



Sibylle Schwab

Schizophrene Störungen – Suche nach genetischen Ursachen

Sibylle G. Schwab, Dieter B. Wildenauer
Psychiatrische Klinik der Universität Bonn

psychoneuro 2003; 29 (4): 165–168

Mit dem Begriff Schizophrenie wird eine Krankheitsgruppe bezeichnet, welche die Gesamtpersönlichkeit betrifft und eine veränderte Erlebnisstruktur zur Folge hat. Grundsymptome sind Störungen des Denkens, der Affektivität und des Antriebs, akzessorische Symptome sind Wahn, Halluzination und katatone Störungen.

Es besteht heute weitgehend Übereinstimmung darüber, dass die den schizophrenen Störungen zugrunde liegenden Veränderungen auf biologischen Ursachen beruhen. Allerdings konnte trotz jahrzehntelanger, intensiver Forschung bis heute kein biologischer Faktor eindeutig nachgewiesen werden, der zur Entstehung der Erkrankung beiträgt. Einen Ansatzpunkt für die Erforschung der molekularen Ursachen, der vor allem in neuerer Zeit als viel versprechend bewertet wird, bieten jedoch die genetischen Grundlagen der Erkrankung. Erste Hinweise zur Vererbbarkeit von schizophrenen Erkrankungen wurden bereits von Emil Kraepelin (1856–1926) erhalten und konnten in der Folgezeit immer wieder bestätigt werden.

Das Risiko für ein heute geborenes Kind, im Laufe seiner Lebenszeit an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, beträgt bis zu einem Al-

Die Vererbbarkeit von schizophrenen Erkrankungen ist seit Emil Kraepelin bekannt und durch Familien- und Zwillingsstudien belegt. Fortschritte bei der Entwicklung von molekulargenetischen Methoden ermöglichen heute die Erforschung von Krankheitsursachen, auch wenn, wie bei den schizophrenen Störungen, nur wenig über die Pathophysiologie der Erkrankung bekannt ist. Der Beitrag gibt eine kurze Einführung in die Grundlagen dieser Arbeiten und stellt die vorläufigen Ergebnisse der weltweiten Suche nach den genetischen Ursachen der schizophrenen Erkrankungen vor.

ter von 55 Jahren etwa 1% (Abb.1, (3)). Für Verwandte 2. Grades – Onkel, Tanten, Neffen oder Nichten – beträgt das lebenslange Erkrankungsrisiko bereits 2–4%. Verwandte ersten Grades (z.B. Kinder) zeigen, verglichen mit dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung, ein deutlich erhöhtes Risiko von 15–17%. Die deutlichsten Hinweise auf eine Beteiligung von Erbfaktoren werden jedoch beim Vergleich des Erkrankungsrisikos von eineiigen mit dem Risiko von zweieiigen Zwillingsgeschwistern erhalten. Zwillingspartner eines eineiigen, an Schizophrenie erkrankten Zwillings haben, im Vergleich zu Partnern von zweieiigen Zwillingen, ein 2,8-fach höheres Risiko an schizophrenen Störungen zu erkranken (Abb. 1).

Schizophrene Störungen haben multifaktorielle, oligo- (poly-)gene Ursachen

Aus den Zwillingsstudien kann auch abgeleitet werden, dass Erbfak-

toren nicht ausschließlich das Erkrankungsrisiko vermitteln. Eineiige Zwillinge besitzen identisches Erbmaterial und sollten deshalb, sofern die Erkrankung ausschließlich auf genetischen Faktoren beruht, auch beide erkranken. Im Durchschnitt erkrankt jedoch nur etwa die Hälfte der Zwillingspartner eines betroffenen eineiigen Paares (Abb. 1). Dies weist zum einen daraufhin, dass neben den genetischen Faktoren auch andere Faktoren an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein müssen (multifaktoriell), zum anderen kann aus diesen Zahlen außerdem ersehen werden, dass es sich bei schizophrenen Störungen nicht um eine „einfache“, monogene, den Mendelschen Gesetzen folgende Erbkrankheit handelt, sondern – ähnlich wie bei vielen anderen häufigen Erkrankungen, z.B. die koronaren Herzerkrankungen, Bluthochdruck oder Diabetes – um eine genetisch komplexe Erkrankung mit oligo- bzw. polygenem Hintergrund.

Man geht heute davon aus, dass neben dem Zusammenwirken von einer zurzeit noch unbestimmten Anzahl an Genvarianten auch die Zusammensetzung dieser Varianten variieren kann und dass so, im Zusammenspiel mit der Umwelt, das erhöhte Erkrankungsrisiko vermittelt wird (Abb. 2).

Erkrankungen mit genetischen Ursachen können mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln und dem heute vorhandenen Wissen aus dem Humangenomprojekt aufgeklärt werden. So konnten bereits für die meisten der monogenen Erkrankungen (z.B. Cystische Fibrose, Chorea Huntington) das ursächliche Gen bzw. der Gendefekt nachgewiesen werden. Für multifaktoriell bedingte Erkrankungen wie die Schizophrenie ist der Nachweis von Genen jedoch erschwert, da diese, im Unterschied zu den monogen bedingten Erkrankungen, die Erkrankung nicht direkt verursachen (= kausale Gene), sondern dazu beitragen, das Erkrankungsrisiko zu erhöhen (= Risiko-, Suszeptibilitätsgene). Die Forschung steht hier erst am Anfang eines sicherlich noch langen Weges. Die Perspektiven, die eine Aufklärung der genetischen Ursachen mit sich bringen, rechtfertigen jedoch die Anstrengungen, die zurzeit dafür unternommen werden. Der Nachweis der molekularen Veränderungen, die zur Entstehung einer Erkrankung beitragen, könnte von größter Bedeutung für die Entwicklung von ursachenorientierter Diagnostik, Frühintervention und Therapie sein.

Im Folgenden sollen wesentliche Voraussetzungen für diese Arbeiten beschrieben, sowie der Stand der auf der Genetik basierenden Forschungsarbeiten kurz zusammengefasst werden.

■ Diagnose Schizophrenie

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Suche nach den Ursachen der Schizophrenie ist eine gesicherte Diagnose. Das bedeutet insbesondere die Abgrenzung gegenüber Verhaltensweisen, die zwar nicht der Norm entsprechen, aber nicht unbedingt als eine Fehlfunktion des Gehirns anzusehen sind. Im Gegensatz zu anderen genetisch komplexen Erkrankungen wie Diabetes oder Bluthochdruck gibt es bei den schizophrenen Störungen keine messbaren Laborwerte, die eine objektive Diagnose ermöglichen. Die psychiatrische Diagnose beruht auf einem ausführlichen persönlichen Interview durch erfahrene Psychiater zur Feststellung der Symptome, auf der Auswertung der Krankengeschichte des Patienten, auf dem Ausschluss anderer körperlicher Leiden oder Infektionen, die gleichartige Symptome hervorrufen können, ferner auf der Familiengeschichte der Erkrankung.

■ Stichproben zur Aufklärung von genetischen Faktoren

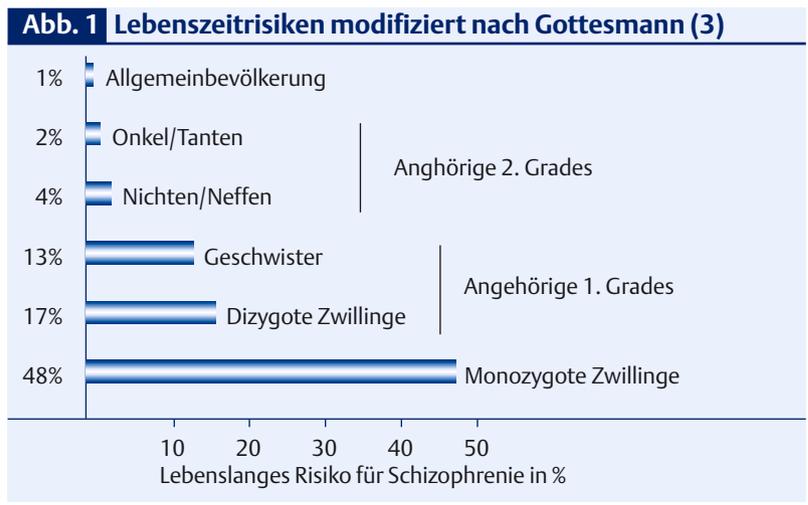
Grundlage für die Aufklärung von genetischen Faktoren durch molekulargenetische Methoden ist die Verfügbarkeit einer möglichst großen Anzahl an, von schizophre-

nen Störungen betroffenen, nicht miteinander verwandten Personen (Assoziationsstichprobe) bzw. die Verfügbarkeit einer großen Anzahl von Familien, in denen die Erkrankung vererbt wird (Kopplungsstichprobe). Von allen beteiligten Personen muss der Phänotyp (siehe „Diagnose“) definiert sein. Zusätzlich wird eine kleine Menge Blut für die Isolierung des Erbmaterials (DNA = Desoxyribonukleinsäure) benötigt. Bei beiden Stichproben wird untersucht, ob genetische Varianten häufiger bei den Erkrankten nachgewiesen werden können als durch Zufall zu erwarten ist.

Bei Assoziationsuntersuchungen wird die Häufigkeit des Vorkommens einer Variante bei den Erkrankten mit der Häufigkeit dieser Variante in einer Stichprobe aus der Normalbevölkerung verglichen. Da theoretisch dafür alle Gene in Frage kommen, sollten für diese Untersuchungen Hinweise bzw. Hypothesen zur Pathophysiologie der Erkrankung vorhanden sein. Damit kann die Zahl der Tests (mindestens 30.000–40.000 entsprechend der Anzahl der Gene) auf eine Zahl reduziert werden, die im Bereich der heutigen Möglichkeiten durchführbar ist.

Bei Kopplungsuntersuchungen wird dagegen untersucht, ob die gemeinsame Vererbung einer DNA-Variante häufiger an erkrankte Familienmitglieder erfolgt. Die Variante, deren Lokalisierung bekannt sein muss, kann in diesem Fall Aufschluss über die bisher unbekannt Lokalisation des Krankheitsgenorts vermitteln.

Während Assoziationsstichproben relativ leicht zu erhalten sind, ist das Zusammenstellen einer größeren Familienstichprobe mit mehreren an Schizophrenie Erkrankten sehr viel aufwändiger. Dies ist durch die Begleitumstände der Erkrankung (verminderte soziale Kontakte, zerstörte Familien, Furcht vor Stigmatisierung) bedingt. Für klassische LOD score Kopplungsanalysen werden Stammbäume mit mehreren Erkrankten und mehreren Generationen und Seitenzweigen bevorzugt. Ein relativ einfacher Test auf Kopplung beruht in der Untersuchung der



Markervererbung in erkrankten Geschwisterschaften. Hinweise auf Kopplung werden dabei erhalten, wenn eine bestimmte DNA-Variante häufiger bei beiden erkrankten Geschwistern auftritt als durch Zufall anzunehmen wäre.

Ein systematisches, hypothesenfreies Absuchen des gesamten menschlichen Erbgutes nach Genorten für Risikogene ist überwiegend mit Familienstichproben möglich, während Assoziationsstichproben ein gezieltes Absuchen bestimmter Gene ermöglichen – zumindest mit den Mitteln, die heute zur Verfügung stehen. Hat man jedoch durch systematisches Absuchen des Genoms Hinweise auf bestimmte chromosomale Regionen erhalten, können in einer verfeinerten Suche sowohl in Assoziationsstichproben als auch in Familienstichproben die in dieser Region enthaltenen Gene („Kandidatengene“) auf Assoziation mit der Erkrankung untersucht werden.

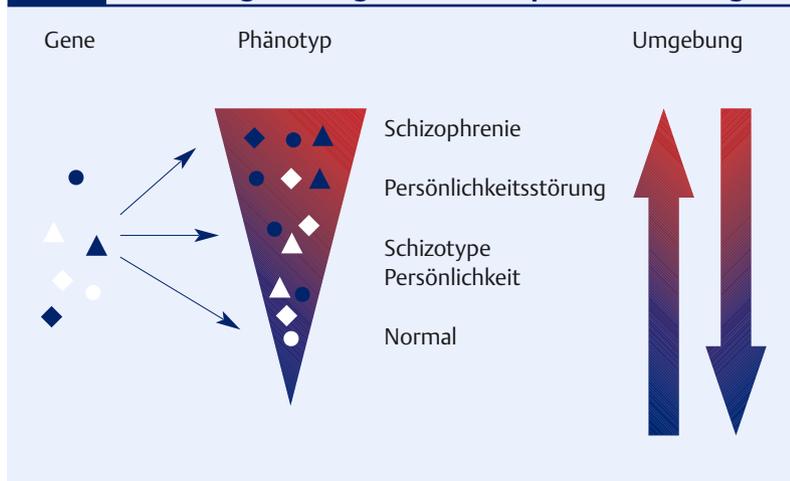
Molekulargenetische Grundlagen

Die weitgehende Aufklärung der Einzelbausteine („Entschlüsselung der genetischen Information“) des menschlichen Genoms ist eine gute Voraussetzung für die Aufklärung der genetisch komplexen, multifaktoriell bedingten Erkrankungen. Im Genom vorkommende Varianten sind damit nachweisbar und lassen sich als „Marker“ für den Nachweis von Genorten, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen, verwenden. Dadurch wurde es möglich, mehrere chromosomale Regionen nachzuweisen, die mit großer Wahrscheinlichkeit veränderte Gene enthalten, die das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie erhöhen.

Kartierung von Genorten für schizophrene Störungen

Weltweit haben mehrere Arbeitsgruppen größere Familienstichproben mit an Schizophrenie Erkrankten gesammelt und systematisch auf chromosomale Regionen untersucht, die mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen (5). Dabei gelten mindestens neun dieser Regionen (auf Chromosom 1q, 5q, 6p,

Abb.2 Vereinfachtes, hypothetisches Schema zu den heutigen Vorstellungen über genetisch komplexe Erkrankungen



Genvarianten (ausgefüllte Symbole) prägen den Phänotyp durch unterschiedliche Zusammensetzung und Anzahl. Umwelteinflüsse können die Ausprägung des Phänotyps in beide Richtungen beeinflussen.

6q, 8p, 10p, 13q, 15q und 22q) als Erfolg versprechend und rechtfertigen weitere Arbeiten zur Suche nach Kandidatengenen, die zur Erkrankung beitragen.

Zur Veranschaulichung dieser genetischen Kartierungsarbeiten soll auf einen Vergleich aus der geografischen Kartierung zurückgegriffen werden: Um ein bestimmtes Haus in einer bestimmten Straße in einer bestimmten Stadt irgendwo in der Welt zu finden, wird man zunächst versuchen, die Stadt (Chromosom) auf der Weltkarte (Genom) zu lokalisieren, dann die Straße (Gen) in dieser Stadt um anschließend dort das Haus (Genvariante) zu suchen. Die systematische Suche nach Genorten für Schizophrenie hat uns im Prinzip die Städte (Chromosomen) geliefert, in denen wir nun nach Straßen (Genen) und nach den Häusern in diesen Straßen (Veränderungen dieser Gene) suchen müssen.

Kandidatengene, ausgehend vom systematischen Absuchen des Genoms

In jüngster Zeit wurden in den im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Kandidatenregionen, durch Assoziationsuntersuchungen Gene nachgewiesen, die als Kandidaten für Suszeptibilitätsgene in Frage kommen.

Zu diesen Kandidatengenen gehören:

Chromosom 8p: Neuregulin 1 (8), ein Gen, das für ein Protein kodiert, das eine Rolle in Expression und Aktivierung von Neurotransmitterrezeptoren – unter anderem Glutamaterezeptoren – spielt.

Chromosom 6p: Dysbindin (6, 9). Das Protein spielt möglicherweise eine strukturelle Rolle bei der Bildung und dem Erhalt von neuromuskulären Synapsen.

Chromosom 22q: Catechol-O-Methyltransferase (COMT(2, 7)), Prolindehydrogenase (4). COMT ist ein am Abbau des Neurotransmitters Dopamin beteiligtes Enzym. Eine beeinträchtigte Aktivität dieses Enzyms könnte die Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt beeinflussen und damit die neuronale Signalübermittlung stören. Ein weiteres Kandidatengene in dieser Region (Prolindehydrogenase) wurde mit schizophrenen Störungen, die im Kindes- bzw. Jugendalter beginnen, assoziiert. Prolin ist ein möglicher Modulator von glutamaterger Signalübermittlung im Gehirn.

Chromosom 1q: Regulator of G-protein signalling 4 (RGS4, (1)). DNA-Varianten in diesem Gen waren in mehreren unabhängigen Stichproben mit schizophrenen Störungen assoziiert. Weiterhin wurde das Gen in post mortem Gehirnen von

Schizophrenen vermindert exprimiert gefunden. Das zugehörige Protein spielt bei der Regulation von G-Protein gekoppelten Rezeptoren (Dopamin, Glutamat, GABA) eine Rolle.

Für diese ausgewählten Gene wurden Hinweise durch Kopplungs- bzw. Assoziationsanalysen in mehreren unabhängigen Stichproben erhalten. Sie sind jedoch solange erst als Kandidaten einzuschätzen bis der endgültige Nachweis ihrer Bedeutung bei der Krankheitsentstehung durch die Aufklärung ihrer Funktion und deren eindeutige Zu-

ordnung zur Erkrankung vorliegt. Diese Arbeiten werden von den gegenwärtigen Bestrebungen, die Funktionen aller menschlichen Gene aufzuklären, profitieren, werden aber noch einen größeren Zeitraum beanspruchen. Erst mit diesem Nachweis werden sich jedoch mögliche neue Wege für auf einem besseren Krankheitsverständnis beruhende Diagnose, Prävention und Therapie eröffnen.

Summary

Heritability of schizophrenic disorders is well known since Emil Kraepelin

and well established by family- and twin studies. Progress in development of methods in molecular genetics have made it possible today to search for causes of a disease even if little is known about the pathophysiology of the illness. The intention of this review is to give a short introduction into the scientific foundations of this work as well as to stress preliminary results of the worldwide search for genetic causes of schizophrenia.

Key Words:

schizophrenia genetics – linkage – candidate genes

Literatur

1. Chowdari KV, Mirnic K et al. Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1373–1380
2. Egan MF, Goldberg TE et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917–6922
3. Gottesman I. *Schizophrenia Genesis*. New York, W.H. Freeman, 1991
4. Liu H, Heath SC et al. Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3717–3722
5. Riley BP, McGuffin P. Linkage and associated studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97: 23–44
6. Schwab SG, Knapp M et al. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 185–190
7. Shifman S, Bronstein M et al. A Highly Significant Association between a COMT Haplotype and Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1296–1302
8. Stefansson H, Sigurdsson E et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877–892
9. Straub RE, Jiang Y et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 337–348

Korrespondenzadresse:

Sibylle G. Schwab
Dieter B. Wildenauer
Molekulargenetisches Labor der
Psychiatrischen Klinik
Universität Bonn
Wilhelmstrasse 31
53111 Bonn
Email: sibylle.schwab@ukb.uni-bonn.de
dieter.wildenauer@ukb.uni-bonn.de

Glossar

Suszeptibilitätsgene (=Risikogene)

Gene, die zwar zur Krankheitsentstehung beitragen, d.h. das Risiko zu erkranken erhöhen, allein jedoch nicht kausal sind.

Kandidatengene

Gene, die für möglicherweise krankheitsrelevante Proteine (Rezeptoren, Enzyme, etc.) kodieren, z.B. Gene für Dopaminrezeptoren bei Schizophrenie.

Kopplung

Zwei beliebige Genorte auf einem Chromosom haben eine Wahrscheinlichkeit von 50% während der Meiose durch Rekombination getrennt zu werden. Je näher die beiden Genorte zusammenliegen, desto geringer wird diese Wahrscheinlichkeit (= die Genorte sind gekoppelt). Bei der Kopplungsanalyse wird die Kopplung eines Genorts, von dem die Lokalisation bekannt ist (Marker) mit dem Krankheitsgenort, bei dem die Lokalisation unbekannt ist, untersucht. Dadurch kann Aufschluss über die chromosomale Position des Krankheitsgenorts erhalten werden.

Lod score (= Logarithm of the odds score)

ein Wahrscheinlichkeitsmaß, das die Stärke der Kopplung zwischen zwei Genorten angibt. Ein Lod score von >3 wird als Hinweis für Kopplung, ein Lod score von -2 als Ausschluss für Kopplung angesehen.

(Genetische) Assoziation

Ein Genort bzw. eine Variante des Genorts ist mit der Erkrankung assoziiert, wenn er (sie) häufiger in einer Stichprobe von Erkrankten als in einer Stichprobe von nichterkrankten Kontrollpersonen nachgewiesen wird.

Monogen

Eine Erkrankung wird durch ein einziges Gen bzw. eine Variante des Gens verursacht.

Oligo-, polygen

Eine Erkrankung wird durch wenige (oligogen) oder viele Gene (polygen), die additiv oder interaktiv wirken können, verursacht.

Multifaktoriell

Eine Bezeichnung für Erkrankungen mit nachweisbarem genetischen Hintergrund und zusätzlicher Beteiligung von nichtgenetischen Faktoren (Umwelteinflüssen).

Genom

Die Gesamtheit des genetischen Materials (Erbsubstanz) einer Spezies, beim Menschen repräsentiert durch die Chromosomen im Zellkern.