

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Genetik der Schizophrenie

Bailer U, Aschauer H, Kasper S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (3), 25-31

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Genetik der Schizophrenie

U. Bailer, H. N. Aschauer, S. Kasper

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien weisen darauf hin, daß genetische Faktoren an der Entstehung von schizophrenen Störungen beteiligt sind. Die Schizophrenie gehört zu den genetisch komplexen, multifaktoriellen Erkrankungen, die keinem monogenen Erbgang folgen und bei denen auch nichtfamiliäre Umgebungsfaktoren (psychosozial, psychologisch, biologisch) eine wichtige Rolle spielen. Dabei wird intrafamiliär ein variierender Phänotyp übertragen, der zunehmend genauer charakterisiert werden kann (Schizophrenie-Spektrumerkrankungen). Keines der heute bekannten Gene mit vermuteter pathophysiologischer Relevanz spielt nach den bisherigen Erkenntnissen für sich alleine eine substantielle Rolle. Die Beteiligung mehrerer oder vieler Gene, die möglicherweise bei verschiedenen Menschen in unterschiedlicher Zusammensetzung vorhanden sind und für die Erkrankung prädisponieren, ist wahrscheinlich. In den vergangenen Jahren ist es gelungen, mehrere replizierbare Regionen auf dem Genom zu identifizieren, in denen vermutlich Vulnerabilitätsgene für Schizophrenie liegen. Diese müssen jedoch durch Isolierung und Charakterisierung erst bestätigt werden. Eine molekulargenetische prädiktive Diagnose ist wegen der Komplexität des Vererbungsmodus nicht zu erwarten.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Genetik, Kopplungsstudien, Assoziationsstudien

Family-, twin-, and adoption-studies indicate that genetic factors play a role in the development of schizophrenic disorders. Schizophrenia is a genetically complex multifactorial disease as it does not follow monogenic transmission while non-familial environmental factors (psychosocial, psychological, biological) have a strong additional impact. A continuous phenotype (schizophrenia spectrum diseases) is transmitted in families which can now be more precisely characterised. Genes coding for proteins with presumed pathophysiological relevance are apparently not sufficient for playing a major causal role. A variable number of possibly interacting genes predisposing to the disease is likely. In the last years several candidate regions in different regions of the genome have been identified in a replicable manner by linkage studies. However, final proof has to come from isolation and identification of the genes. A molecular genetic preclinical diagnosis will not be possible due to the complex multifactorial model of transmission. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002; 3 (3): 25–31.

Key words: schizophrenia, genetics, linkage studies, association studies

Die Schizophrenie ist mit einer weltweit recht gleichmäßigen Häufigkeit von ca. 1 % ein Dreh- und Angelpunkt der Psychiatrie geworden: Nosologie und Klassifikation, Diagnostik und Biochemie, Psychopharmako- und Verhaltenstherapie haben sie zum Gegenstand intensiver Forschung gemacht. Auch für die psychiatrische Genetik ist die Schizophrenie geradezu paradigmatisch geworden. Sie ist von zahllosen Untersuchern mit allen Methoden der biometrischen Genetik wieder und wieder analysiert worden. Trotz der Bemühungen eines ganzen Jahrhunderts ist sie nach wie vor eine rätselhafte Erkrankung. Bis heute ist das gesicherte Wissen hierzu trotz intensiver Forschungsanstrengungen auf die anerkannte Relevanz folgender Risikofaktoren begrenzt:

- Prädilektionsalter für Erstmanifestation 17 bis 30 Jahre, wobei das Ersterkrankungsalter bei Männern bei gleich hoher Lebenszeitprävalenz im Mittel 2 Jahre früher liegt als bei Frauen.
- Familiäre Belastung mit Schizophrenie, wobei das relative Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei einem schizophrenen Angehörigen 1. Grades etwa 5- bis 15fach erhöht ist [1].
- Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt, die zu einer Erhöhung des relativen Risikos um 1,5 bis 2,0 führen, wobei aber eine Spezifikation dieser Risikofaktoren nur unzureichend möglich ist [2, 3].
- Geburt in Frühjahrs- und Wintermonaten mit einem geringfügig, aber – zumindest in Populationen, die in der Großstadt geboren und aufgewachsen sind – sicher replizierbar erhöhten Erkrankungsrisiko (relatives Risiko 1,2 bis 1,5). Dieser Befund wird aber methodenkritisch diskutiert [4–6].

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 Ursa-

chen beruhende Disposition zugrunde liegen muß, die jedoch durch psychosoziale und/oder psychologische Umwelteinflüsse modifiziert oder relevant werden kann. Eine seit langem bekannte Beobachtung ist eine gewisse familiäre Häufung der schizophrenen Erkrankungen. Hinweise darauf wurden durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien erhalten. Allerdings muß man andererseits feststellen, daß etwa 80 % aller Patienten keinen erstgradig Verwandten mit der gleichen Erkrankung haben.

Krankheitsbegriff

Mit dem Begriff „Schizophrenie“ wird eine Gruppe von Erkrankungen bezeichnet. Nach E. Bleuler, der den Begriff der Schizophrenie 1911 vorgeschlagen hat, 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. Die Diagnose „Schizophrenie“ hängt ganz wesentlich von den Kriterien des Krankheitsbegriffs (z. B. ICD-10, DSM-III-R, DSM IV) ab. Die Schizophrenie stellt einen Symptomkomplex dar, der fließende Grenzen zu anderen psychiatrischen Krankheiten (z. B. Zyklothymien, Persönlichkeitsstörungen) aufweist. Die große Mehrzahl der Autoren weist auf die im Längsschnitt vorhandene Wandelbarkeit der Bilder hin. Man hat versucht, Besonderheiten der Symptomatik und des Verlaufs zur Grundlage genetischer Analysen zu machen. Welche klinischen „Formen“ stehen für die genetische Analyse zur Verfügung?

Klinische Prägnanztypen

Seit langem hat man vier Prägnanztypen der Symptomatik abgegrenzt, die allerdings sehr wohl fließende Über-

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Ursula Bailer, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: ursula.bailer@akh-wien.ac.at

gänge zeigen und auch im Längsschnitt nicht erhalten bleiben müssen:

- Hebephrene Form: Sie ist durch frühen Beginn und durch die Trias von Affekt-, Denk- und Aktivitätsstörung mit heiter-läppischer Gestimmtheit gekennzeichnet.
- Katatone Form: In akuten Exazerbationen kommt es zu psychomotorischer Hyperkinese (Erregung) oder Hypokinese (Stupor). Daneben bestehen Wahn, Halluzinationen, Denk- und Affektstörungen.
- Paranoid-halluzinatorische Form: Hier herrscht wahnhaftes und halluzinatorisches Erleben vor. Diese Form ist typisch für Ersterkrankungen jenseits des 40. Lebensjahres.
- Schizophrenia simplex: Diese Form ist durch schleichenden Verlauf, Verlust des Antriebs ohne eindrucksvolle Erscheinungen gekennzeichnet, zuweilen kommen Leibgefühlstörungen hinzu.

Nach ICD-10 sind die schizophrenen Störungen im allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affektivität gekennzeichnet. Die Klarheit des Bewußtseins und die intellektuellen Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt. Im Laufe der Zeit können sich jedoch gewisse kognitive Defizite entwickeln. Unter-

schieden wird dabei zwischen der paranoiden, der hebephrenen, der katatonen, der undifferenzierten Schizophrenie sowie der Schizophrenia simplex. Weiters wird zwischen dem schizophrenen Residuum und der post-schizophrenen Depression unterschieden.

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 von Patienten nachwiesen. In der überwiegenden Mehrheit der neueren, auf operationalisierten Diagnosesystemen beruhenden Familienstudien wurde bei Angehörigen Schizophrener trotz einer breiten Variation der Lebenszeitprävalenzraten (1 bis 16 %, s. Tab. 1) eine signifikant höhere Häufigkeit von Sekundärfällen im Vergleich zu Angehörigen Gesunder (0 bis 2 %) gefunden.

Zwillingsstudien

Höhere Konkordanzraten für Schizophrenie bei eineiigen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingspaaren belegen übereinstimmend die Relevanz genetischer Faktoren für das Auftreten der Schizophrenie (Tab. 2). Die unvollständige Konkordanz (45 bis 75 %) monozygoter Zwillinge bezüglich der Schizophrenie (inkl. assoziierter Störungen) weist aber auf die Relevanz nichtgenetischer Ursachenfaktoren hin. Zwillingsstudien belegen, daß die genetische Übertragung der Schizophrenie auch durch phänotypisch Gesunde erfolgen kann [7]. Bei der Untersuchung von Nachkommen von monozygoten Zwillingspaaren, die diskordant für Schizophrenie sind, fanden sich vergleichbar erhöhte Erkrankungsrisiken sowohl bei Nachkommen des erkrankten Zwillings als auch bei den Nachkommen des nichterkrankten Zwillings. So kann also davon ausgegangen werden, daß gesunde Angehörige Schizophrener die genetische Anlage übertragen, ohne selbst erkranken zu müssen (erniedrigte Penetranz). Offen ist, ob dabei das Fehlen nichtgenetischer, vor allem individueller Risikofaktoren oder das Vorhandensein protektiver Faktoren vor der Erkrankungsmanifestation schützt.

Adoptionsstudien

Adoptionsstudien sind ein noch stärkerer Beleg für eine genetische Determination [8, 9]. Die aus dem Verhältnis der Konkordanzraten ermittelte Schätzung für den Anteil der durch genetische Faktoren erklärbaren ätiologischen Varianz (Heritabilität) beträgt zwischen 50 und 87 % (Metaanalyse über alle publizierten Studien nach McGue und Gottesman [10] und Cannon et al. [11]). Unter den verschiedenen Optionen zur Definition der Schizophrenie variiert das Ausmaß an Heritabilität; es ist bei Anwendung des DSM-III-R als Diagnosemanual besonders hoch [12, 13]. Geschlechtsspezifische genetische Effekte sind zumindest in umfangreichen repräsentativen Studien nicht feststellbar [11].

Familiäre Umgebungsfaktoren scheinen aufgrund varianzanalytischer Auswertungen von Zwillingsstudien insgesamt kaum eine entscheidende Rolle zu spielen [10, 11]. In dieser Hinsicht sind vor allem Adoptionsstudien informativ, die familiäre Umgebungsfaktoren systematisch variieren. Auch alle neueren Adoptionsstudien weisen auf die geringe Relevanz familiärer Umgebungsfaktoren hin

Tabelle 1: Alterskorrigierte Wiederholungsrisiken für Schizophrenie bei Angehörigen 1. Grades im Vergleich zu Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung (nach Maier et al. [49])

Autoren	Wiederholungsrisiko (Lebenszeitprävalenz) für Erkrankung des Indexfalles bei Angehörigen 1. Grades	Lebenszeitprävalenz in der Allgemeinbevölkerung
Coryell & Zimmermann [50] (RDC/DSM-III)	1,4 %	0,0 %
Gershon et al. [51] (RDC/DSM-III)	3,1 %	0,6 %
Kendler et al. [52] (DSM-III-R)	8,0 %	1,1 %
Maier et al. [53] (RDC/DSM-III)	5,2 %	0,5 %
Parnas et al. [54]* (DSM-III-R)	16,2 %	1,9 %

* Prospektive Untersuchung bei Kindern schizophrener Mütter und Kontrollen (Kopenhagener Hochrisikostudie)

Tabelle 2: Ergebnisse neuerer Zwillingsstudien bei Schizophrenie (nach Maier et al. [49])

Autoren	Anzahl untersuchter Paare (Indexfall mit Schizophrenie)		Probandenweise Konkordanzraten	
	MZ	DZ	MZ	DZ
Kringlen [55] (ICD-7)	555	90	45 %	15 %
Farmer et al. [56] (DSM-III-R)	21	21	48 %	10 %
Onstad et al. [57] (DSM-III-R)	31	28	48 %	4 %
Franzek & Beckmann [12] (DSM-III-R)	21	18	75 %	11 %
Cannon et al. [58] (DSM-III-R/ICD-8)*	134	374	46 %	9 %

* Einzige epidemiologische Stichprobe aller in einer Region geborenen Zwillinge; MZ = monozygote Zwillingspaare; DZ = dizygote Zwillingspaare

[8, 9]; insbesondere gleichen sich weitgehend die Wiederholungsrisiken bei Kindern Schizophrener, die ihren Eltern durch Adoption entzogen wurden, und Kindern, die bei ihren biologischen Eltern mit Schizophrenie aufwuchsen. Daraus folgt, daß die Sozialisation durch einen Elternteil mit Schizophrenie keinen wesentlichen nichtgenetischen Beitrag zur Krankheitsentstehung liefert.

„Schizophrenes Spektrum“

Das Spektrumskonzept schizophrener Störungen umfaßt alle jene Erkrankungen, die mit der Schizophrenie eine gemeinsame Ätiologie (insbesondere familiär-genetische Ursachenfaktoren) teilen. Ausgehend von früheren Beobachtungen, u. a. von Kraepelin, und im Anschluß an die Kopenhagener Adoptionsstudie von Kety et al. [9] wurde postuliert, daß sich die familiär vermittelte Anlage zur Schizophrenie auch in weniger ausgeprägten Störungen manifestieren kann, die aber mit der Schizophrenie charakteristische Symptome und Verlaufsscharakteristika teilen. Zu diesen sogenannten Spektrumserkrankungen gehören neben der Schizophrenie schizoaffektive Störungen, schizotype Persönlichkeitsstörungen und andere Psychosen (inkl. psychotische affektive Störungen). Diese Störungen kommen bei biologischen Angehörigen Schizophrener überzufällig häufig vor [14, 15].

Formalgenetischer Übertragungsmechanismus, genetisches Modell

Aus den bisher beschriebenen Untersuchungen geht hervor, daß die potentielle Vererbung keinesfalls auf einen Mendelschen (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 in der Allgemeinbevölkerung relativ häufig ($\geq 1\%$).
- Die Abstufung des Schweregrades reicht von leicht bis schwer (quantitative Unterschiede).
- Schwerer Erkrankte 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 erstem und zweitem Grad kleiner als die Hälfte).

Das derzeit plausibelste formalgenetische Modell der Schizophrenie nimmt eine multifaktoriell-polygene Übertragung mit vielen beitragenden Genen an, von denen jedes nur einen kleineren Teil zum Erkrankungsrisiko beiträgt. Die Phänotypmanifestation wird zudem durch nicht-familiäre Faktoren beeinflusst. Hinweise auf Hauptgeneffekte, wobei ein Gen einen substantiellen, andere Gene aber nur einen deutlich kleineren Teil beitragen, liegen derzeit – jedenfalls für die Mehrheit hochbelasteter Familien – nicht vor. Eine genetische Heterogenität, bei der jeweils verschiedene Genkombinationen die Schizophrenie hervorrufen können, ist möglich, wobei die resultierenden, ätiologisch unterschiedlichen, möglichen Varianten derzeit nicht mit klinischen Mitteln differenziert werden können.

Mehrere Studien in belasteten Familien berichteten eine zunehmende Vorverlagerung des Ersterkrankungsalters von einer Generation zur nächsten [16–18] oder einen zunehmenden Schweregrad der Störung. Es liegen aber widersprüchliche Befunde vor [17]. Dieses klinische Phänomen ist unter dem Begriff „Antizipation“ bekannt. Als sein molekulargenetisches Korrelat wurde bei einer ganzen Reihe von monogenen ZNS-Erkrankungen (z. B. Huntington-Erkrankung) gefunden, daß über zunehmende Destabilisierung eines Gens durch expandierende Trinukleotidsequenzen eine Progression der Erkrankung über die Generationen hinweg induziert wird. Bei fehlendem molekulargenetischem Korrelat der Antizipation bei Schizophrenie (d. h. bisher kein Nachweis einer Längenzunahme von Trinukleotidsequenzen von einer Generation zur anderen) [19] muß die klinische Vorverlagerung des Ersterkrankungsalters zurückhaltend interpretiert werden. Diese gebotene Vorsicht ist um so mehr angezeigt, als die retrospektive Feststellung des Ersterkrankungsalters und zahlreiche andere mögliche Erinnerungs-, Selektions- und Methodenartefakte das beobachtete Muster von Antizipation fälschlich verursachen können [17].

Wie oben erwähnt, geht man heute von einer multifaktoriellen Genese der schizophrenen Erkrankungen aus. Am wahrscheinlichsten ist die Beteiligung mehrerer Gene, die vermutlich zusammenwirken und möglicherweise in unterschiedlichen Kombinationen (Heterogenie) und in Verbindung mit Umweltfaktoren zur Erkrankung führen können. Es handelt sich dabei aller Wahrscheinlichkeit nach um „Vulnerabilitätsgene“, 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.

Molekulargenetische Untersuchungen

Kopplungsuntersuchungen

Klassische „Lod-score“ (Linkage-, Kopplungs-) 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).

Ziel der Kopplungsanalyse ist es, innerhalb von Familien die gemeinsame Vererbung eines polymorphen Markers mit bekannter chromosomaler Lokalisation mit der Erkrankung nachzuweisen. Untersuchungseinheit sind dabei Familien mit zwei oder mehr erkrankten Mitgliedern. Während bei monogenen Erkrankungen vor allem Großfamilien untersucht werden, haben sich für komplexe genetische Störungen vor allem erkrankte Geschwisterpaare als besonders geeignet erwiesen, da sich in kleinen Familien-einheiten, sogenannten Kernfamilien, eher Homogenität der genetischen Ursachen annehmen läßt als für in größeren Stammbäumen weit voneinander entfernt erkrankte

Angehörige. Bei erkrankten Geschwisterpaaren wird auf eine überzufällig hohe Übereinstimmung von Allelen eines Markers geprüft (Allel = Bezeichnung für eine in ihrer Basenzusammensetzung charakteristische Form eines Gens, das an einem definierten Ort [= Genlocus] eines Chromosoms oder DNS- bzw. RNS-Genoms liegt). Ein Maß für die Kopplungsstärke gibt der Lod-Score. Werte $> 3,0$ gelten als beweisend für Kopplung, Werte zwischen 2,0 und 3,0 als Hinweis. Lod-Score-Werte zwischen 2,0 und 3,0 sind vor allem dann interessant, wenn für die Region Replikationen in unabhängigen Stichproben mit ähnlichen Kopplungsstärken bekannt sind.

Prinzipiell stehen alle experimentell nachweisbaren genetischen DNS-Polymorphismen als Marker für Kopplungsuntersuchungen zur Verfügung:

- Kandidatengenansatz: Es werden Polymorphismen von Genen untersucht, deren Genprodukte einen Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Störung vermuten lassen (z. B. Rezeptor-Gene von Neurotransmittern wie Dopamin, Serotonin). Inzwischen ist eine Vielzahl von Varianten in kodierenden und nichtkodierenden Bereichen von Kandidatengen durch direkte Mutationsanalyse identifiziert worden, die damit als genetische Marker für Kopplungs- und Assoziationsstudien verwendet werden können.
- Systematischer Genomscan: Hierfür werden hochpolymorphe DNS-Marker in engem Abstand verwendet, die das gesamte Genom von der Spitze des Chromosom 1 bis zum Ende des Chromosom X abdecken. Der genetische Abstand zwischen zwei benachbarten Markern sollte nicht mehr als 10–20 cM betragen (Centimorgan [cM]: Nach dem Genetiker Thomas Hunt Morgan benanntes Maß für die Häufigkeit der Rekombination zwischen zwei genetischen Markern. Die Einteilung in Morgan-Einheiten beruht auf der Beobachtung, daß Rekombinationsereignisse zwischen zwei Markern um so seltener sind, je näher sie beieinander liegen. Ein Centimorgan entspricht 1 % Rekombination. Das menschliche Genom ist ca. 3300 Centimorgan lang. Bei einer Länge von ungefähr 3×10^9 Basenpaaren entspricht ein Centimorgan ca. 90 Kilobasen DNS). In Simulationsanalysen konnte nachgewiesen werden, daß dieser Abstand für den Nachweis einer Kopplung zwischen Markergenort und Krankheitsgenort in der Regel genügt [20]. Da das menschliche Genom ca. 3300 cM umfaßt, würden also unter günstigen Bedingungen ca. 350 Marker für den Nachweis einer Kopplung benötigt. Diese DNS-Marker müssen nur möglichst polymorph sein, sie müssen nicht funktional bedeutend sein.

Bei Kopplungsstudien ist im Vergleich zu Assoziationsuntersuchungen die Wahrscheinlichkeit der Replikation eines falsch-positiven Befundes gering. Replikationen stellen daher ein entscheidendes Argument für die Validität eines Kopplungsbefundes dar. Ein weiterer Vorteil gegenüber den Assoziationsuntersuchungen besteht in der Möglichkeit einer gleichmäßigen Abdeckung des menschlichen Genoms mit einer relativ geringen Anzahl von Markern (s. o.: systematischer Genomscan). Der Nachteil der Kopplungsstudien besteht darin, daß der Effekt des potentiellen Gens relativ groß sein muß, damit es entdeckt werden kann. Bei polygenetischen oder multifaktoriellen Modellen ist das aber von vornherein fragwürdig.

Bisher wurde nur in zwei Studien bei Schizophrenie eine gesicherte Kopplung gefunden, entsprechend den

von Lander und Kruglyak [21] definierten Signifikanzgrenzen für gesicherte Kopplung. Dies bedeutet, daß ein sicherer Beweis für eine Kopplung bei $p < 0,00002$ besteht, wahrscheinlich besteht eine Kopplung bei $p < 0,0007$. Obwohl die erste Studie von einer gesicherten Kopplung mit Chromosom 5q bei britischen und isländischen Familien berichtete [22], wurden anschließend zahlreiche Nichtreplikationen publiziert [23]. Eine kombinierte Reanalyse verschiedener Datensätze [24], darunter auch die ursprüngliche Studie von Sherrington et al. [22], schloß ein Vulnerabilitätsgen auf Chromosom 5q aus. Analysen zusätzlicher Marker in einer neuen Stichprobe britischer und isländischer Familien führten ebenfalls zu negativen Ergebnissen in bezug auf eine Kopplung mit 5q [25].

Die zweite Studie mit dem Ergebnis einer gesicherten Kopplung ergab sich mit 6p [26]. Eine Korrektur für multiples Testen (unterschiedliche Diagnose- und formalgenetische Übertragungsmodelle) vergrößerte allerdings den p-Wert. Eine zahlenmäßige Aufstockung der ursprünglichen Stichprobe um weitere 79 Familien erbrachte eine weitere Zunahme des genomweiten p-Wertes [27], also ein Verschwinden der Signifikanz. Eine andere Studie [28] fand wiederum einen Hinweis für wahrscheinliche Kopplung mit Chromosom 6p (= Replikation), eine Analyse weiterer 713 Familien, die im Rahmen eines multizentrischen Projektes von 14 weltweiten Arbeitsgruppen gesammelt wurden, erbrachte wieder einen Hinweis für wahrscheinliche Kopplung in dieser Region auf 6p [29]. Weitere Studien, die keine Kopplung mit Chromosom 6p fanden, wurden publiziert [30–34].

Zusätzliche Beachtung findet die Tatsache, daß die Marker, mit denen in den Studien auf 6p [26–28] Hinweise für wahrscheinliche Kopplung gefunden wurden, in einem sehr großen Chromosomenabschnitt liegen. Wang und Mitarbeiter [35] führten eine Assoziationsstudie innerhalb von Familien durch und fanden ein Kopplungsungleichgewicht zwischen Schizophrenie und einem Gen auf Chromosom 6p, welches die spinocerebelläre Ataxie Typ I verursacht. Es ist schwierig, die statistische Bedeutung dieses Ergebnisses zu interpretieren, aber diese Ergebnisse engen wesentlich den Chromosomenabschnitt auf 6p ein, auf dem sich ein mögliches Kandidatengen für Schizophrenie befinden könnte.

Wahrscheinliche Kopplung mit Chromosom 8p wurde in zwei Studien gefunden [36, 37], die bereits erwähnte Kollaborationsstudie, bei der 713 Familien untersucht wurden, fand ebenfalls eine wahrscheinliche Kopplung mit Chromosom 8p [29], mindestens eine Studie [38] fand keine Kopplung.

Hinweise für das Vorliegen von Vulnerabilitätsgenen für Schizophrenie auf anderen Chromosomenabschnitten sind weniger überzeugend. Eine Kopplung mit Markern auf 5q, 79 mb entfernt von der von Sherrington et al. [22] gefundenen Region, war in einer Studie wahrscheinlich [39] und annähernd wahrscheinlich in einer anderen [40], eine fehlende Kopplung wurde allerdings von Moises et al. [38] gefunden (Megabasen [mb]: z. B. für Längenangaben von DNS-Fragmenten, 1 mb = 1000 kb [Kilobasen] = 1.000.000 Basenpaare). Ein anderes wahrscheinliches Vulnerabilitätsgen für Schizophrenie wurde auf Chromosom 22q beschrieben [41], aber auch hier wiederum wurden negative Ergebnisse publiziert [42–44]. Kopplungsanalysen mit anderen Chromosomenabschnitten (3p, 9p

und 20p) erbrachten ebenfalls keinen konstanten Hinweis für wahrscheinliche Kopplung in diesen Abschnitten.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse aller bisherigen Kopplungsanalysen auf das Vorliegen von Vulnerabilitätsgenen auf Chromosom 6 und 8 hin. Daß es auch jeweils negative Ergebnisse in diesen Bereichen gibt, zeigt, daß es sich dabei um vorläufige, noch nicht definitive Ergebnisse handelt. Mögliche Kopplungen mit anderen Chromosomen (3, 5, 9, 20 und 22) sind weniger gesichert.

Befunde aus genomweiten Kopplungsuntersuchungen

Von besonderer Bedeutung sind Kopplungsstudien, die das gesamte Genom bei Familien mit schizophrenen Erkrankungen untersucht haben. Diese sogenannten genomweiten Studien („genome scans“) könnten mit größerer statistischer Sicherheit Genorte finden, als wenn nur einzelne Chromosomenabschnitte auf Kopplung untersucht werden (klarere statistische Signifikanzgrenzen). Insgesamt neun Regionen – Chromosomenabschnitte 1q, 2p, 4p, 5q, 6p, 8p, 10p, 10q, 13q und 22q – stehen zur Zeit in der Diskussion, mögliche Risikogene für schizophrene Erkrankungen zu enthalten. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse von solchen genomweiten Kopplungsstudien auf der ganzen Welt aufgelistet. Regionen, die von keiner anderen Arbeitsgruppe repliziert werden konnten, sind nicht dargestellt. Aus der Tabelle ist zu erkennen, daß die Ergebnisse uneinheitlich sind, daß aber doch gewisse Regionen replizierbare Kopplungen ergeben. In diesen Regionen könnten Gene lokalisiert sein, die die Anfälligkeit, an einer Schizophrenie zu erkranken, erhöhen. Eine der Studien zeigt überhaupt keine Kopplung, andere zeigen eine oder mehrere Kopplungen an verschiedenen Chromosomen (polygenetische Verursachung neben multifaktorieller Genese).

Ist der Effekt des potentiellen Risikogens sehr gering, oder ist das Allel in der Bevölkerung sehr häufig, muß bei der Identifizierung des Gens auf Assoziationsuntersuchungen zurückgegriffen werden.

Assoziationsuntersuchungen

Ziel der Assoziationsanalyse ist es, durch Vergleich einer Patienten- mit einer Kontrollstichprobe, ein mit der Erkrankung assoziiertes genetisches Merkmal nachzuweisen. Funktionell relevante Genvarianten (Kandidatengene) sind dabei von besonderem Interesse.

Assoziationsuntersuchungen sind besonders anfällig für falsch-positive Befunde, wenn Patienten- und Kontrollgruppen aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen stammen. Infolge von Unterschieden in der Häufigkeit eines genetischen Merkmals in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen kann Assoziation mit einer Bevölkerungsgruppe die Assoziation mit der Erkrankung vortäuschen. Daher sind Assoziationsuntersuchungen in Kernfamilien aus einem Betroffenen und dessen Eltern vorzuziehen, wobei die Häufigkeit der Allele des Betroffenen (Fall) mit der Häufigkeit der nicht von den Eltern an den Betroffenen übertragenen Allele (interne Kontrolle) verglichen wird [45]. Ein Vorteil von Assoziationsuntersuchungen ist

die Möglichkeit des Nachweises von Risikogenen mit geringem Beitrag zur Krankheitsentstehung (Polygenetisches Modell). Ein experimenteller Nachteil ist, daß der punktförmige Nachweis die Untersuchung einer großen Anzahl geeigneter Marker (mehrere Tausend) erfordert, um das menschliche Genom systematisch zu durchsuchen.

Bisher ist noch keine sicher bestätigte Assoziation mit der Schizophrenie bekannt. Hinweise für Assoziationen bestehen für das Dopamin-D3-Rezeptor-Gen und das Serotonin-2A-Rezeptor-Gen [46–48].

Zusammenfassung

Die familiäre Häufung und die mögliche genetische Determination der Schizophrenie sind etabliert, wohingegen ihr molekulargenetischer Mechanismus aber weiterhin unklar ist. Sicher ist lediglich, daß die Schizophrenie keinem bekannten monogenen Erbgang folgt; vielmehr ist die Beteiligung mehrerer Gene und deren Interaktion mit nichtgenetischen Umweltfaktoren (multifaktoriell) anzunehmen. Molekulargenetische Methoden können zwar prinzipiell auch bei solchen komplexen genetischen Erkrankungen die beitragenden Vulnerabilitätsgene identifizieren. Erheblich erschwert wird die Suche durch den unscharfen, intrafamiliär übertragenen Phänotyp: Anstelle des Vollbildes des diagnostisch identifizierbaren Syndroms kann bei gleicher genetischer Ausstattung auch ein alternativer, weniger ausgeprägter, auch subklinischer Phänotyp vorkommen (Gen-Umwelt-Interaktion). Diese Konstellation teilt die Schizophrenie mit vielen häufigen Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus Typ I und Typ II, koronare Herzerkrankung, Hypertonie. Trotz dieser Schwierigkeiten konnten mehrere Kandidatenregionen gefunden und in Replikationstests bestätigt werden. Der endgültige Beweis für Vulnerabilitätsgene in einer Kandidatenregion erfordert allerdings den direkten Nachweis von pathogenen Mutationen. Diese Identifikation steht noch aus.

Die Zukunft der genetischen Forschung bewegt sich jetzt in die Richtung, in den Regionen, in denen Kopplung

Tabelle 3: Genomweite Kopplungsstudien bei Schizophrenie (nach Aschauer [59])

Studie	Chromosom								
Autoren	2p	4p	5q	6p	8p	10p	10q	13q	22q
Pulver et al. [37, 60], Antonarakis et al. [61]					+			+	+
Moises et al. [38]	+			+					
Coon et al. [41]		+							+
Barr et al. [62]									
Kalsi et al. [42]					+			+	
Levinson et al. [63]							+		
NIMH Initiative [64]					+	+			+
Williams et al. [48]							+		
Straub et al. [65]			+	+	+	+			
Wildenauer et al. [66]			+	+					
DeLisi et al. [67]	+	+					+	+	+
Bailer et al. [68]				+					

Übereinstimmung und fehlende Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von genomweiten Kopplungsstudien mit molekulargenetischen DNS-Markern auf der Suche nach Regionen mit möglichen Vulnerabilitätsgenen für schizophrene Erkrankungen. + = Hinweis auf Kopplung; p = kurzer Arm des Chromosoms; q = langer Arm des Chromosoms. Es sind nur Regionen dargestellt, in denen auch eine Replikation in einer unabhängigen Stichprobe erfolgte.

gefunden wurde, Gene zu finden, die für diese Kopplung verantwortlich sind. Diese Regionen der Kopplungen sind nämlich noch sehr breit (ca. 20 cM), es sind viele Gene dort lokalisiert, viele, die wir kennen, viele aber, die wir noch nicht kennen. Über Identifizierung eines Kopplungsungleichgewichtes muß die Region weiter eingengt werden. Die Identifizierung von Genen wird von dem raschen Fortschreiten der Sequenzierung des menschlichen Genoms profitieren. D. h., die Identifikation von Anfälligkeitsgenen erfordert also entweder Zufall (z. B. geringe Gendichte der Region) oder langfristige systematische Suche. Dann müssen die Sequenzen der Gene festgestellt werden, um Unterschiede in den Sequenzen bei Gesunden und Erkrankten zu entdecken.

Die molekulare Charakterisierung der Krankheitsgene wird Einsicht in ursächliche Krankheitsmechanismen ermöglichen. Auf dieser Grundlage können in Zukunft neue, rational begründete Behandlungsansätze entwickelt werden. Darüber hinaus ist es gut vorstellbar, daß die Kenntnis der genetisch komplexen Grundlagen auch einmal in die Diagnostik der Erkrankung Eingang finden wird. Eine Anwendung als prädiagnostische Diagnostik wird – unabhängig und neben ethischen Erwägungen – aber wegen der Begrenztheit des genetischen Beitrages auch in Zukunft nicht möglich sein.

Literatur

- Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 1997; 27: 411–9.
- Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stober G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative metaanalysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1220–7.
- Willinger U, Heiden AM, Meszaros K, Formann AK, Aschauer HN. Neurodevelopmental schizophrenia: obstetric complications, birth weight, premorbid social withdrawal and learning disabilities. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 163–9.
- Lewis MS. Age incidence and schizophrenia: part I. The season of birth controversy. *Schizophr Bull* 1989; 15: 59–71.
- Torrey EF, Bowler AE. The seasonality of schizophrenic births: a reply to Marc S. Lewis. *Schizophr Bull* 1990; 16: 1–3.
- Aschauer HN, Meszaros K, Willinger U, Reiter E, Heiden AM, Lenzinger E, Beran H, Resinger E. The season of birth of schizophrenics and schizoaffectives. *Psychopathology* 1994; 29: 298–302.
- Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 867–72.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 456–68.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 442–55.
- McGue M, Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 174–81.
- Cannon TD, Kaprio J, Lönnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 67–74.
- Franzek E, Beckmann H. Die genetische Heterogenität der Schizophrenie. Ergebnisse einer systematischen Zwillingsstudie. *Nervenarzt* 1996; 67: 583–94.
- McGuffin P, Farmer AE, Gottesman II, Murray RM, Reveley AM. Twin concordance for operationally defined schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 541–5.
- Kendler KS, Mc Guire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon family study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 781–8.
- Maier W, Lichtermann D, Minges J, Heun R. Personality disorders among the relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1994; 20: 481–93.
- Bassett AS, Honer WG. Evidence for anticipation in schizophrenia. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 864–70.
- Johnson JE, Cleary J, Ahsan H, Friedman JH, Malaspina D, Cloninger CR, Faraone SV, Tsuang MT, Kaufmann CA. Anticipation in schizophrenia: biology or bias? *Am J Med Genet* 1997; 74: 275–80.
- Heiden A, Willinger U, Scharfetter J, Meszaros K, Kasper S, Aschauer HN. Anticipation in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35: 25–32.
- O'Donovan MC, Guy C, Craddock N, Bowen T, McKeon P, Macedo A, Maier W, Wildenauer D, Aschauer HN, Sorbi S, Feldman E, Mynett-Johnson L, Claffey E, Nacmias B, Valente J, Dourado A, Grassi E, Lenzinger E, Heiden AM, Moorhead S, Harrison D, Williams J, McGuffin P, Owen MJ. Confirmation of association between expanded CAG/CTG repeats and both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 1996; 26: 1145–53.
- Holmans P, Craddock N. Efficient strategies for genome scanning using maximum-likelihood affected-sib-pair analysis. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 657–66.
- Lander ES, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: Guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 1995; 11: 241–7.
- Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barracough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988; 336: 164–7.
- Aschauer HN, Aschauer-Treiber G, Isenberg KE, Todd RD, Knesevich MA, Garver DL, Reich T, Cloninger CR. No evidence for linkage between chromosome 5 markers and schizophrenia. *Human Heredity* 1990; 40: 109–15.
- McGuffin P, Sargeant M, Hetti G, Tidmarsh S, Whatley S, Marchbanks RM. 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.
- Gurling H, Sharma T. Genetic linkage analysis and clinical approaches to the resolution of heterogeneity in the schizophrenias. In: Gershon ES, Cloninger CR (eds). *Genetic approaches to Mental Disorders*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1994; 231–51.
- Wang S, Sun CE, Walczak CA, Ziegler JS, Kipps BR, Goldin LR, Diehl SR. Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6p21–p22. *Nat Genet* 1995; 10: 41–6.
- Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F, Shinkwin R, Webb BT, Zhang J, Walsh D. A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24–22: Evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet* 1995; 11: 287–93.
- Schwab SG, Albus M, Hallmayer J, Honig S, Borrmann M, Lichtermann D, Ebstein R, Ackenheil M, Lerer B, Risch N. Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Nat Genet* 1995; 11: 325–7.
- Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosome 3, 6 and 8. Additional support for schizophrenia linkage on chromosomes 6 and 8: A multicenter study. *Am J Med Genet* 1996; 67: 580–94.
- Daniels JK, Spurlock G, Williams NM, Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, Asherson P, Holmans P, Fenton I, McGuffin P, Owen MJ. Linkage study of chromosome 6p in sib-pairs with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997; 74: 319–23.
- Garner C, Kelly M, Cardon L, Joslyn G, Carey A, LeDuc C, Lichter J, Harris T, Loftus J, Shields G, Comazzi M, Vita A, Smith AM, Dann J, Crow TJ, DeLisi LE. Linkage analyses of schizophrenia to chromosome 6p24–22: An attempt to replicate. *Am J Med Genet* 1996; 67: 595–610.
- Gurling H, Kalsi G, Chen AHS, Green M, Butler R, Read T, Murphy P, Curtis D, Sharma T. Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24–22. *Nat Genet* 1995; 11: 234–5.
- Mowry BJ, Nancarrow DJ, Lennon DP, Sandkuijl LA, Crowe RR, Silverman JM, Mohs RC, Siever LJ, Endicott J, Sharpe L. Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24–22. *Nat Genet* 1995; 11: 233–4.
- Riley BP, Rajagopalan S, Mogudi-Carter M, Jenkins T, Williamson R. No evidence for linkage of chromosome 6p markers to schizophrenia in Southern African Bantu-speaking families. *Psychiatr Genet* 1996; 6: 41–9.
- Wang S, Detera-Wadleigh S, Coon H, Sun CE, Goldin LR, Duffy DL, Byerley WF, Gershon ES, Diehl SR. Evidence of linkage disequilibrium between schizophrenia and the SCA1 CAG repeat on chromosome 6p23. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 731–6.
- Kendler KS, MacLean CJ, O'Neill A, Burke J, Murphy B, Duke F, Shinkwin R, Easter SM, Webb BT, Zhang J, Walsh D, Straub RE. Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1534–40.
- Pulver AE, Lasseter VK, Kasch L, Wolyniec P, Nestadt G, Blouin JL, Kimberland M, Babb R, Vourlis S, Chen H. Schizophrenia: A genome

- scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Med Genet* 1995; 60: 252–60.
38. Moises HW, Yang L, Kristbjarnarson H, Wiese C, Byerley W, Macciardi F, Arolt V, Blackwood D, Liu X, Sjögren B, Aschauer HN. An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nat Genet* 1995; 11: 321–4.
 39. Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22–31 in Irish families. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 148–55.
 40. Schwab SG, Eckstein GN, Eckstein GN, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Lichtermann D, Ertl MA, Maier W, Wildenauer DB. Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 156–60.
 41. Coon H, Holik J, Hoff M, Reimherr F, Wender P, Myles-Worsley M, Waldo M, Freedman R, Byerley W. Analysis of chromosome 22 markers in nine schizophrenia pedigrees. *Am J Med Genet* 1994; 54: 72–9.
 42. Kalsi G, Brynjolfsson J, Butler R, Sherrington R, Curtis D, Sigmundsson T, Read T, Murphy P, Sharma T, Petursson H. Linkage analysis of chromosome 22q12–13 in a United Kingdom/Icelandic sample of 23 multiplex schizophrenia families. *Am J Med Genet* 1995; 60: 298–301.
 43. Riley B, Mogudi-Carter M, Jenkins T, Williamson R. No evidence for linkage of chromosome 22 markers to schizophrenia in Southern African Bantu-speaking families. *Am J Med Genet* 1996; 67: 515–22.
 44. Parsian A, Suarez BK, Isenberg K, Hampe CL, Fisher L, Chakraverty S, Meszaros K, Lenzinger E, Willinger U, Fuchs K, Aschauer HN, Cloninger CR. No evidence for a schizophrenia susceptibility gene in the vicinity of 112RB on chromosome 22. *Am J Psych Clin Prac* 1997; 1 (Suppl 1): 13–5.
 45. Propping P, Nöthen MM, Körner J, Rietschel M, Maier W. Assoziationsuntersuchungen bei psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 1994; 65: 725–40.
 46. Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W, Meszaros K, Aschauer H, Mallet J, Laurent C, Pekkarinen P, Seppala J, Stafanis CN, Papadimitrou GN, Macciardi F, Verga M, Pato C, Azevedo H, Crocq MA, Gurling H, Kalsi G, McGuffin P, Owen MJ. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 141–9.
 47. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J, Nöthen MM, Gill M, Aschauer H, Nylander PO, Macciardi F, Owen MJ, for the European multicentre association study of schizophrenia (EMASS) group (eg Vienna: Lenzinger E, Fuchs K, Meszaros K, Gerhard E). Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. *The Lancet* 1996; 347: 1294–6.
 48. Williams J, McGuffin P, Nöthen M, Owen MJ and the EMASS Collaborative Group (eg Vienna, Austria: Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K, Meszaros K, Gerhard E). Meta-analysis of association between the 5-HT2A receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *The Lancet* 1997; 349: 1221.
 49. Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. Genetik schizophrener Störungen. *Nervenarzt* 1999; 70: 955–69.
 50. Coryell W, Zimmermann M. The heritability of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 323–7.
 51. Gershon ES, DeLisi LE, Hamovit J, Nurnberger Jr, Maxwell ME, Schreiber J, Dauphinais D, Dingman CW, Guroff JJ. A controlled family study of chronic psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 328–36.
 52. Kendler KS, Mc Guire M, Greunberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon family study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 527–40.
 53. Maier W, Lichtermann D, Minges J, Hallmayer J, Heun R, Benkert O, Levinson DF. Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 871–83.
 54. Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B, Schulsinger H, Schulsinger F, Mednick SA. Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 707–14.
 55. Kringlen E. Twins – still our best method. *Schizophr Bull* 1976; 2: 429–33.
 56. Farmer AE, McGuffin P, Gottesman II. Twin concordance for DSM-III schizophrenia: scrutinising the validity of the definition. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 634–41.
 57. Onstad S, Skre I, Torgersen S, Kringlen E. Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 395–402.
 58. Cannon TD, Kaprio J, Lönqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 67–74.
 59. Aschauer HN. Entwicklungstendenzen genetischer Forschung bei psychiatrischen Erkrankungen. *CliniCum Psy* 2000; 1: 6–9.
 60. Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, Lasseter VK, Kasch L, Nestadt G, Antonarakis SE, Housman D, Kazazian HH, Meyers D, Ott J, Lamacz M, Liang KY, Hanfelt J, Ullrich G, DeMarchi N, Ramu E, McHugh PR, Adler L, Thomas M, Carpenter WT, Manschreck T, Gordon CT, Kimberland M. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: Report of potential linkage on chromosome 22q12–q13. 1. Part 1. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 1994; 54: 36–43.
 61. Antonarakis SE, Blouin JL, Curran M, Luebbert H, Kazazian HH, Dombroski B, Housman D, Ton C, Karayiorgou, Chakravarti A, Wolyniec P, Lasseter VK, Nestadt G, Pulver AE. Linkage and sib-pair analysis reveal a potential schizophrenia susceptibility gene on chromosome 13q32. *Psychiatric Genetics* 1996; 6: 136.
 62. Barr CL, Kennedy JL, Pakstis AJ, Wetterberg L, Sjögren B, Bierut L, Wadelius C, Wahlström J, Martinsson T, Giuffra L, Gelernter J, Hallmayer J, Moises HW, Kurth J, Cavalli-Sforza LL, Kidd KK. Progress in a genome scan for linkage in schizophrenia in a large Swedish kindred. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 1994; 54: 59–71.
 63. Levinson DF, Mahtani MM, Nancarrow DJ, Brown DM, Kruglyak L, Kirby A, Hayward NK, Crowe RR, Andreasen NC, Black DW, Silverman JM, Endicott J, Sharpe L, Mohs RC, Siever LJ, Walters MK, Lennon DP, Jones HL, Nertney DA, Daly MJ, Gladis M, Mowry BJ. Genome scan of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 741–50.
 64. National Institute of Mental Health's Genetic Workgroup: Report of the NIMH's Genetics Workgroup. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 559–602.
 65. Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22–31 in Irish families. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 148–55.
 66. Wildenauer DB, Albus M, Schwab SG, Hallmayer J, Hanses C, Eckstein GN, Zill P, Höning S, Lerer B, Ebstein R, Lichtermann D, Trixler M, Borrmann M, Maier W. Searching for susceptibility genes in schizophrenia by affected sib-pair analysis. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 1997; 74: 557.
 67. DeLisi LE. The Genetics of schizophrenia: Past, present, and future concepts. *Schizophr Res* 1997; 28: 163–75.
 68. Bailer U, Leisch F, Meszaros K, Lenzinger E, Willinger U, Strobl R, Gebhart C, Gerhard E, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, Hornik K, Aschauer HN. Genome Scan for susceptibility loci for schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 175–82.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)