

Die Afrikaner en skisofrenie: 'n Genetiese studie

The Afrikaner and schizophrenia: A Genetic study

JL Roos

Hoof: Departement Psigiatrie, Universiteit van Pretoria,
Weskoppies Hospitaal



Louw Roos

Louw Roos het die grade MBChB en MMed(Psych) in onderskeidelik 1975 en 1983 (laasgenoemde met lof) behaal aan die Universiteit van Pretoria. In Oktober 1989 behaal hy die MD(Psigiatrie) aan die Universiteit van Pretoria met 'n proefskrif getiteld: "'n Ondersoek na oorsake van selfmoord by pasiënte met skisofrenie". Sedert 1976 is hy verbonde aan Weskoppies Hospitaal en die Universiteit van Pretoria en in 2001 word hy Professor en Hoof van die Departement Psigiatrie, Universiteit van Pretoria. Hy is die outeur of mede-outeur van 80 publikasies in spesialis en akademiese joernale. Hy is geïnteresseerd in navorsing oor gesinsmoord, selfmoord in pasiënte met skisofrenie en die genetika van skisofrenie.

Louw Roos obtained the degrees of MBChB and MMed(Psych) (the latter with distinction) at the University of Pretoria in 1975 and 1983 respectively. In October 1989 he obtained an MD(Psychiatry) at the University of Pretoria with a theses entitled: "An investigation into the causes of suicide by schizophrenic patients". He has been working at Weskoppies Hospital and the University of Pretoria since 1976 and in 2001 he became Professor and Head of the Department of Psychiatry, University of Pretoria. He is the author or co-author of 80 publications in specialist and academic journals. He is interested in research on family murder, suicide in schizophrenic patients and the genetics of schizophrenia.

ABSTRACT

The Afrikaner and schizophrenia: A Genetic study

An overview is given on the genetics of schizophrenia in an Afrikaner founder population. This research has been done over a period of ten years. Founder populations hold tremendous promise for mapping genes for complex traits, as they offer less genetic and environmental heterogeneity and greater potential for genealogical research. Not all founder populations are equally valuable, however. The Afrikaner population meets several criteria that make it an ideal population for mapping complex traits. These include founding by a small number of initial founders that likely allowed for a relatively restricted set of mutations and a large current population size that allows identification of a sufficient number of cases. Since a large number of patients was traced to an original founder couple, the genealogical data of the research support the hypothesis that a substantial portion of the schizophrenia cases the researchers have identified will share the same or a small number of susceptibility alleles. Results further show that genetic

variation at the 22q11 locus enhances the risk to develop schizophrenia. More than one gene in this region can independently or synergistically increase the risk of schizophrenia in non-deleted patients. In three independent samples, evidence was provided for a contribution of the *PRODH/DGCR6* locus in 22q11 associated schizophrenia. One of these samples was from South Africa as part of an ongoing collection of schizophrenia patients of Afrikaner origin. An unusual pattern of *PRODH2* gene variation that mimics the sequence of a linked pseudogene was uncovered. Several of the pseudogene-like variants identified, resulted in missense changes at conserved residues and may prevent synthesis of a fully functional enzyme. The results have implications for understanding the genetic basis of the 22q11-associated psychiatric phenotype and provide further insight into the genomic instability of this region. It was shown in an independent sample of Afrikaner schizophrenia patients that the frequency of 22q11 deletion syndrome was 2%, as suggested in earlier studies. Early deviant behaviour before 10 years of age was the most important factor related to the onset of illness. Early deviant childhood behaviour was grouped into three clusters: social functioning impairment cluster, mood/anxiety cluster and cognitive impairment cluster. Some of these factors are important in male schizophrenia patients and may be used as endophenotypic markers. The *LRRTM1* gene is implicated in the paternal transmission of schizophrenia. This gene may be implicated in the development of specific forebrain structures. It influences neuronal differentiation and connections. Male users of cannabis suffering from schizophrenia; with prominent early deviant behaviour have the lowest age of onset of illness, namely 18.4 years. Approximately half of the male schizophrenia patients and a quarter of the female schizophrenia patients used or abused cannabis. These figures are high and make cannabis use/abuse an important part of the management strategy of these patients. It was stated that in male patients with a specific subtype of schizophrenia (where early deviant behaviour was present) the use of cannabis triggers an illness with earlier onset and a poor prognosis. The prevalence of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive symptoms in Afrikaner patients suffering from schizophrenia was 13.25%. This finding differs from those in another ethnic group in South Africa suggesting the possible role of genetic and cultural factors in the prevalence of co-morbid OCD/OCS in this patient population. The most common obsession reported was contamination followed by religious obsession. The most common compulsion was checking behaviour.

Clinical characteristics of Afrikaner schizophrenia and schizo-affective disorder patients with and without co-morbid OCD/OCS are the same; both groups were associated with significant psychopathology and a poor prognosis.

KEY CONCEPTS: Afrikaner, schizophrenia, schizo-affective disorder, founder population, endophenotype, genetics, linkage disequilibrium, 22q11, genomewide, cannabis, lefthandedness, single-nucleotide polymorphism, deletion

TREFWOORDE: Afrikaner, skisofrenie, skiso-afektiewe verstoring, stigtersbevolking, endofenotipe, genetiese, koppelingsonewewigtigheid, 22q11, genoomwye, cannabis, linkshandigheid, enkel-nukleotied-polimorfismes, uitwissing.

OPSOMMING

Die artikel gee 'n oorsig oor navorsingbevindings die afgelope tien jaar oor die genetica van skisofrenie in die Afrikaner as 'n stigtersbevolking. Die genealogiese data in die studie steun die hipotese dat 'n aansienlike deel van die skisofrenie-pasiënte wat geïdentifiseer is, dieselfde of 'n klein aantal vatbaarheid-allele deel, omdat 'n groot aantal pasiënte teruggespoor kan word na 'n

stigtersegpaar. Die resultate toon verder dat genetiese variase op die 22q11-lokus die risiko om die siekte te ontwikkel verhoog. Meer as een geen op hierdie gebied kan onafhanklik of sinergisties die risiko in pasiënte, waar die geen nie uitgewis is nie, verhoog. Die studie het ook, in 'n onafhanklike steekproef, bevestig dat die frekwensie van die 22q11-uitwissingsindroom in volwasse Kaukasiese skisofreniese pasiënte ongeveer 2% is, soos voorheen voorgestel. Vroeë afwykende gedrag is die belangrikste faktor wat die ouderdom van aanvang van siekte bepaal veral in manlike pasiënte met skisofrenie en is 'n moontlike endofenotipe merker. Die geen LRHTM1 (leusienryk-herhaal-transmembraan-neuronaal-1) word geïmpliseer by vaderlike oordrag van skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring. Waarskynlik speel die geen 'n rol gedurende die ontwikkeling van spesifieke voorbreinstrukture, deur neuronale differensiasie en verbinding te beïnvloed. Manlike verbruikers van cannabis met ernstige vroeë afwykende gedrag het die laagste gemiddelde ouderdom van aanvang van siekte gehad, naamlik 18.4 jaar. Dit word geïnterpreteer dat in mans met 'n spesifieke subtipe van skisofrenie (waar vroeë afwykende gedrag teenwoordig is) cannabis die aanvang van siekte sal ontloot op 'n vroeër ouderdom en die psigose het gevolglik 'n swak prognose. Die voorkoms van obsessief-kompulsiewe versteuring en obsessief-kompulsiewe simptome in Afrikaner pasiënte met skisofrenie was 13.25%. Die algemeenste gerapporteerde obsessie was kontaminasie, gevolg deur geloofsobsessies. Die algemeenste kompulsie was nagaan-gedrag.

1. INLEIDING

Die artikel gee 'n oorsig oor navorsingstudies die afgelope tien jaar oor die genetica van skisofrenie in die Afrikaner as 'n stigtersbevolking. Navorsing is ook onder meer gedoen oor die verwantskap tussen skisofrenie onder Afrikanerpasiënte en cannabisverbruik, linkshandigheid, vroeë afwykende gedrag as endofenotipe merker en obsessief-kompulsiewe gedrag.

As 'n nuut gekwalifiseerde psigiater (met baie lewenslus en drome), het die outeur 'n 78-jarige vrou vir bipolêre gemoedsversteuring by 'n plattelandse gemeenskaps psigiatriese kliniek behandel. Sy was die ma van agt sibbe, van wie drie manlike afstammelingen ook psigiatriese behandeling ontvang het. Hierdie drie mans se diagnoses was onder meer skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring: bipolêre tipe.

Die vraag het ontstaan oor hoe genetiese kennis psigiaters in die toekoms nader aan antwoorde rakende veroorsakende faktore van ernstige psigiatriese versteurings sou kon bring. Die outeur het 'n baie eenvoudige kennis van die genetica van mediese siektes gehad. Dit het beswaarlik meer as 'n basiese kennis oor trisomie 21 (Down se sindroom) en porfirie ingesluit. In daardie stadium het die literatuur oor die genetica van psigiatriese versteurings hoofsaaklik familie- en aannamestudies beklemtoon.

Fondse was, en is, steeds beperk vir die genetiese navorsing in die veld van psigiatrie in Suid-Afrika. Wat wel vir die outeur duidelik was, is die feit dat daar in die land volop families was met lede wat op een of ander manier psigiatries aangetas was.

Toe die Menslike Neurogenetika-laboratorium aan die Rockefeller-universiteit in Amerika die Departement van Psigiatrie aan die Universiteit van Pretoria (UP) nader rakende 'n samewerkingsooreenkoms oor die genetica van skisofrenie in 'n stigtersbevolking, het die departement die kans aangegryp. Hier was 'n kans om meer oor die genetica van 'n ernstige psigiatriese toestand te leer en om sodoende betrokke te raak by die ontrafeling van veroorsakende faktore van 'n algemeen voorkomende toestand, naamlik skisofrenie. Nadat etiese goedkeuring by die twee universiteite verkry is, is daar in November 1997 met die werwing van pasiënte begin.

In dié artikel word 'n oorsig gegee van die bevindings van die bogenoemde studie. Die afgelope agt jaar is die bevindings daarvoor in nasionale en internasionale joernale gepubliseer. Die genetiese

metodologie kan in die oorspronklik gepubliseerde artikels gevind word. Hierdie studie gaan steeds voort en tans is bykans 500 families en 670 persone met skisofrenie in die studie ingesluit.

Die oorsig begin met die rasionaal waarom navorsing in hierdie verband op die Afrikaners gedoen is. Hiermee word nie gesuggereer dat die insidensie van psigose hoër in die Afrikaner as in ander bevolkings is nie. Die klem val op bevindings in 'n chronologiese formaat soos gepubliseer in die verskillende joernale.

2. WAAROM IS 'N AFRIKANER-STIGTERSBEVOLKING GEBRUIK VIR 'N GENETIESE STUDIE VAN SKISOFRENIE?

Afrikaners verteenwoordig ongeveer drie miljoen van die Suid-Afrikaanse bevolking. Hulle is afstammelingen van 'n klein getal oorspronklike Setlaars. In 1652 het die eerste immigrante hulle in die Kaap gevestig. Daar was net meer as 'n duisend, wat primêr van Nederlandse afkoms was.

Hulle het later die binneland ingetrek, deur sekere spesifieke roetes te volg. Sommige van hierdie Afrikanerfamilies het uiteindelik in die huidige Tshwane-area en wat tans bekend staan as die Limpopo- en Mpumalanga-provinsies beland. Die Afrikanerfamilies vir die betrokke genetiese skisofreniestudie is versamel uit bogenoemde areas, asook omliggende gebiede.

Die gemeenskappe wat uiteindelik gestig is, was geografies geïsoleer. Faktore wat verder tot hulle isolasie bygedra het sluit in:

- a. Kulturele oorewegings
- b. Taalverskille (Afrikaans afkomstig van Nederlands)
- c. Geloofsoorewegings (die meeste Afrikaners was lidmate van die Hollandse Gereformeerde Kerk)

In die vroeëre generasies was dit algemeen gebruiklik om te ondertrou. Die bevolkingsgroei oor 13 – 15 generasies was feitlik uitsluitlik die gevolg van voortplanting, omdat immigrasie ná die aanvanklike stigting minimaal was. In meer onlangse jare het vermenging begin plaasvind. Die demografiese geskiedenis van hierdie bevolking word gereflekteer in die ongewone hoë frekwensie van sekere unieke mendeliese toestande, die ongewone lae diversiteit van die geassosieerde alleliese variante en die ongewone groot omvang (8 – 11 cM) van gespaarde haplotipes rondom siekte-gene.¹

2.1 Uitgebreide intermerker-koppelingsonewewigtigheid in die Afrikaners

Wanneer ingewikkelde oorerwingspatrone in 'n siekte teenwoordig is, toon die tradisionele analise van parallelle verdeling van siekte en genetiese merkers binne stambome (koppelingsanalise) 'n beperkte krag. Om dié probleem te omseil, kan 'n aantal benaderings wat koppelingsonewewigtigheid gebruik, voorgestel word.²

Hierdie benaderings sluit bevolkingsgebaseerde alleel-assosiasiemetodes of gesamentlike analise van koppelings- en alleel-assosiasies in. Deur gebruik te maak van families wat afkomstig is van stigtersbevolkings, kan albei hierdie faktore gefasiliteer word.²

Verskeie elemente bepaal die gemete koppelingsonewewigtigheid (KO) tussen 'n merker en 'n siekte-alleel:

- Die afstand tussen die merker en die siekte-geen
- Die ouderdom van die siekte-alleel
- Die frekwensie van die gekoppelde merker-alleel
- Genetiese strekking/neiging

- Tempo van bevolkingsuitbreiding
- Genetiese bottelnekke
- Vermenging

(Die laaste vier is voorspelbare kragte)

Koppelingsonewewigtigheid (KO) vertraag soos die afstand toeneem. Verskeie onlangse studies toon aan dat met 'n kort afstandreeks die bydrae van 'n rekombinasie van die vlak van KO weglaatbaar klein sal wees vergeleke met ander kragte. Soos die afstand egter toeneem, sal die toename in rekombinasie-frekwensie enige assosiasie degradeer. Gevolglik sal rekombinasie en afstand die primêre element word wat die vlak van KO bepaal.²

Pasiënte uit stigtersbevolkings sal waarskynlik segmente van chromosome, wat die siektegeen bevat, oorerf, sowel as omringende merker-loci waarvoor 'n gedeelde haplotipe geïdentifiseer kan word. Hierdie segmente van chromosome word van 'n gedeelde voorouer (gemeenskaplike voorsaak) oorgeërf. Die relatief onlangse ontstaan van 'n bepaalde stigtersbevolking maak dit moontlik dat chromosoomgebiede wat identies is, as gevolg van herkoms (descent) wat die siekte alleel omring, groter sal wees as by uitgeteelde (outbred) bevolkings. Daarom sal 'n optimaal ontwerpte genoomwye skandering – wat voordeel trek uit KO, en wat ook stigtersbevolkings betrek van onlangse voorouers – beduidend minder merkers benodig, of 'n beduidende kleiner steekproef as soortgelyke skanderings in uitgeteelde bevolkings vereis.²

Baie vroeë bly onopgelos rakende die optimale ontwerp van sulke genoomwye karteringstudies. Om hierdie vraagstukke aan te spreek, moet die kragte wat die verspreiding van agtergrond-KO in die genoom bestuur, verstaan word. Die outeurs rapporteer in *Genome Research* (2002) 'n ondersoek oor die agtergrondsvlak van KO in die Afrikanerbevolking. In die proses evalueer hulle die toepaslikheid van hierdie geneties-geïsoleerde groep vir die kartering van komplekse kenmerke.²

Die navorsers analiseer intermerker-KO in 62 kernfamilies deur gebruik te maak van mikro-satellietmerkers wat uitgebreide chromosomale gebiede dek. Die merkers is so geselekteer dat die eerste direkte vergelyking van lang afstand KO in die Afrikaner met die KO in ander demografiese groepe kon plaasvind. Deur gebruik te maak van verskeie statistiese metodes, is voldoende bewys gevind vir KO in die Afrikaner wat verby die 6 cM reeks strek.²

Hierdie studie het die toepaslikheid van die Afrikanerbevolking vir genoomwye skanderings bevestig. Die uitgangspunt was dat KO gebruik sou word om algemene, multigenetiese versteurings te karteer.

'n Algemene kommer by die gebruik van stigtersbevolkings is die relevansie van die studie se bevindings vergeleke met ander kosmopolitaanse bevolkings. Tans is daar geen empiriese data vir of teen só 'n argument nie. Indien hierdie aspek van kritieke belang sou word, sou geredeneer kon word dat die Noord-Europese/Hollandse oorsprong van die Afrikaner die studieresultate in die Afrikanerbevolking vir ten minste baie ander Westerse bevolkings relevant maak.

Dit is moontlik dat slegs 'n subgroep van vatbaarheidsgene vir enige komplekse versteuring sou segregeer in 'n stigtersbevolking. Desnieteenstaande sou identifikasie van hierdie gene belangrike inligting verskaf rakende die geïmpakteerde molekulêre en sellulêre seinbane en sou dit nuwe geneesmiddelontwikkelings en -benaderings inspireer.²

2.2 Omvang, verspreiding en hoeveelheid van koppelingsonewewigtigheid (KO) in elf geïsoleerde bevolkings

Die genoomwye verspreiding van KO bepaal die strategie van hoe merkers vir assosiasiestudies gekies sal word, en dit varieer tussen bevolkings.

Met die vergelyking van 11 bevolkings het die ondersoekers gedemonstreer dat geïsoleerde bevolkings afkomstig van 'n klein stigtersbevolking en wat onlangs dramatiese bevolkingsgroei getoon het, in die algemeen hoër vlakke van KO het as dié van uitgeteelde bevolkings. Die geïsoleerde bevolkings het minder gebiede van baie lae KO.³

Die volgende geïsoleerde bevolkings is in die studie ingesluit:

1. Antioquia Columbië
2. Asjkenasi (Joodse bevolking)
3. Azores
4. Costa Ricaans: Sentraal-vallei
5. Suidwestelike Nederland
6. Vroeë Finlandse Setlaars
7. Laat Finlandse Setlaars: sub-isolaat Kuusamo
8. Finland (hele nasie)
9. Newfoundland
10. Afrikaner – Suid-Afrika
11. Sardinië, provinsie van Nuoro

Hierdie geïsoleerde bevolking is vergelyk met uitgeteelde Kaukasiërs. Sommige gebiede van lae KO in hierdie studie is voldoende gedek met 'n hoër merkerdigtheid. Die ondersoek van KO-gapings in twee weergawes van die HapMap-data wys dat 'n substansiële aantal gebiede lae KO-areas bly selfs ná die byvoeging van etlike duisende merkers.

Gebiede van lae KO, aangetoon deur KO-gapings, veroorsaak afname in die krag van assosiasiestudies en dui op gebiede waar KO-kartering sal faal om assosiasies te identifiseer. Skynbaar is daar lae KO-gebiede wat moeilik in assosiasie-analise gedek sal word.

Bevolkings met minder sulke gebiede sal voordeliger wees vir assosiasiestudies. Die navorsers beklemtoon dat daar min gebiede in geïsoleerde bevolkings sal wees waar KO-gebaseerde assosiasiekartering onuitvoerbaar is, terwyl dit wel die geval kan wees in uitgeteelde bevolkings.³

2.3 Fenotipe-kenmerke en genealogiese nasporing in 'n databasis vir Afrikaners met skisofrenie

Soos reeds genoem, voldoen die Afrikanerbevolking aan verskeie kriteria wat dit 'n ideale bevolking maak vir die kartering van komplekse trekke, omdat:¹

- dit gestig is deur 'n klein aantal oorspronklike stigters
- dit aanleiding gee tot 'n relatief beperkte groep mutasies
- dit tans 'n groot bevolkingsgrootte het, wat sal toelaat dat 'n voldoende aantal gevalle geïdentifiseer kan word

Die vrae wat beantwoord moes word, sluit in:

- Wat is die potensiaal van hierdie bevolking om genealogies nagevors te word?
- Wat is die kliniese ooreenkomste van gevalle van skisofrenie gediagnoseer in Suid-Afrika en dié gediagnoseer in ander heterogene bevolkings, spesifiek gevalle in die VSA?¹

3. GENEALOGIESE NAVORSING IN DIE AFRIKANER

Dit is moontlik om genealogiese verbande met akkuraatheid in die Afrikanerbevolking na te spoor. Die genealogiese data in hierdie studie ondersteun die hipotese dat 'n substansiële deel van skisofrenie-pasiënte wat geïdentifiseer is dieselfde of 'n klein aantal vatbaarheid-allele sal deel. Dit is omdat 87 pasiënte wat op daardie stadium geïdentifiseer is, na 'n enkele stigtersegpaar teruggespoor kon word.¹

Deur die vasstelling van gedetailleerde genealogiese verbande tussen aangetaste pasiënte, kan dié wat na alle waarskynlikheid die genetiese basis van die siekte deel, saamgegroepeer word. Sodoende kan segmente DNS wat – identies-weens-herkoms – gedeel word, op 'n genoomwye vlak geïdentifiseer word.¹

3.1 Kliniese vergelyking tussen enersyds skisofreniegevalle geïdentifiseer en gediagnoseer in die Afrikanerbevolking en andersyds 'n steekproef van pasiënte in die VSA

Hierdie vergelyking dui daarop dat die genetiese bevindings in die Afrikanerstudie toepaslik sal wees in ander bevolkings en ten opsigte van skisofrenie in die algemeen.

Die diagnostiese evaluasie by die twee sentra is uitgevoer deur onafhanklike groepe klinici wat spesiale opleiding ondergaan het om die Diagnostiese Onderhoud vir Genetiese Studies (DOGS) toe te pas. Elf demografiese en kliniese diagnostiese kenmerke was stabiel regoor beide bevolkings en met behulp van basiese steekproefomskrywers en kardinale simptome van die siekte, is daar geoordeel dat die twee bevolkings dieselfde is.¹

Demografiese en kliniese veranderlikes was verskillend. Dit is nie bekend of hierdie verskille dui op genetiese of kulturele kenmerke van die Afrikanergroep nie.¹

3.2 Cannabis en ander veranderlikes wat die aanvangsouderdom in 'n skisofrenie-stigtersbevolking beïnvloed

Gemeenskapsopnames toon aan dat cannabis die onwettige middel van keuse in Suid-Afrika is. In gerapporteerde leeftydscyfers van cannabisgebruik, in 'n verteenwoordigende groep graad 11-studente in Kaapstad,⁴ is bevind dat 32% in manlike leerders en 13.1% in vroulike leerders voorkom.

Cannabis het die tweede mees algemene leeftyd prevalensie ná alkohol. Die belang van cannabismisbruik in Suid-Afrika word ook aangetoon in statistiek afkomstig van spesialis middelbehandelingsentrums. In die tydperk Julie tot Desember 2003, rapporteer 20%–40% van pasiënte in verskeie middelbehandelingsentrums, wat versprei is oor Suid-Afrika, dat cannabis hulle primêre middel van verbruik is. Hierdie groep respondente se gemiddelde ouderdom was 20 tot 21 jaar.⁴

Persone wat aan 'n psigotiese versteuring ly se kans om cannabis te gebruik, is waarskynliker as die algemene bevolking s'n. Die vraag ontstaan of psigotiese persone cannabis gebruik om hulle simptome te verlig en of cannabisgebruik 'n risiko-faktor is om hulle toestand te presipiteer. Die aard van hierdie verband is nog nie bepaal nie.

Bevindings afkomstig van kliniese groepe met skisofrenie het beperkte waarde om lig te werp op die meganisme wat hierdie assosiasie onderlê. In hierdie gevalle is die potensieel verwarrende faktore wat verband hou met die kliniese status van die individu moeilik om te kontroleer.

Data van kliniese groepe wat navorsing doen oor skisofrenie pasiënte mag lig werp op hoe cannabisgebruik/misbruik sekere faktore beïnvloed; en interakteer met ander soos: ouderdom van aanvang van siekte, die langtermynverloop van die siekte, geslag, vroeë afwykende gedrag in die

eerste tien jaar van lewe, familiegeskiedenis van skisofrenie in eerste- en tweederangse families en vroeë inmenging rondom geboorte. Vroeë afwykende gedrag in die eerste tien jaar van lewe het aspekte soos: ingekorte sosialisering, erge vrese/chroniese hartseer, en/of aandag- en leerinkorting ingesluit. Hierdie faktore is ondersoek in die genetiese databank van Afrikaners met skisofrenie.⁴

In 2005 was daar inligting beskikbaar oor 341 pasiënte wat in daardie stadium by die studie ingesluit was.

Resultate van hierdie studie toon 61% (n=209) van dié groep is mans en 39% (n=132) vroue. Altesame 35% van die pasiënte het cannabis gebruik/misbruik. Dit was 44% (n=91) mans en 20% (n=27) vroue.⁴

Mans wat cannabis gebruik het se gemiddelde ouderdom vir die aanvang van die siekte was 20.5 jaar. Dit is beduidend vroeër as die ooreenstemmende ouderdom in mans sonder cannabis-gebruik/misbruik, sowel as in beide groepe vroue. Die langtermyn verloop van die siekte was dieselfde in albei groepe.⁴

'n Analise van variasie toon dat vroeë afwykende gedrag die belangrikste faktor is wat die aanvangsouerdom van die siekte aangetoon het. Die groep met die laagste gemiddelde ouderdom vir aanvang van die siekte, is manlike verbruikers van cannabis met ernstige afwykende gedrag in die eerste 10 jaar van hulle lewe (18.4 jaar). Die syfers vir cannabisgebruik/misbruik in hierdie groep pasiënte is waarskynlik hoër aangesien hierdie feite gewoonlik onder-rapporteer word.⁴

Die inligting verkry van pasiënte is nie deur 'n urine-analise vir cannabinoïede bevestig nie. Gevolglik kan aangeneem word dat ongeveer die helfte van manlike skisofrenie-pasiënte en 'n kwart van vroulike pasiënte cannabis gebruik/misbruik. Hierdie syfers is beduidend en beklemtoon die belang van cannabis-gebruik/misbruik as 'n sentrale tema in die algehele behandeling van hierdie groep pasiënte.⁴

Die langtermyn siekteverloop van verbruikers en nie-verbruikers was nie statisties beduidend verskillend in die twee groepe nie. Daar is egter aanduidings dat cannabis-gebruik/misbruik 'n negatiewe effek mag hê op die langtermynverloop van die siekte.⁴

Die ouderdom waarop 'n persoon met skisofrenie die eerste maal psigoties raak, is 'n veranderlike faktor wat verband hou met die prognose. 'n Vroeër aanvang van psigose word geassosieer met 'n ernstiger verloop van die siekte, ongeag die duur daarvan.

Mans met erge vroeë afwykende gedrag was die groep met die jongste gemiddelde aanvangsouerdom van die siekte. Hierdie bevindings bevestig vorige bevindings wat daarop dui dat vroeë afwykende gedrag verband hou met die latere verloop in die siekte. In hierdie studie het vroeë afwykende gedrag die aanvangsouerdom van die siekte, wat geassosieer word met 'n ernstige verloop daarvan, beïnvloed. Hierdie bevindings was beduidend in mans met geringe en ernstige afwykende gedrag, en in vroue met erge afwykende gedrag in die eerste tien jaar van lewe.⁴

Manlike verbruikers van cannabis met ernstige vroeë afwykende gedrag het die laagste gemiddelde ouderdom van aanvang van siekte gehad, naamlik 18.4 jaar. Dit word geïnterpreteer dat in mans met 'n spesifieke sub tipe van skisofrenie (waar vroeë afwykende gedrag teenwoordig is) cannabis die aanvang van siekte sal ontloot op 'n vroeër ouderdom en in sodanige geval het die psigose 'n swak prognose. Hierdie bevindings beklemtoon die belang vir vatbare manlike pasiënte wat cannabisgebruik moet vermy.⁴

Vorige bevindings in 'n studie van Finse families het getoon dat die aanvangsouerdom afgeneem het namate die familierisiko vir skisofrenie toegeneem het. Onder die Afrikaners was 'n familiegeskiedenis van skisofrenie minder belangrik om die aanvangsouerdom te verklaar as vroeë afwykende gedrag; die interaksie van vroeë afwykende gedrag en manlike geslag; en die interaksie van cannabis-gebruik/misbruik en manlike geslag.⁴

Gevolgtrekkings van hierdie studie het die volgende ingesluit:

Daar is bevind dat die persentasie manlike en vroulike Afrikanerpasiënte met skisofrenie wat cannabis gebruik/misbruik hoër is as die leeftydscyfers in manlike en vroulike leerders in graad 11 in Suid-Afrika. Die syfers in hierdie studie stem ooreen met syfers gerapporteer in verskeie middelbehandelingsentrums wat versprei is oor Suid-Afrika — met cannabis as die primêre middel van misbruik. Meer klem behoort gelê te word op die psigo-opvoeding en rehabilitasie van jong, vatbare individue met skisofrenie wat cannabis gebruik en misbruik.⁴

Vroeë afwykende gedrag is die belangrikste faktor wat die aanvangsouderdrom van siekte bepaal het in manlike pasiënte met skisofrenie en is 'n moontlike endofenotipe merker. Die interaktiewe effek van geslag en cannabisgebruik was 'n beduidende faktor om die aanvangsouderdrom in mans te verklaar.⁴

Dis egter geblyk dat wanneer cannabis gebruik word, die effek van vroeë afwykende gedrag minder belangrik sal word in die bepaling van aanvangsouderdrom.

In ons soeke na meer gesofistikeerde endofenotipes om ons te help met die identifikasie van vatbare en modifiserende gene, behoort vroeë afwykende gedrag, manlike geslag en cannabis gebruik/misbruik in interaksie in toekomstige navorsing nagegaan te word.⁴

3.3 Prevalensie en kliniese kenmerke van obsessief-kompulsiewe versteuring en obsessief-kompulsiewe simptome in Afrikanerpasiënte met skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring

Epidemiologiese en kliniese studies skat die voorkoms van obsessief-kompulsiewe verskynsels (OKV) in skisofrenie tussen 3%–59%. Hierdie syfer is aansienlik hoër as die 2%–3% voorkoms van OKV en obsessief-kompulsiewe simptome (OKS) in die algemene bevolking. Daar is ook aanduidings van variasie in die voorkoms van komorbiede OKV tussen etniese groeperings. Die huidige studie evalueer die voorkoms en kliniese kenmerke van OKV/OKS in Afrikanerpasiënte met skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring.⁵

Die voorkoms van komorbiede OKV/OKS by 400 pasiënte was 13.25% ($n = 53$). Van hierdie groep pasiënte was 40 mans en 13 vroue. Die gemiddelde aanvangsouderdrom van OKV/OKS was vroeër ongeveer 18.5 jaar teenoor die aanvangsouderdrom van skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring van 22 jaar ($p < 0.0001$).⁵

Altesame 78.72% van die studiegroep het voldoen aan die kriteria vir OKV en 21.28% vir obsessief-kompulsiewe simptome. Die algemeenste obsessie gerapporteer was kontaminasie ($n = 17$), gevolg deur geloofsobsessies ($n = 8$). Die algemeenste kompulsie was nagaan-gedrag ($n = 22$). Daar was geen familiegeskiedenis van OKV/OKS in die twee groepe nie.⁵

Die aanvang van psigose en OKS was geleidelik in 86.79% van die studiegroep vergeleke met 24.56% van die kontrolegroep ($p < 0.0001$). Tweede generasie antipsigotika-gebruik was statisties meer prevalent in die studiegroep (77.55%) vergeleke met die kontrolegroep (45.76%) ($p = 0.0008$). 73% van die studiegroep het depressiewe simptome beleef vergeleke met 50.85% van die kontrolegroep. Beide groepe het 'n soortgelyke voorkoms van selfmoordgedagtes en -pogings gereflekteer.⁵

Middelmisbruik was beduidend hoër in die kontrolegroep (35.59%) vergeleke met die studiegroep (19.23%) ($p < 0.05$), met cannabisgebruik die algemeenste middel van misbruik gevolg deur alkohol.⁵

Beide groepe het 'n soortgelyke voorkoms van vroeë nie-psigotiese afwykende gedrag gehad, maar 'n beduidende hoër voorkoms van leerprobleme onder 10-jarige ouderdom het voorgekom in die kontrolegroep (54.24%) vergeleke met die studiegroep (32.08%) ($p < 0.01$)⁵

Die voorkoms van 13.25% van komorbiede OKV/OKS in Afrikanerpasiënte met skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring kontrasteer met die lae voorkoms van OKV in 'n Xhosa-sprekende skisofrenie-studiebevolking wat 0.5% was. Hierdie bevindings dui op die moontlike rol van genetiese en kulturele faktore in die voorkoms van komorbiede OKV/OKS.⁵

Die hoër voorkoms van tweede generasie antipsigotika-gebruik dui op die moontlikheid van behandelingsgeïnduseerde OKV/OKS of die verergering van voorafbestaande OKV/OKS.⁵

3.4 Vroeë nie-psigotiese afwykende gedrag as 'n endofenotipe merker in bipolêre gemoedsversteuring, skiso-afektiewe versteuring en skisofrenie

In 'n vorige vergelykende studie het ons groep die demografie, sindroomverloop, simptome en vroeë afwykende gedraggeskiedenis van 109 Afrikanerpasiënte met skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring vergelyk met 109 ouderdom- en geslagsverwante Amerikaanse pasiënte. Ongeveer $\frac{2}{3}$ van sowel Afrikanerpasiënte (68%) as 67% van Amerikaanse pasiënte het een of meer vorms van vroeë nie-psigotiese afwykende gedrag getoon.⁶

Hierdie vroeë nie-psigotiese gedrag sluit in aspekte soos: swak sosialisering, erge vrese/chroniese hartseer, en/of aandaggebrek en leerinkorting. In die huidige studie is die vraag gestel of vroeë afwykende gedrag uniek was vir persone wat gediagnoseer is met skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring en of dit ook voorgekom het by bipolêre gemoedsversteuring.⁷

Skisofrenie-genetiese navorsing toon vooruitgang met nuwe tegnologie tans beskikbaar in molekulêre genetica. Geen-identifikasie word bemoeilik deur die heterogene en onsensitiewe definisie van die kliniese fenotipe. 'n Groot mate van heterogeniteit bestaan in die simptome van individue wat 'n gemeenskaplike kliniese diagnose deel. Baie van die individue is nie klassifiseerbaar in kategorieë wanneer daar gebruik gemaak word van standaard kriteria nie.

Verfyning van die fenotipes deur gebruik te maak van endofenotipes is waardevol en behoort die kans te vergroot om meganismes van oorerwing, sowel as vatbaarheidsgene, te ontdek. Endofenotipes verskaf 'n meganisme vir identifikasie van "afstroom"-kenmerke of fasette van kliniese fenotipes, sowel as "opstroom"-gevolge van gene. Die endofenotipe kan 'n aanwysing wees tussen die genotipe en die gedrag wat ondersoek word, in hierdie geval skisofrenie.⁷

In die huidige studie is 74 pasiënte met bipolêre gemoedsversteuring, 43 met skiso-afektiewe versteuring en 80 pasiënte met skisofrenie ondersoek. 'n Gestruktureerde vraelys is gebruik om vas te stel of vroeë afwykende kindergedrag teenwoordig was voor die ouderdom van 10 jaar. Inligting van nabye familie is ook waar moontlik ingewin.⁷

Sewe areas van moontlike afwykende gedrag is ondersoek: sosiale disfunksie, ongeprovokeerde aggressie, erge angs, chroniese hartseer, erge vreemde gedrag, aandaginkorting en leerprobleme.

Resultate het aangedui dat vroeë afwykende gedrag as 'n endofenotipe-merker in skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring gebruik kan word. Die frekwensie van hierdie gedrag in 65% van skisofrenie-pasiënte en 60% met skiso-afektiewe versteuring, is statisties beduidend hoër as die frekwensie van 21% in pasiënte met bipolêre gemoedsversteuring. Hierdie resultate ondersteun ons hipotese dat vroeë nie-psigotiese afwykende gedrag spesifiek op skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring van toepassing is. Dit mag 'n handige en geldige endofenotipe merker in genetiese studies vir hierdie toestande wees. Dit is aangetoon dat pasiënte met bipolêre gemoedsversteuring minder geneig tot sosiale en kognitiewe inkorting as die ander twee diagnostiese groepe was.⁷

Inligting oor 'n geskiedenis van psigose is nie verkry in die oorspronklike onderhoud van die pasiënte met bipolêre gemoedsversteuring nie. In retrospek is psigose 'n belangrike deel van die neem van geskiedenis in die konteks van hierdie studie, aangesien daar geredeneer kan word dat vroeë afwykende gedrag verband mag hou met psigose per se, en nie noodwendig met skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring nie.

Met die naspoor van inligting uit kliniese lêers was dit moontlik om inligting oor psigose te kry by 61 van die 74 pasiënte met bipolêre gemoedsversteuring wat aan die studie deelgeneem het. Van hierdie 61 pasiënte het 39 (63.9%) gely aan bipolêre gemoedsversteuring tipe I en 22 (36.0%) aan bipolêre gemoedsversteuring tipe II. Van hierdie bipolêre pasiënte (n=61) het 22 pasiënte (36.0%) 'n geskiedenis van psigose gehad. Hierdie 22 pasiënte met 'n geskiedenis van psigose het almal aan bipolêre gemoedsversteuring tipe I gely, en het 56.4% van die totale groep van bipolêre pasiënte uitgemaak.⁷

Met net meer as $\frac{1}{3}$ van bipolêre pasiënte met 'n geskiedenis van psigose sou mens kon redeneer dat die hoër voorkoms van vroeë nie-psigotiese afwykende gedrag wat gevind is in skisofrenie en skiso-afektiewe versteuring, verband hou met die psigose per se, en nie met die versteuring opsigself nie. Toekomstige vergelykende studies met groter groepe pasiënte met bipolêre gemoedsversteuring, waar gebruik gemaak word slegs van pasiënte met tipe I van die siekte, en wat 'n geskiedenis van psigose het, sal nodig wees om lig te werp op hierdie aspek.⁷

In die interpretasie van die demografiese data is bevind dat die bipolêre pasiënte ouer was ten tye van die onderhoud. Dit mag verklaar word deur die latere aanvang van siekte, soos bevind in bipolêre pasiënte in hierdie betrokke studie.

Die hoë voorkoms van ongetroude pasiënte met skisofrenie, beklemtoon die verlamende effek van skisofrenie op sosiale funksionering. Die negatiewe effek van skisofrenie, relatief tot skiso-afektiewe en bipolêre gemoedsversteuring ten opsigte van skoolfunksionering, word ook in ons resultate weerspieël. Die gemiddelde skisofrenie-pasiënt het nooit sy skoolopleiding voltooi nie.

Bipolêre pasiënte was meer geneig tot selfmoordpogings in hulle leeftyd as pasiënte wat gediagnoseer is met skisofrenie of skiso-afektiewe versteuring. Daar word voorgestel dat toekomstige studies groter groepe sal insluit. Verder behoort ander diagnostiese versteurings en 'n gesonde kontrolegroep gebruik te word. Voorts behoort skoolverslae/rapporte en familie-onderhoude addisioneel tot die subjektiewe pasiëntonderhoude gebruik te word.⁷

4. GENETIESE VARIASIE BY DIE 22Q11-LOKUS DUI OP 'N ABNORMALE PATROON EN VERHOOG DIE RISIKO VIR SKISOFRENIE

4.1 Mikro-uitwissing

Mikro-uitwissing van chromosoom 22q11 word met 'n verskeidenheid van fenotipiese uitdrukkings geassosieer wat leerabnormaliteite, abnormaliteite van die verhemelte, kongenitale hartdefekte en geringe dismorfiese kenmerke insluit.

Daar is aanduidings vir moontlike koppeling met skisofrenie op chromosoom 22. Die evaluasie van psigiatriese simptome in persone met die 22q11-mikro-uitwissing toon 'n relatief hoë frekwensie van ernstige psigiatriese versteurings. Twee onafhanklike studies rapporteer dat 25%–31% van pasiënte met die 22q11 mikro-uitwissing aan die diagnostiese kriteria vir skisofrenie of skiso-afektiewe versteuring voldoen.⁸

Die mikro-uitwissing op chromosoom 22q11 kom voor in die samelewing met 'n voorkoms van 0.025%, in 2% van volwasse skisofreniese pasiënte en 6% van kinder-aanvangsskisofreniegevalle. Die siekterisiko vir skisofrenie in 'n pasiënt met 'n 22q11-mikro-uitwissing is ongeveer 20–30 keer hoër as die algemene bevolking se risiko van 1%. Die voorkoms van die 22q11-mikro-uitwissing in skisofrenie, hoewel dit relatief laag is, is dus ongeveer 80 keer die geskatte voorkoms in die algemene bevolking.

Dit is waarskynlik dat die 22q11-gebied gene op sy eie, of in kombinasie huisves, wat betrek

word by die oorsaak van skisofrenie in 'n sekere proporsie van pasiënte. Die meerderheid van die 22q11-uitwissing is 3Mb in grootte, terwyl 8% 'n kleiner 1.5 Mb uitwissing betrek. Die meeste gene in hierdie gebied is bekend.⁸

Deur gebruik te maak van koppelingsonewewigtigheidanalise (KO) in drie onafhanklike pasiëntgroepe, waarin daar nie-uitwissing was nie, het die navorsers sterk bewys gelewer van 'n assosiasie tussen 'n variasie by die 22q11-lokus en skisofrenie met vroeë aanvangskenmerke. Die drie onafhanklike nie-uitgewissings-pasiëntgroepe het ingesluit: volwasse skisofreniegroep van die VSA, volwasse skisofreniegroep van Suid-Afrika en kinderaanvangskisofreniegroep van die VSA (aanvang voor 13 jarige ouderdom).⁸

Die navorsers het bewys gelewer van 'n bydrae van die PRODH2/DGCR6-lokus in 22q11-geassosieerde skisofrenie.

Navorsers het ook 'n ongewone patroon van die PRODH2-geenvariasie blootgelê. Hierdie variasie boots die sekvensie van 'n gekoppelde pseudogeen na. Verskeie pseudogeen-tipe variante is geïdentifiseer wat lei tot wanwaarneming veranderings by opgegaarde oorblyfsels. Hierdie variante voorkom sintese van 'n volle funksionele ensiem.⁸

Hoe beïnvloed genetiese variasie by die PRODH2/DGCR6-lokus die vatbaarheid vir skisofrenie?

Aanduidend is onlangse studies van 'n diemodel met 'n PRODH-tekort. In 'n vergelyking van 42 muise (homosigoties) vir 'n afgekapte vorm van PRODH met 'n 7 fout verminderde aktiwiteit, en 26 wilde-tipe werpselmaats is 'n tekort in pre-pulsinhibisie aangetoon. Dit is 'n maatstaf vir sensorimotoriese beheer en 'n sentrale inhibisiefiltermeganisme wat aangetas is in pasiënte met psigiatriese verstourings, insluitende skisofrenie.⁹

Prolien is opsigself 'n direkte modulator van glutamergiese transmissie in die brein. Dit is 'n rol wat primêr voorgestel word deur die selektiewe uitdrukking van 'n brein-spesifieke, hoë affiniteit prolienvervoerder in 'n subgroep van glutamergiese sinapse. 'n Alternatiewe model word voorgestel deur onlangse observasies wat PRODH2 impliseer in apoptose.⁸

4.2 Genetiese variasie in die 22q11-lokus en die vatbaarheid vir skisofrenie

Daar is aanduidings van die moontlike koppeling vir skisofrenie op die 22q11 lokus. Die navorsers se hipotese was, terwyl uitwissings van chromosoom 22q11 verantwoordelik is vir slegs 'n klein deel van die skisofrenie-gevalle in die algemene bevolking (tot omtrent 2%), die nie-uitwissingsvariante van individuele gene binne die 22q11 gebied 'n groter bydrae kan lewer tot die vatbaarheid van 'n digte versameling van merkers (gemiddeld 1 enkel-nukleotied-polimorfisme (SNP) / 20 kb oor 1.5 Mb) in die 22q11 lokus gebied. In familiegebaseerde en bevolkingsgebaseerde monsters is sekere resultate opgelewer.^{8,10}

Die resultate dui op meer as een geen, wat die siekterisiko wat geassosieer word met hierdie lokus, verhoog. Fyner skaalhaplotipe kartering het twee subgebiede geïdentifiseer, binne die 1.5 Mb-lokus, wat moontlik kandidaat-vatbaarheidsgene vir skisofrenie huisves.^{8,10}

Die studie van Liu et al, 2002, in kombinasie met hierdie studie dui op die eerste omvattende toepassing van KO-kartering regoor die 22q11-vatbaarheidslokus rakende skisofrenie. Die implikasies van hierdie studie is dat meer as een geen van hierdie gebied, onafhanklik of sinergisties, die siekte-risiko in nie-uitwissingspasiënte mag verhoog.^{8,10}

Die huidige analise dui op 'n beperkte aantal kandidaatgene. Dit sluit in 2-membraan-geassosieerde proteïene K1AA292 en NOGO-R. Beide toon 'n hoë voorkoms in breinareas wat geïmpliseer word in skisofrenie. Hierdie bevindings moet herhaal word in addisionele monsters, en die biologiese funksie van hierdie proteïene moet verder in detail ondersoek word in generasies van diere Modelle.^{8,10}

4.3 Assessering van die frekwensie van die 22q11-uitwissing in Afrikaner-pasiënte met skisofrenie

Die navorsers het die frekwensie van die 22q11-uitwissing in 'n onafhanklike steekproef van volwasse Afrikaner-pasiënte met skisofrenie bepaal. Pasiënte wat in die aanvanklike studie ingesluit was, is gekontak.

Altesaam is daar 85 pasiënte in die studie (52 mans en 33 vroue) ingesluit. Die ondersoek het op fisiese anomalieë, geassosieer met die 22q11-uitwissingsindroom, gefokus. Verder is ook ondersoek ingestel na geestesvertraging, geskiedenis van leerprobleme, of 'n geskiedenis van spesiale skoolopleiding soos voorgestel in die siftingskriteria deur Bassett & Chow, om pasiënte te identifiseer wat 'n verhoogde risiko vir 22q11-uitwissingsindroom het.¹¹

Van hierdie 85 pasiënte wat ondersoek is, het 6 pasiënte, 4 mans en 2 vroue, aan twee of meer positiewe siftingskriteria voldoen. 'n FISH-analise is uitgevoer op hierdie 6 pasiënte en twee (een man, een vrou) was draers van homosigotiese uitwissings op chromosoom 22q11.¹¹

Die FISH-gebaseerde identifikasie-ratio van 22q11-uitwissingsindroom in hierdie steekproef was 2.4% (2 in 85). Dit is duidelik 'n minimum-skatting, aangesien nie al 85 pasiënte met die FISH-toets/analise ondersoek is nie. In vorige studies soos beskryf in Liu et al (2002 a,b) was die totale groep pasiënte gegenotipeer deur gebruik te maak van 'n paneel van enkel-nukleotied-polimorfismes (SNP's) van die 22q11-lokus.^{8,10,11}

In die groep van 85 skisofrenie-pasiënte wat hier beskryf word, het dieselfde twee individue soos geïdentifiseer deur die FISH-toets, wat die 22q11-uitwissing gedra het, homopsigoties getoets vir al die getoetste merkers. Die res van die pasiënte was heteropsigoties vir ten minste een merker-lokus, en gevolglik het dit die teenwoordigheid van 'n tipiese 22q11-mikro-uitwissing uitgeskakel.¹¹

Die navorsers het tot die gevolgtrekking gekom dat die ratio van 2 in 85 'n akkurate skatting verteenwoordig en dit ondersteun ons gevolgtrekking dat die akkuraatheid van kliniese sifting vir 22q11-uitwissingsindroom, soos uitgevoer in hierdie studie, 33% is.¹¹

Die studie het verder, in 'n onafhanklike steekproef, bevestig dat die frekwensie van die 22q11-uitwissingsindroom in volwasse Kaukasiese skisofreniese pasiënte ongeveer 2% is, soos voorheen voorgestel. Die huidige studie is 'n bevestiging van bestaande literatuur wat die belangrike bydrae van die 22q11-lokus in skisofrenie beklemtoon.¹¹

Verder is aangetoon dat die sifting van groepe pasiënte vir kliniese kenmerke, wat sou saamhang met die 22q11-uitwissingsindroom, relatief eenvoudig is om uit te voer. Die sifting identifiseer pasiënte met 22q11-uitwissingsindroom akkuraat. Een derde van geïdentifiseerde gevalle was ware positiewes en daar was geen vals negatiewes nie. Hierdie metode beperk die aantal pasiënte wat 'n FISH-analise kan ondergaan ter bevestiging van hulle status.¹¹

4.4 LRHTM1 op chromosoom 2p12 is 'n geen wat aan moederskant onderdruk word en aan vaderskant geassosieer word met handigheid en skisofrenie

Die links-regs-asimetriese breinfunksie onderlê grootliks menslike kognisie, gedrag en emosie. Abnormaliteite van serebrale asimmetrie word geassosieer met skisofrenie en ander neuropsigiatriese verstourings. Die molekulêre, ontwikkelings, en evolusionêre oorsprong van menslike breinasimmetrie is onbekend.¹²

Ongeveer negentig persent van mense is regshandig. Hierdie is die sterkste bevolkingsvlakverskil in handigheid vir enige primate. Linkshandigheid in mense word geassosieer met inkorting of omkeer van normale breinasimmetrie, veral van die serebrale kortikale areas wat verband hou met taalpersepsie en -produksie. Hierdie assosiasie is waarskynlik gedeeltelik geneties in etiologie.

Handigheid en komplekse kognisie in mense mag op 'n ontwikkelings- en 'n evolusionêre vlak verband hou. Die aard en omvang van hierdie verband bly onseker.

Voorheen het genoomwye koppelingsskandering vir 'n kwantitatiewe maatstaf van menslike handigheid 'n koppeling op chromosoom 2p12q11 gevind. Hierdie analise is uitgevoer op 222 leesgestremde sibbe. Daar is geen verband opgespoor tussen leesgestremdheid en handvaardigheid in hierdie groep nie.¹²

Navorsers het hierdie 2p12q11-koppeling, met dieselfde mate van relatiewe handvaardigheid, in 105 pare linkshandige broers ($p=0.0009$) herhaal. Daar is bevind die koppeling tot relatiewe handvaardigheid in die leesgestremde sibbe was in die geheel afkomstig van vaderlike oorerwing van 2p12q11 ($p=0.0000037$). Die moederlike oorgeërfde lokus was nie gekoppel nie. Daar is voorgestel dat die onderliggende geen ingeprent en onaktief of afgereguleer is op die moederlike oorgeërfde chromosoom.

Skisofrenie word geassosieer met inkorting of omkering van normale serebrale asimmetrie. Dit sluit in die mediale temporale lob, boonste temporale girus, planum temporale en die hele brein voorste-agterste embriologiese draaiing. Skisofrenie word geassosieer met 'n verhoogde kans van gemengde- of linkshandigheid.¹²

In 'n onlangse meta-analise van 20 koppelingsskanderings van skisofrenie, was die 2p12q11-lokalisasie die enigste wat beduidend was. Dit is nadat aanpassings gemaak is vir genoomwye toetsing. Hierdie koppeling was hoofsaaklik (maar nie uitsluitlik nie) afkomstig van 'n groep van geaffekteerde sibpare van Europese afkoms. Hulle is versamel in New York en Oxford. Dit is voorheen aangetoon dat die 2p12q11-koppeling van hierdie toetsgroep hoofsaaklik afkomstig is van vaderlike deling en nie van moederskant nie.¹²

In die huidige studie is 'n familiegebaseerde-SNP (enkel-nukleotied-polimorfisme) assosiasiesifting van menslike handigheid gedoen op 222 leesgestremde sibbe. Dit was afkomstig van 'n ouer-van-oorsprong-model, waarin kandidaatgene naby aan die piek van koppeling op chromosoom 2p12 was.¹²

Die assosiasie kartering het 'n haplotipe geïdentifiseer wat die geen LRRTM1 (leucine-rich-repeat-transmembrane neuronal 1) impliseer. Afrikaans: (leusienryk-herhaal-transmembraan neuronaal 1 = LRHTM1).¹²

Verdere genotiperings gebruik om die gebied van assosiasie meer akkuraat te definieer. In 'n studie van 1 002 aangetaste families van Europese afkoms is aangetoon dat dieselfde haplotipe te veel oorgedra word deur die vader na pasiënte met skisofrenie/skiso-afektiewe versteuring. Die 1002 aangetaste families is soos volg saamgestel:¹²

'n Deel van die New York/Oxford-groep (226 families), 'n Ierse "hoë digtheid" -groep (236 families), 'n groep van Montreal (124 families) en 'n Afrikanergroep (416 families).¹²

Uitgebreide funksionele analise dui daarop dat LRRTM1 (LRHTM1) 'n ingeprente, moederlik afgereguleerde geen is. Waarskynlik speel die geen 'n rol gedurende die ontwikkeling van spesifieke voorbreinstrukture, deur neuronale differensiasie en verbinding te beïnvloed. LRHTM1 is 'n ideale kandidaatgeen wat betrokke is by subtiele ontwikkelingsabnormaliteite van die sentrale senuweestelsel.

LRHTM1 is die eerste potensiele genetiese invloed wat met menslike handigheid te doen het, wat identifiseer is. Dit is naas die transkripsie faktor CMO4¹² die tweede geen wat geïmpliseer word in die menslike sentrale senuweestelsel se asimmetriese ontwikkeling, Handigheid, brein-asimmetrie en skisofrenie is etiologie-komplekse kenmerke met baie genetiese en omgewingsinvloede. Gedetailleerde studies van die rol van LRHTM1 in die soogdierbrein se ontwikkeling mag ons tot nuwe insigte bring met betrekking tot die vasstelling en/of onderhoud van normale en abnormale brein-asimmetrie.¹²

5. SLOTOPMERKING

Skisofrenie is een van die mees aftakelende en komplekse psigiatriese versteurings. Die ontrafeling van die genetiese aspekte van skisofrenie is besig om 'n keerpunt te bereik. Die posisionele vatbaarheidsgene wat tot dusver geïdentifiseer is, is betrokke by 'n aantal biologiese prosesse, insluitend sinaptiese plastisiteit, neuronale ontwikkeling, neuro- en seinoordrag.¹³ Hopelik sal die ondersoek na die genetiese aspekte van skisofrenie in die Afrikaner 'n bydrae lewer tot die beter verstaan en behandeling van hierdie ernstige psigiatriese toestand.

BIBLIOGRAFIE

1. Karayiorgou M., Torrington M., Abecasis GR., Pretorius HW., Robertson B., Kaliski S., Lay S., Sobin C., Maller N., Lundy SL., Blundell ML., Gogos JA., Roos JL. (2004). Phenotypic characterization and genealogical tracing in an Afrikaner schizophrenia database. *American Journal of Medical Genetics*. 124B(1):20-8.
2. Hall D., Wijsman EM., Roos JL., Gogos JA., Karayiorgou M., Joseph A. (2002). Extended intermarker linkage disequilibrium in the Afrikaners. *Genome Research*. 12(6):956-61.
3. Servier S., De Young J., Karayiorgou M., Roos JL., Pretorius HW., Bedoya G et al. (2006). Magnitude and distribution of linkage disequilibrium in population isolates and implication for genome wide association studies. *Nature Genetics*. 38(5):556-60.
4. Roos JL., Pretorius HW., Karayiorgou M., Boraine H. (2006). Cannabis and other variables affecting age at onset in a schizophrenia founder population. *SA Psychiatry Review*. 9:99-103.
5. Seedat F., Roos JL., Pretorius HW., Karayiorgou M., Nel B. (2007). Prevalence and clinical characteristics of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive symptoms in Afrikaner schizophrenia and schizoaffective disorder patients. *African Journal of Psychiatry*. 10(10):219-224.
6. Sobin C., Roos JL., Pretorius HW., Lundy LS., Karayiorgou M. (2003). A comparison study of early non-psychotic deviant behavior in Afrikaner and US patients with schizophrenia or schizo-affective disorder. *Psychiatry Res*. 117:113-125.
7. Scholtz MC., Janse van Rensburg MS., Roos JL., Pretorius HW., Karayiorgou M., Levin JB. (2005). Early non-psychotic deviant behaviour as an endophenotypic marker in bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *SA Psychiatry Review*. 8:153-9.
8. Liu H., Heath SC., Sobin C., Roos JL., Galke BL., Blundell ML., Lenane M., Robertson B., Sijtsman EM., Rapoport JL., Gogos JA., Karayiorgou M. (2002). Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99(6):3171-22.
9. Gogos JA., Santha M., Takaes Z., Beck KD., Luine V., Lucas LR., Nadler JV., Karayiorgou M. (1999). The gene encoding praline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nat Genet*. 21:434-9.
10. Liu H., Abecasis GR., Heath SC., Knowles A., Demars S., Chen YJ., Roos JL., Rapoport JL., Gogos JA., Karayiorgou M. (2002). Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99(26):16859-64.
11. Wiehahn GJ., Bosch GP., Du Preez RR., Pretorius HW., Karayiorgou M., Roos JL. (2004). Assessment of the frequency of the 22q11 deletion in Afrikaner schizophrenic patients. *The American Journal of Medical Genetics*. 124B(1):1-3.
12. Francks C., Maegawa S., Lauren J., Abrahams BS., Velayos-Baeza A., Medland SE., Colella S., Groszer M., McAuley EZ., Caffrey TM., Timmusk T., Pruunsild P., Koppel I., Lind PA., Matsumoto-Itaba N., Nicod J., Xiong L., Joobor R., Enard W., Krinsky B., Roos JL. (2007). LRR1M1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 12(12):1129-39.
13. Karoktzou G., Emrich HM., Dietrich DE. (2008). The myelin-pathogenesis puzzle in schizophrenia: aliterature review. *Molecular Psychiatry*. 13:245.