov za predisponirajoči gen za shizofrenijo v tem delu kromosoma 5 (32). Silverman je v študiji 12 velikih rodovnikov podal dokaze za genetsko povezavo shizofrenije in kromosoma 5 le za eno družino (33).

### **Dolga ročica kromosoma 11**

Dolga ročica kromosoma 11 je prav tako veljala za potencialno mesto, kjer bi se lahko nahajal sumljivi lokus. Tri neodvisne raziskave družin so poročale, da se psihotična motnja segregira v družinah s translokacijo kromosoma 11q (34–36). V tej regiji se mapira tudi gen za dopaminski receptor D2 (16). Moises je l. 1991 v študiji velikega švedskega rodovnika izključil povezavo omenjenega lokusa na kromosomu 11q in shizofrenije (37). Prav tako je tudi Gill v študiji 24 rodovnikov iz Anglije in Japonske s pomočjo uporabe izrazito polimorfnih označevalcev, ki so pokrili celotno dolgo ročico kromosoma 11 na razdalji 10cM, izključil to povezavo (38). Podobne rezultate sta predstavila tudi Su s pomočjo študije irskega rodovnika in Wang z ameriškim rodovnikom (39, 40). Baron pa je že leta 1976 s raziskavami ugotovil, da se v nekaterih družinah pojavlja shizofreniformna psihoza skupaj s tirozinazo negativnim okulokutanim albinizmom, katerega gen se nahaja na dolgi ročici kromosoma 11 (41).

### **Dolga ročica kromosoma 22**

Kromosom 22 ima dva potencialna lokusa za shizofrenijo na dolgi ročici. Karayiorgou je poročal o lokusu 22q11.2 pri manjšem številu shizofrenih bolnikov (42). Nekateri avtorji pa na osnovi podatkov iz shizofrenih družin predpostavljajo, da je lokus na 22q12–13 (43,44,45,46). Polymeropoulos in Vallada pa nista mogla prikazati sumljivega gena za shizofrenijo na kromosomu 22 (47,48). Dolga ročica kromosoma 22 je še vedno kandidatsko področje za raziskave gena za občutljivost za shizofrenijo.

### **Kromosom X**

Hipoteza o lokusu za psihoze na spolnem kromosomu in o X kromosomskih anomalijah je bila postavljena na osnovi nekaterih razlik med spoloma v genetskem riziku in izraznosti bolezni. Shizofrenija v ožjem pomenu diagnostične opredelitve je pogostejša pri moških, nastopi bolj zgodaj in je močnejše izražena (8). Če bi bil glavni gen v tej kromosomski regiji in pod vplivom dominantnega dedovanja, bi bila med spoloma pričakovana konkordanca. Crowova hipoteza je predpostavljala, da imajo spolni kromosomi vpliv na razvoj shizofrenije (49). Poudaril je, da je predispozicija za shizofrenijo povezana s spremembami v možganski strukturi, govorni jezik in psihoza pa imata skupni izvor v genetskem mehanizmu, ki dovoljuje, da se obe hemisferi razvijata z določeno stopnjo

neodvisnosti (povezano z nepseudoautosomalnimi X-Y homolognimi geni). Kljub temu pa z rezultati ni mogel potrditi lokusa na psevdoautosomalni regiji kromosoma X (43). DeLisi je v svoji pregledni študiji zaključil, da je pojavnost aneuploidov spolnih kromosomov (XXX in XXY) povečana v populaciji bolnikov s shizofrenijo, zaradi česar bi naj geni na spolnih kromosomih imeli vpliv na razvoj shizofrenije (50). Analize povezav, ki sta jih izvedla Asherson in Wang niso potrdile povezanosti spolnih kromosomov z občutljivostjo za shizofrenijo (51, 52). Tudi Dann je proučeval X kromosom brez dokazov o povezavi s shizofrenijo, vendar tudi ni izključil predisponirajočega lokusa za shizofrenijo na proksimalnem delu kratke ročice X kromosoma (53).

### **Dolga in kratka ročica kromosoma 6**

Največ zanimanja v zadnjem času vsekakor predstavljajo lokusi na dolgi in kratki ročici kromosoma 6 (54, 55). Opravljenih je bilo več raziskav, ki poročajo o pozitivni povezavi med označevalci na kromosomu 6 in shizofrenijo. Brzustowicz je navajal, da je za shizofrenijo občutljivi lokus na kromosomu 6 morda povezan z bizarnostjo psihotičnih simptomov (56). Opredeljevanje lokusov na kromosomu 6 je težko, saj kromosomalni markerji, ki omogočajo pozitivne rezultate, zajemajo relativno veliko področje kromosoma 6. Regija 6p24–22, ki bi naj bila povezana s shizofrenijo v številnih rodovnikih, vsebuje namreč več kot 200 genov, vključno z genom za prolaktin in inzulin, vendar brez znane vloge v shizofreniji (4, 57, 58). Zato je pomembno označevanje označevalcev, ki so najbližje skupaj, kar lahko zoži polje raziskovane kromosomske regije (59).

Konec leta 1996 je Kolaborativna skupina za ugotavljanje povezave shizofrenije s kromosomi 3, 6 in 8 podprla hipotezo, da imajo lokusi na kromosomih 6 in 8 genetske variacije, ki so zajete v določanje ravni občutljivosti za shizofrenijo, vendar žal z eno napako – dokazov za potrditev hipotez niso našli, izključili pa so vpletenost kromosoma 3 (26, 60). Crow je leta 1997 nasprotoval omenjenim trditvam zaradi narave dokazov iz kolaborativne skupine, zaradi nekonzistence v literaturi in zaradi epidemioloških značilnosti motnje in z njo povezanih možganskih sprememb (24).

Tudi Straub je podal dokaze o genetski heterogenosti oz. o potencialno občutljivem lokusu za shizofrenijo na kromosomu 6p24–22, vendar brez zanesljivosti, ki bi bila potrebna za tako kompleksno motnjo, kot je shizofrenija (58). Tudi drugi avtorji so našli povezave med kromosomom 6 in občutljivostjo za shizofrenijo (54, 55, 61, 62). Mowry, Gurling, Antonarakis in Schwab pa niso mogli potrditi povezave med shizofrenijo in markerji na kromosomu 6p24–22 (63–66).

Kljub vsem trditvam za in proti pa ostajajo v ospredju raziskav predvsem kromosomi 6p in 8p, pa tudi 22q (67).

### **Drugi kandidatni geni za shizofrenijo**

Tako kot so številne študije, ki potrjujejo pozitivne povezave in asociacije med shizofrenijo oz. občutljivostjo zanj in kromosomi 3p, 8p, 9p, 13q, 20p, geni za D3 dopaminske receptorje in serotoninске receptorje 5HT<sub>2a</sub>, so številne tudi študije, ki to zanikajo (4, 17, 60, 61, 68–72).

V skladu z dopaminsko hipotezo shizofrenije se postavlja vprašanje, ali obstaja povezava ter asociacija med shizofrenijo in geni za dopaminske receptorje. V ospredju raziskav je gen za dopaminski receptor D3. Predhodne asociacijske študije so pokazale povečano homozigotnost D3 receptorskega gena v shizofreniji (23, 73–75). Homozigoti so pogostejši pri moških bolnikih z družinsko anamnezo bolezni in pri bolnikih, ki se odzivajo na nevroleptično zdravljenje. Vendar rezultati irske študije niso potrdili povezave med polimorfizmom za D3 receptor in občutljivostjo za shizofrenijo (76). Sicer so rezultati genetskih študij D3 receptorjev medsebojno nasprotujoči, saj nekateri avtorji zanikajo te povezave (77, 78).

Proučevanja povezav med shizofrenijo in genom za dopaminske receptorje D1 in D4 so prav tako dala spremenljive rezultate (79, 80). To pomeni, da molekularne genetske študije le minimalno podpirajo dopaminsko hipotezo shizofrenije (23, 79).

Tudi rezultati povezave med polimorfizmom za serotoninški receptor 5HT<sub>2a</sub> in shizofrenijo so podobni (80). Verjetno polimorfizem 5HT<sub>2a</sub> nima vloge v predispoziciji za shizofrenijo (80).

Triptofan hidroksilazni gen je eden izmed kandidatnih genov za samomorilno vedenje pri ljudeh. Triptofan hidroksilaza je najpomembnejši encim v metabolni poti serotonina, motena serotoninška funkcija pa je prisotna pri osebah, ki so storile samomor ali poskusile storiti samomor. Podatki, ki bi dokazovali asociacijo med poskusi samomora in triptofan hidroksilaznim genom, so bili negativni (81).

V fazi proučevanj sta tudi gamaaminomaslena kislina in njen gen, vendar za zdaj brez večjih uspehov (23). Kot kandidatni geni za shizofrenijo oz. občutljivost zanjo so bili proučevani tudi gen za porfobilinogen deaminazo, geni za kotikosteroidne receptorje in geni za interleukinske receptorje (68, 82–86).

## Geni in okolje

Številne raziskave ugotavljajo povezanost genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja. Dokazana je povezava med rojstvi v zimsko-pomladnih mesecih in shizofrenijo (87). Zunanji škodljivi vplivi v zimskih mesecih bi naj povzročali okvare v razvoju nezrelih fetalnih možganov in s tem predstavljajo predisponirajoči dejavnik za shizofrensko dekompenzacijo v adolescenci. Predvsem je pomembno drugo trimesečje nosečnosti, ki je ključno za zorenje fetalnih možganov. V tem času so nevarne infekcije z virusom influence tipa A2 (8). Povečan riziko je pri tistih, ki so rojeni v zimskih mesecih v velikih mestih, saj se virus influence tam hitreje širi (8). Pomembno mesto ima tudi okužba s poliovirusi, saj lahko v drugem trimesečju nosečnosti privede do motenj v razvoju srednjega živčevja (88). To lahko predstavlja predisponirajoči dejavnik v razvoju shizofrenije. V novejšem času se pozornost usmerja k Borna virusom (89). Obstajajo tudi hipoteze, da epizode bakterijske toksemije, ki nastopijo zgodaj v življenju, lahko povzročajo subtilne možganske okvare, ki predisponirajo shizofrenijo. Te okvare naj bi nastopile pri osebah, ki imajo eno ali dve mutaciji v veliki skupini genov, ki kontrolirajo imunske odgovore na okužbe pri človeku (90). V Nemčiji so opazovali več shizofrenije pri tistih, ki so imeli v času 2. svetovne vojne slabo prehrano in utero v tretjem trimestru nosečnosti (89).

Obporodne komplikacije so povezane z večjim rizikom za fenotipsko shizofrenijo in s hujše izraženimi nevropatološkimi značilnostmi pri posameznikih, ki so genetsko obremenjeni (8). Hipoksična ishemija v pre- ali perinatalnem obdobju lahko povzroča intraventrikularne ali periventrikularne krvavitve, to pa je lahko eden izmed mehanizmov za povečane ventrikle v shizofreniji (8, 91). Moški so v večji nevarnosti za obporodne poškodbe in preshizofrenske vedenjske motnje ter imajo izrazitejšo strukturalne možganske spremembe, kar je morda povezano z večjo pogostnostjo shizofrenije pri njih ter z zgodnejšim in izrazitejšim potekom bolezni.

Pri posameznih oblikah shizofrenije imajo dejavniki okolja verjetno pomembno vlogo, medtem ko je pri družinski obolevnosti večji poudarek na genetskem dejavniku. V družinah, obremenjenih z dedno nagnjenostjo k razvoju shizofrenije, slednja izbruhne bolj zgodaj, klinični znaki so bolj izraženi, pojavlja pa se tudi večje število splavov, mrtvorojencev in nenadnih smrti otrok, če poleg genetske zaznamovanosti škodljivi dejavniki okolja neposredno ali posredno vplivajo na osrednje živčevje v ključnem obdobju njegovega razvoja.

## Klinična uporaba

V okviru primarnega preprečevanja danes še ne poznamo zanesljivega načina, s katerim bi lahko preprečevali razvoj oziroma nastanek shizofrenije. Pomembno mesto zaseda genetsko svetovanje, čeprav je večina podatkov, ki jih lahko ponudimo, rezultat empiričnih raziskav dejavnikov tveganja. Poleg tega pa vedno ne moremo predvideti ali preprečiti zunanjih vplivov, ki imajo pri razvoju shizofrenije prav tako pomembno vlogo. Ostaja nam sekundarno preprečevanje, ki pomeni zmanjševanje obolevnosti s pomočjo zgodnjega prepoznavanja in zdravljenja shizofrenije ob upoštevanju vseh znanih dejavnikov tveganja (npr. obporodna hipoksija).

## Zaključek

Družinske raziskave, raziskave dvojčkov in posvojencev so potrdile pomembno vlogo genetskega dejavnika pri razvoju shizofrenije. Raziskovalci se vse bolj nagibajo k predpostavki, da je shizofrenija po izvoru heterogena skupina motenj, za katero ne veljajo klasični zakoni dedovanja. S sodobnimi genetskimi metodami je bilo postavljenih več hipotez o lokalizaciji gena za shizofrenijo, največ upov pa v zadnjem času predstavlja jo sumljivi lokusi na kromosomih 6 in 8, prav tako pa tudi kandidadni geni za dopaminske receptorje D3. Kljub temu da hipoteze o dominantnem genu za shizofrenijo ne moremo ovreči, pa se vse bolj vsiljuje prepričanje o poli- (nekaj genov z zmernim vplivom) oziroma oligogenskem (več genov z manjšim vplivom) načinu dedovanja, pri čemer igrajo psihološki in biološki dejavniki okolja vsekakor pomembno vlogo.

---

## Literatura

1. World Psychiatric Association. *International Classification and Diagnosis – 10*. Geneva: World Health Organization, 1993.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

3. Kaplan H. Schizophrenia. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 458–70.
4. Weinberger DR. The biological basis of schizophrenia: new directions. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 22–6.
5. Crow TJ. Temporal lobe assimetria or the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 434–43.
6. Roberts GV. Schizophrenia: a neuropathological perspective. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 8–17.
7. Waddington JL. Neurodynamics of abnormalities in cerebral metabolism and structure in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 55–69.
8. Stefan MD, Murray RM. Schizophrenia: development disturbance of brain and mind. *Acta Paediatr Scand* 1997; (444 Suppl 4): 112–4.
9. Harvey I, Ron MA, DuBoulay G, et al. Reduction of cortical volumen in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychol Med* 1993; 23: 591–604.
10. Gur RE, Mosley PD, Resnick SM, et al. Magnetic resonance imaging in schizophrenia. I. Volumetric analysis of brain and cerebrospinal fluid. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 407–12.
11. Gur RE, Pearlson G. Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr Bull* 1993; 19: 337–53.
12. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1991; 17: 263–87.
13. Frangou S, Murray RM. *Schizophrenia*. London: Martin Dunitz Ltd; 1996: 15–27.
14. Meltzer HY. The role of serotonin in schizophrenia and the place of serotonin –dopamine antagonist antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 2–3.
15. Ohouha DC, Hyde TM, Kleinman JE. The role of serotonin in schizophrenia: an overview of the nomenclature, distribution and alternations of serotonin receptors in the central nervous system. *Psychopharmacol* 1993; 112: 5–15.
16. Asherson P, Mant R, McGuffin P. Genetics and schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Cambridge: Blackwell Science; 1995: 253–74.
17. Hovatta I, Tervilliger JD, Lichterman D, et al. Schizophrenia in the genetic isolate of Finland. *Am J Med Genet* 1997; 7: 353–60.
18. Tienari P, Sorri A, Lahti I, et al. Genetic and psychosocial factors in schizophrenia: the Finish adoptive family study. *Schizophr Bull* 1987; 13: 477–84.
19. Risch N, Merikongos KR. Linkage studies of psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243:143–9.
20. Jablensky A. Schizophrenia: the epidemiological horizon In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Cambridge: Blackwell Science; 1995: 206–52.
21. Mowry BJ, Levinson DF. Genetic linkage and schizophrenia: methods, recent findings and future directions. *Aust N Z J Psychiatry* 1993; 27: 200–18.
22. Nothen MM, Fimmers R. Association versus linkage studies in psychosis genetics. *J Med Gen* 1992; 30: 634–7.
23. Portin P, Alanen YO. A critical review of genetic studies of schizophrenia. II. Molecular genetic studies. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 73–7.
24. Crow TJ. Current status of linkage for schizophrenia: polygenes of vanishingly small effect or multiple false positive? *Am J Med Genet* 1997; 74: 99–103.
25. Chen WJ, Faraone SV, Tsuang MT. Linkage studies of schizophrenia: a stimulation study of statistical power. *Genet Epidemiol* 1992; 9: 123–39.
26. Kidd KK. Can we find genes for schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997; 74: 104–9.
27. Bassett AS, Jones BM, McGillivray BC, Panzter JT. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet* 1988; 1: 799–801.
28. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petersson H, et al. Localization of susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988; 336: 164–7.
29. Kennedy JL, Guiffra LA, Moises HW, et al. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a Northern Swedish pedigree. *Nature* 1988; 336: 167–9.
30. StClair D, Blackwood D, Muir W, et al. No linkage of chromosome 5q11–q13 markers to schizophrenia in Scottish families. *Nature* 1988; 339: 305–9.

31. McGuffin P, Sargeant M, Hetti S, et al. Exclusion of a schizophrenia susceptibility gene from the chromosome 5q11–q13 region: new data and a reanalysis of previous reports. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 524–35.
32. Hovatta I, Lichterman D, Junonen H, et al. Linkage analysis of putative schizophrenia gene candidate regions on chromosome 3p, 5q, 6p, 8p, 20p and 22q in a population – based sampled Finish family set. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 452–7.
33. Silverman JM, Greenberg DA, Altstiel LD, et al. Evidence of a locus for schizophrenia and related disorders on the short arm of chromosome 5 in a large pedigree. *Am J Med Genet* 1996; 67: 162–71.
34. Smith M, Wasmuth J, McPherson JD, et al. Cosegregation of an 11q22–9p22 translocation with affective disorder. Proximity of the dopamine D2 receptor gene relative to translocation breakpoint. *Am J Hum Genet* 1989; 45: A220.
35. Holland A, Gosden S. A balanced translocation partially co-segregative with psychotic illness in a family. *Psychiat Res* 1990; 32: 1–8.
36. StClair D, Blackwood D, Muir W, et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990; 336: 13–6.
37. Moises HW, Gelernter J, Guiffra L, et al. No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48: 643–47.
38. Gill M, McGuffin P, Parfitt E, et al. A linkage study of schizophrenia with DNA markers from the long arm of chromosome 11. *Psychol Med* 1993; 23: 27–44.
39. Su J, Burke J, O'Neill A. Exclusion of linkage between schizophrenia and the D2 dopamine receptor gene region on chromosome 11 in 112 Irish multiplex family. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 205–11.
40. Wang ZW, Black D, Andreasen N, Crowe RR. A linkage study of chromosome 11 in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 212–6.
41. Baron M. Albinism and schizophreniform psychosis: a pedigree study. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 1070–3.
42. Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7612–6.
43. Deckert J, Nöthen MM, Bryant SP, et al. Mapping of the human adenosine A2a receptor gene: relationship to potential schizophrenia loci on chromosome 22q and exclusion from the CATCH 22 region. *Hum Genet* 1997; 99: 326–7.
44. Coon HS, Holik J, Hoff M, et al. Analysis of chromosome 22 markers in nine schizophrenic pedigrees. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 72–9.
45. Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, et al. Sequential strategy to identify a schizophrenia susceptibility gene on chromosome 22q12–13: part 1. *Am J Med Genet* 1994; 54: 36–43.
46. Schwab SG, Lerer B, Albus M, et al. Potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12–13: a replication study. *Am J Med Genet* 1995; 60: 436–43.
47. Polymeropoulos MH, Coon H, Byerley W, et al. Search for a schizophrenia susceptibility locus on human chromosome 22. *Am J Med Genet* 1994; 54: 93–9.
48. Vallada HP, Gill M, Sham P, et al. Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. *Am J Med Genet* 1995; 60: 139–46.
49. Crow TJ, DeLisi LE, Lofthouse R, et al. An examination of linkage of schizophrenia and schizoaffective disorders to the pseudoautosomal region. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 159–64.
50. DeLisi LE, Friedrich V, Wahlstrom J, et al. Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophr Bull* 1994; 20: 495–505.
51. Asherson PJ, Parfitt E, Sergeant M et al. No evidence for a pseudo-autosomal locus for schizophrenia from linkage analysis of multiply affected families. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 63–8.
52. Wang ZB, Black D, Andreasen N, Crowe RR. Pseudoautosomal locus for schizophrenia is excluded in 12 pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 199–204.
53. Dann J, DeLisi LE, Devoto M et al. A linkage study of schizophrenia to markers within Xp11 near the MAOB gene. *Psychiatry Res* 1997; 70: 131–43.
54. Mowry BJ, Nancarrow DJ, Levinson DF. The molecular genetics of schizophrenia: an update. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 704–13.
55. Cao Q, Martinez M, Zhang J, et al. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics* 1997; 43: 1–7.

56. Brzustowicz LM, Honer WG, Chow EW, et al. Use of a quantitative trait to map a locus associated with severity of positive symptoms in familial schizophrenia to chromosome 6. *Am J Med Genet* 1997; 61: 1388–96.
57. Moises HW, Yong L, Kristbjarnarson H, et al. An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes (letter). *Nature Genet* 1995; 11: 321–4.
58. Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, et al. A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24–22 evidence for genetic heterogeneity. *Nature Genet* 1995; 11: 287–93.
59. Turecki G, Rouleau GA, Joobler R, Mari J, Morgan K. Schizophrenia and chromosome 6. *Am J Med Genet* 1997; 74: 195–8.
60. Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosome 3. Additional support for schizophrenia linkage on chromosome 6 and 8: a multicenter study. *Am J Med Genet* 1996; 67: 580–94.
61. Wang S, Su C, Walczak CA, et al. Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. *Nature Genet* 1995; 10: 41–6.
62. Wright P, Donaldson PT, Underhill JA, Choudhuri K, Doherty DG, Murray RM. Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1530–3.
63. Mowry BJ, Nancarrow DJ, Lennon DP, et al. Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24–22. *Nature Genet* 1995; 11: 233–4.
64. Gurling H, Kalsi G, Hui-Sui Chen A, et al. Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24–22. *Nature Genet* 1995; 11: 234–5.
65. Antonarakis SE, Blauin JE, Pulver AE, et al. Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24–22. *Nature Genet* 1995; 11: 235–6.
66. Schwab SG, Albus M, Hallmayer J, et al. Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Nature Genet* 1995; 11: 325–7.
67. Pulver AE, Lasseter VK, Kasch L, et al. Schizophrenia: genome scan targets chromosome 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Med Genet* 1995; 60: 252–60.
68. Moldin SO, Gottesmann TI. At issue: genes, experiences, and chance in schizophrenia-positioning for the 21 st century. *Schizophr Bull* 1997; 23: 547–61.
69. Lin MW, Curtis D, Williams N, et al. Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers on chromosome 13q14.1–q32. *Psychiat Genet* 1995; 5: 117–26.
70. Kunugi H, Curtis D, Valladi HP, et al. A linkage study of schizophrenia with DNA markers from chromosome 8p21–p22 in 25 multiplex family. *Schizophr Res* 1996; 22: 61–8.
71. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, et al. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxy-tryptamine 2A receptor gene. *Lancet* 1996; 347: 1294.
72. Nanko S, Fukuda R, Hattori M, et al. No evidence of linkage or allelic association of schizophrenia with DNA markers at pericentric region of chromosome 9. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 589–94.
73. Crocq MA, Mant R, Asherson P, et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 1992; 29: 858–60.
74. Owen MJ, Williams J, Mant R, et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 1993; 30: 708–9.
75. Shaikh S, Collier DA, Sham PC, et al. Allelic association between a ser-9 gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet* 1996; 97: 714–9.
76. Murray RM. Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Br J Psychiatry* 1994; 25: 6–12.
77. Nanko S, Fukuda R, Hattori M, et al. Further evidence of no linkage between schizophrenia and the dopamine D3 receptor locus. *Am J Med Genet* 1994; 54: 264–7.
78. Wiese C, Lammfelt L, Kristbjarnarson H, et al. No evidence of linkage between schizophrenia and D3 dopamine receptor gene locus in Icelandic pedigrees. *Psychiatr Res* 1993; 46: 69–78.
79. Liu Q, Sobell JL, Heston LL, Sommer SS. Screening the dopamine D1 receptor gene in 131 schizophrenic and eight alcoholics: identification of polymorphism but lack of functionally significant sequence changes. *Am J Med Genet* 1995; 60: 165–71.
80. Hawi Z, Myakishev MV, Straub RE, et al. No association or linkage between the 5HT<sub>2A</sub>/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Am J Med Genet* 1997; 74: 370–3.

81. Abbar M, Courlet P, Malafasse A, Castelman D. Epidemiologic and molecular genetic of suicidal behavior. *Encephale* 1996; 4: 19–24.
82. Owen MJ, Mont R, Parfitt E, et al. No association between RFLPs at the porphobilinogen deaminase gene and schizophrenia. *Hum Genet* 1992; 90: 131–2.
83. Gershon ES, Rieder RO. Major disorders of mind and brain. *Sci Am* 1992; 267: 89–95.
84. Persico AM, Macciardi F. Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997; 74: 53–6.
85. Fujiwara Y, Yamaguchi K, Tanaka Y, et al. Polymorphism of dopamine receptors and transporter genes in neuropsychiatric diseases. *Eur Neurol* 1997; 38: Suppl 1: 6–10.
86. Chen CH, Lin MY, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ. Further evidence of no association between ser9 gly polymorphism of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997; 74: 40–3.
87. Franzek E, Beckmann H. Gene environment interaction in schizophrenia: Season-of-birth effect reveals etiologically different subgroups. *Psychopathology* 1996; 29: 14–26.
88. Squires RF. How a poliovirus might cause schizophrenia: A commentary on Eagle's hypothesis. *Neurochem Res* 1997; 22: 647–54.
89. Lipkin WI, Scheemann A, Salbrig MV. Borna disease virus: implications for human neuropsychiatric illness. *Trends Microbiol* 1995; 3: 64–9.
90. Morris JA. Schizophrenia, bacterial toxins and the genetics of redundancy. *Med Hypotheses* 1996; 46: 362–6.
91. Cannon TD. Abnormalities of brain structure and function in schizophrenia: implications for aetiology and pathophysiology. *Ann Med* 1996; 28: 533–9.

Prispelo 9. 7. 1998