

Molekulargenetisches Labor
der Psychiatrischen Klinik
Universität Bonn

Zusammenfassung

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien weisen darauf hin, daß genetische Faktoren bei der Entstehung von schizophrenen Störungen beteiligt sind. Die Beteiligung mehrerer Gene, die möglicherweise in unterschiedlicher Zusammensetzung vorhanden sind und für die Erkrankung prädisponieren, ist wahrscheinlich. Diese genetische Komplexität, sowie Schwierigkeiten in der Definition des Phänotyps erschweren die genetische Analyse. Arbeiten zur Kartierung dieser Risikogene in großen Familienstichproben erbrachten Hinweise auf mehrere Genorte. Diese müssen jedoch durch Isolierung und Charakterisierung der Gene bestätigt werden.

Schlüsselwörter

Schizophrenie, Risikogene, Kartierung

Summary

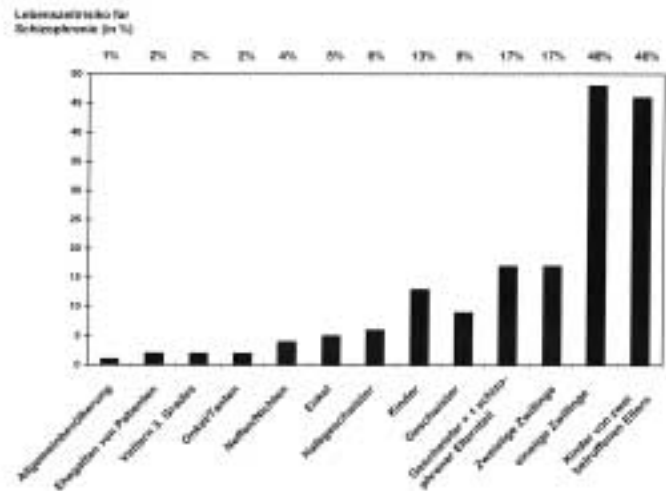
Family-, twin-, and adoption-studies indicate that genetic factors play a role in development of schizophrenic disorders. A variable number of possibly interacting genes predisposing to the disease is likely. The genetic dissection has been hampered by genetic complexity as well as by difficulties in defining the phenotype. Mapping efforts using large pedigree samples revealed preliminary evidence for susceptibility loci. However, final proof has to come from isolation and identification of the genes.

Keywords

Schizophrenic disorders, mapping, susceptibility genes

Mit dem Begriff Schizophrenie wird

Abb 1
Durchschnittsrisiken
für Schizophrenie
nach Gottesman
(1991)



eine Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, die durch das Auftreten einer Denkstörung bzw. einer grundlegenden Persönlichkeitsstörung gekennzeichnet ist. Nach E. Bleuler, der den Begriff Schizophrenie 1911 vorgeschlagen hatte, ist die Erkrankung durch eine „spezifisch geartete, sonst nirgends vorkommende Alteration des Denkens und Fühlens und der Beziehung zur Außenwelt“ charakterisiert. Grundsymptome sind Fehlinterpretation der Realität durch den Patienten, Wahnvorstellungen und Halluzinationen, unangemessene emotionale und soziale Reaktion sowie zurückgezogenes, regressives oder bizarres Verhalten.

Das Risiko für ein heute neugeborenes Kind, im Laufe seiner Lebenszeit an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, beträgt bis zu einem Alter von 55 Jahren etwa 1%. In einer Untersuchung der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahre 1988 (Jablensky, 1988) wurde nachgewiesen, daß dieses Erkrankungsrisiko mit geringen Abweichungen weltweit, quer durch alle Länder und unabhängig vom Zivilisationsstand, gleich ist.

Systematische Untersuchungen seit der Zeit Kraepelins um die Jahrhundertwende ergaben, daß das Erkrankungsalter variiert. Die meisten Erkrankungsfälle werden im Alter von 15 bis 35 Jahren gezählt, während vor dem 15. und nach dem 55. Lebensjahr nur sehr selten eine Schizophrenie diagnostiziert wird. Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn liegt bei männlichen Schizophrenen mit einem Alter von etwa 28 Jahren etwas niedriger als bei weiblichen Schizophrenen, die ein

durchschnittliches Ersterkrankungsalter von etwa 33 Jahren aufweisen. Im Gegensatz zu früheren Jahren, in denen die Entstehung von schizophrenen Erkrankungen überwiegend Umwelteinflüssen und psychosozialen Faktoren zugeschrieben wurde, besteht heute weitgehend Übereinstimmung darüber, daß der Krankheit eine auf biologischen Ursachen beruhende Disposition zugrunde liegen muß, die jedoch durch Umwelteinflüsse modifiziert werden kann. Eine seit langem bekannte Beobachtung ist eine gewisse Familiarität der schizophrenen Erkrankungen. Hinweise dafür wurden durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien erhalten.

Familienstudien

Eine erhöhte familiäre Belastung seiner schizophrenen Erkrankten wurde bereits zu Beginn des Jahrhunderts von Emil Kraepelin festgestellt. In den folgenden Jahren wurden mehrere Familienstudien durchgeführt, die alle ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten und zweiten Grades nachwiesen. Das Erkrankungsrisiko korreliert dabei stark mit dem Verwandtschaftsgrad, aber auch mit dem Schweregrad der Erkrankung.

Zwillingsstudien

Sowohl die klassischen Zwillingsstudien, die zwischen 1928 und 1953 durchgeführt wurden, als auch die neueren Studien kommen bezüglich der Konkordanzrate bei eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren zu ähnlichen Werten. Im Durchschnitt findet man bei eineiigen Zwillingspaaren eine Konkordanz von ungefähr 48%, bei

zweieiigen Zwillingspaaren jedoch ca. 17%. Dabei weicht die Konkordanzrate bei zweieiigen Zwillingspaaren nur relativ wenig vom Erkrankungsrisiko für Geschwister ab.

Besonders deutliche Hinweise darauf, daß Schizophrenie durch genetische Faktoren mitbedingt ist, wurden durch Untersuchungen der Nachkommen von diskordanten eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren erhalten. Nach Gottesman und Bertelsen (1989) haben die Nachkommen von eineiigen Zwillingspartnern ungefähr das gleiche Risiko (17%), unabhängig davon, ob der Zwillingselternteil selbst schizophren war oder nicht. Dagegen ist das Morbiditätsrisiko bei den Nachkommen von zweieiigen diskordanten Zwillingspaaren deutlich unterschiedlich. Die Nachkommen des schizophrenen zweieiigen Zwillingspartners haben ein Morbiditätsrisiko von ca. 17%, während die des gesunden Partners nur ein Risiko von ca. 2% aufweisen.

Adoptionsstudien

In Adoptionsstudien wird unter weitgehender Eliminierung von Umwelteinflüssen die Beteiligung von genetischen Faktoren untersucht. Rosenthal und Kety (1968) fanden bei von psychiatrisch unauffälligen Eltern adoptierten Kindern, deren biologische Mütter schizophren waren, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (ca. 17%). Im Gegensatz dazu konnte bei Kindern, welche von psychiatrisch gesunden biologischen Eltern abstammten und bei Adoptiveltern mit einem psychiatrisch erkrankten Elternteil aufgezogen worden waren, ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung nur geringfügig erhöhtes Erkrankungsrisiko (ca. 4,5%) festgestellt werden.

Eine Zusammenfassung der Durchschnittsrisiken für Schizophrenie, zusammengestellt aus Familien- und Zwillingsstudien an europäischen Populationen wie sie von I.I. Gottesman 1991 publiziert wurden findet sich in Abbildung 1.

Aus den bisher beschriebenen Familienuntersuchungen geht hervor, daß die Vererbung nicht auf einen Mendel'schen (monogenen) Erbgang zurückgeführt werden kann. Die schizophrenen Erkrankungen sind vielmehr in die Kategorie der weit verbreiteten

komplexen genetischen Störungen wie z.B. auch Bluthochdruck oder Asthma bronchiale einzuordnen.

Kennzeichen solcher multifaktoriell - polygener Störungen sind:

- die Erkrankung ist relativ häufig in der Allgemeinbevölkerung (1% und höher);
- die Abstufung des Schweregrads reicht von leicht bis schwer (quantitative Unterschiede);
- Schwerkranke Patienten haben oft mehr betroffene Verwandte als leichter erkrankte;
- Das Risiko der nächsten Generation steigt in Abhängigkeit von der Gesamtzahl erkrankter Verwandter;
- Das Erkrankungsrisiko fällt in Abhängigkeit des Verwandtschaftsgrades steil ab (Unterschied im Erkrankungsrisiko zwischen ersten und zweiten Grades kleiner als die Hälfte).

Nachdem die Aufklärung der Krankheitsursachen von genetisch bedingten Erkrankungen durch molekulargenetische, bzw. gentechnologische Methoden in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht hat, werden durch die Anwendung dieser Methoden auch neue Erkenntnisse für die Aufklärung der molekularen Ursachen der schizophrenen Erkrankungen erwartet. Die Suche nach den für den Ausbruch der Erkrankung mitverantwortlichen genetischen Faktoren ist jedoch stark von der Klärung der folgenden Punkte abhängig:

Die Diagnose Schizophrenie

Im Gegensatz zu anderen komplexen Erkrankungen gibt es bei den schizophrenen Erkrankungen keinen objektiven, meßbaren Labortest. Die psychiatrische Diagnose beruht auf einem ausführlichen persönlichen Interview zur Feststellung der Symptome, auf der Auswertung der Krankengeschichte des Patienten sowie auf der Familiengeschichte der Erkrankung. Durch speziell entwickelte Interviews und Auswertesysteme soll dabei die Vergleichbarkeit der Diagnosen für Forschungszwecke gewährleistet sein.

Genetisches Modell

Wie oben erwähnt, geht man heute von einer multifaktoriellen Genese der schizophrenen Erkrankungen aus. Am wahrscheinlichsten ist die Beteiligung mehrerer Gene, die vermutlich zusam-

menwirken und möglicherweise in unterschiedlichen Kombinationen (Heterogenie) und in Verbindung mit Umweltfaktoren zur Erkrankung führen können. Es handelt sich dabei aller Wahrscheinlichkeit nach um „Suszeptibilitätsgene“, die das Risiko für die Erkrankung vermitteln. Hohe Frequenz in der Bevölkerung und geringe Penetranz könnten zur Folge haben, daß solche Risikogene auch bei Nichtbetroffenen nachweisbar sind.

Statistische Analysen zur Lokalisierung von prädisponierenden Genen

Klassische Lod score Analysen, wie sie für die Kartierung von monogenen Erbkrankheiten entwickelt wurden, sind für die Kartierung von prädisponierenden Genen bei schizophrenen Erkrankungen nur bedingt geeignet. Dies liegt vor allem daran, daß für die Berechnung Parameter wie zum Beispiel der Erbgang (dominant oder rezessiv), die Penetranz oder die Frequenz des gesuchten Risikogens in der Allgemeinbevölkerung bekannt sein müssen. Diese Angaben können bei komplexen genetischen Erkrankungen nur geschätzt werden und bei falscher Schätzung zu falsch-positiven aber auch falsch-negativen Ergebnissen führen. Deshalb werden für diese Analysen heute zusätzlich meist parameterfreie Methoden verwendet (z.B. die Untersuchung auf gemeinsame Vererbung von Marker und Krankheit in erkrankten Geschwisterpaaren).

Ist allerdings der Effekt des Risikogens sehr gering, oder ist das Allel in der Bevölkerung sehr häufig (z.B. das Apo E4-Allel bei der Alzheimer Erkrankung), muß bei der Identifizierung des Gens auf Assoziationsuntersuchungen zurückgegriffen werden. Bisher ist noch keine bestätigte Assoziation mit der Schizophrenie bekannt. Dagegen gibt es für die Erkrankung gegenwärtig 7 durch Kopplungsanalysen lokalisierte Genorte.

Aus dem bisher Dargelegten ist offensichtlich, daß für Koppelungsanalysen eine große Anzahl von gut charakterisierten Familien mit mehreren an Schizophrenie erkrankten Familienmitgliedern vorhanden sein muß. Wir haben zur Zeit für diese Untersuchungen 72 Familien mit insgesamt 470 Mitglie-

den, darunter 177 an schizophrenen Störungen Erkrankte, zur Verfügung, in denen 5 der anschließend beschriebenen Genorte nachweisbar sind (Schwab et al. 1995, Wildenauer et al. 1996, Schwab et al. 1998)

Es kann nicht erwartet werden, daß mit den zur Zeit verfügbaren statistischen Methoden, ein hochsignifikanter Hinweis auf einen Genort, wie er bei den monogenen Erkrankungen gefordert wird, erhalten wird. Ein Hauptkriterium für den Nachweis eines prädisponierenden Gens bei komplexen genetischen Erkrankungen mit Hilfe von Kopplungsanalysen wird vielmehr die Replikation in unabhängigen Stichproben sein. Replikationen sind jedoch beeinflusst durch Größe, Zusammensetzung und Qualität der Familienstichprobe, so daß neben positiven werden. Die im folgenden aufgeführten Genorte sind daher als vorläufig anzusehen bis die Identifizierung und Charakterisierung des entsprechenden Risikogens die endgültige Bestätigung bringen wird.

Zur Zeit werden folgende Genorte für schizophrene Erkrankungen diskutiert:

Chromosom 5q31:

Zwei unabhängige Arbeitsgruppen erhielten Hinweise auf ein Suszeptibilitätsgen in der Gegend des Interleukin-9 Genortes. Die nachgewiesene Region umfaßt ungefähr 6 - 8 centiMorgan. In der weiteren Region befinden sich einige interessante Kandidatengene: ein Interleukin-Gencluster, ein Gen für einen adrenergen Rezeptor und einen Glukocorticoid Rezeptor.

Chromosom 6p22

Nahe der HLA - Region auf Chromosom 6p konnten bisher insgesamt 5 unabhängige Arbeitsgruppen Hinweise auf einen prädisponierenden Genort für Schizophrenie erhalten. Die interessante Region erstreckt sich allerdings auf ca 15 - 20 centiMorgan. Eine Multizenterstudie mit ca 500 Familien konnte zwar den Befund bestätigen, allerdings nicht zur Einengung des Bereiches beitragen.

Chromosom 22q

Für diesen Genort gab es bereits im Jahr 1994 erste Hinweise durch die Ar-

beitsgruppe von A.Pulver (1996). Der Genort befindet sich in der Nähe der Mikrodeletionsregion für das DiGeorge Syndrom auf Chromosom 22. Dies würde die Beobachtung erklären, daß Patienten mit DiGeorge Syndrom ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung leicht erhöhtes Risiko für schizophrene Erkrankungen aufweisen.

Chromosom 8p22-p21, 13q14-q32

Je zwei unabhängige Arbeitsgruppen erhielten Hinweise auf ein Suszeptibilitätsgen in den entsprechenden Regionen. Der Genort auf Chromosom 8p wurde zusätzlich durch eine Multizenterstudie mit ca 500 Familien bestätigt.

Chromosom 18p11

Insgesamt zwei Arbeitsgruppen konnten bis heute Hinweise auf einen Genort für schizophrene Erkrankungen auf Chromosom 18p erhalten. Die Lokalisation auf Chromosom 18 ist interessant, da sie sich mit Hinweisen auf einen Genort für affektive Erkrankungen überschneidet. Ob sich in dieser Region nun zwei prädisponierende Gene für die jeweiligen Erkrankungen befinden oder ob es sich um ein Gen handelt, das im Sinne einer gemeinsamen genetischen Veranlagung für beide Erkrankungen prädisponiert, wird erst durch deren Identifizierung und Charakterisierung geklärt werden können.

Chromosom 10p14-p11

Hinweise auf einen Genort in 10p14-p11 wurden kürzlich von 3 Arbeitsgruppen in Familien mit schizophrenen Erkrankungen und durch eine weitere Arbeitsgruppe in Familien mit manisch-depressiven Erkrankungen erhalten.

Die genetischen Grundlagen der schizophrenen Erkrankungen bieten die Möglichkeit, über Identifizierung und Charakterisierung der Risikogene die bisher wenig bekannten biologischen Ursachen aufzuklären. Diese Arbeiten stehen zur Zeit auf der ersten Stufe, der Kartierung der Genorte. Die daran anschließende Isolierung der Risikogene wird durch die schwierig festzulegende Genotyp-Phänotyp Beziehung nicht einfach sein, wird aber durch die zunehmende Kenntnis des menschlichen Genoms erleichtert werden. Die Identifizierung dieser Gene und damit

die Möglichkeit, die Ursachen für die Fehlfunktionen im Gehirn zu erforschen, läßt hoffen, daß neue Wege für Diagnose, Prävention und besonders für eine kausale Therapie eingeschlagen werden können.

Literatur

Gottesman II, 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 - 87

Gottesman II. Schizophrenia genesis. New York (Freeman) (1991)

Jablensky A. Epidemiology of Schizophrenia. In: Bebbington P; McGuffin P. (Hrsg.) Schizophrenia: The major issues. London (Heinemann Medical Books) (1988): 19 - 35

Pulver AE, Wolyniec PS, Housman D, Kazazian HH, Antonarakis SE, Nestadt G, Lasseter VK, McGrath JA, Dombroski B, Karaiorgou M, Blouin J-L, Kempf L. The John Hopkins University collaborative schizophrenia study: an epidemiologic-genetic approach to test the heterogeneity hypothesis and identify schizophrenia susceptibility genes. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1996; 61: 797-814

Rosenthal D, Kety SS (Hrsg.) The transmission of schizophrenia. Oxford (Pergamon) (1968)

Schwab SG, Albus M, Hallmayer J, Höning S, Borrmann M, Lichtermann D, Epstein RP, Ackenheil M, Lerer B, Risch N, Maier W, Wildenauer DB (1995) Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib-pair linkage analysis. Nature Genet 11: 325-327

Schwab SG, Hallmayer J, Albus M, Lerer B, Hanses C, Kanyas K, Segman R, Borrmann M, Dreikorn B, Lichtermann D, Rietschel M, Trixler M, Maier W, Wildenauer DB (1998). Further Evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p14-p11 in 72 families with schizophrenia by nonparametric linkage analysis. Am J Med. Genet 81: 302 - 307

Wildenauer DB, Hallmayer J, Schwab SG, Albus M, Eckstein GN, Zill P, Honig S, Strauss M, Borrmann M, Lichtermann D, Epstein RP, Lerer B, Risch N, Maier W (1996) Searching for susceptibility genes in schizophrenia by genetic linkage analysis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol.; 61: 845-50

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Sibylle G. Schwab
Dr. rer. nat. Dieter B. Wildenauer
Molekulargenetisches Labor der
Psychiatrischen Klinik
Universität Bonn
Wilhelmstr. 31
53111 Bonn
Tel 0228 287-2352
Fax 0228 287-2630
wildenauer@uni-bonn.de