



Genetiese bevindings  
in 'n groep  
Afrikaners met  
**skisofrenie**

# **Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie**

Hierdie publikasie is moontlik gemaak deur  
'n ruim finansiële bydrae van die  
SA Akademie vir Wetenskap en Kuns.





Published by AOSIS (Pty) Ltd, 15 Oxford Street, Durbanville 7550, Cape Town, South Africa  
Postnet Suite #110, Private Bag X19, Durbanville 7551, South Africa  
Tel: +27 21 975 2602  
Fax: +27 21 975 4635  
Email: [info@aosis.co.za](mailto:info@aosis.co.za)  
Website: <https://www.aosis.co.za>

Copyright © J.L. Roos. Licensee: AOSIS (Pty) Ltd  
The moral right of the author has been asserted.

Cover image: Photograph of 'The Red Door Silkscreen', by C. Ashborn. Permission to use photograph was provided by J.L. Roos. All rights reserved. No unauthorized duplication allowed. 'Die Rooi Deur is 'n syskermdruk wat op die voorblad van hierdie publikasie verskyn. Dit beeld 'n belewenis in 'n psigiatryse hospitaal uit en skep hoop en destigmatiseer psigiatryse siektes. Die simboliek van dié kunswerk wat jare lank in my kantoer gehang het, het my geïnspireer. Die sleutel wat die rooi deur uiteindelik sal oopsluit . . . die regte behandeling.'

Published in 2019  
Impression: 1

ISBN: 978-1-928523-19-2 (print)  
ISBN: 978-1-928523-20-8 (epub)  
ISBN: 978-1-928523-21-5 (pdf)

DOI: <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135>

How to cite this work: Roos, J.L., 2019, *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. i-236, AOSIS, Cape Town.



Printed and bound in South Africa.

Listed in OAPEN (<http://www.oapen.org>), DOAB (<http://www.doabooks.org/>) and indexed by Google Scholar. Some rights reserved.

This is an open access publication. Except where otherwise noted, this work is distributed under the terms of a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International license (CC BY-NC-SA 4.0), a copy of which is available at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>. Enquiries outside the terms of the Creative Commons licence should be sent to the Rights Department, AOSIS, at the above address or to [publishing@aosis.co.za](mailto:publishing@aosis.co.za)

The publisher accepts no responsibility for any statement made or opinion expressed in this publication. Consequently, the publishers and copyright holder will not be liable for any loss or damage sustained by any reader as a result of his or her action upon any statement or opinion in this work. Links by third-party websites are provided by AOSIS in good faith and for information only. AOSIS disclaims any responsibility for the materials contained in any third-party website referenced in this work.

Every effort has been made to protect the interest of copyright holders. Should any infringement have occurred inadvertently, the publisher apologises and undertakes to amend the omission in the event of a reprint.

# **Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie**

**J.L. ROOS**



## **Health and Veterinary Sciences domain editorial board at AOSIS**

### **Commissioning Editor: Scholarly Books**

**Andries van Aarde**, Post-retirement Professor in the Dean's Office, Faculty of Theology, University of Pretoria, South Africa

### **Editorial Board Members**

**Raymond Abratt**, Professor, University of Cape Town, South Africa

**John M. Pettifor**, Professor, University of the Witwatersrand, South Africa

**Stuart A. Ali**, Doctor, University of the Witwatersrand, South Africa

**Charlene Downing**, Doctor, University of Johannesburg, South Africa

**Jan De Maeseneer**, Emeritus Professor, Ghent University, Belgium

**Phelix A. Majiwa**, Professor, United Nations Division for Sustainable Development, Kenya

**Michelle Moorhouse**, Doctor, University of the Witwatersrand, Wits RHI, South Africa

**Voster Muchenje<sup>†</sup>**, Professor, University of Fort Hare, South Africa

**Caryn Zinn**, Doctor, AUT University, Auckland, New Zealand

**C.W. van Staden**, Professor, University of Pretoria, South Africa

**Michael Pather**, Doctor, University of Stellenbosch, South Africa

**Jeanne Grace**, Doctor, University of KwaZulu-Natal, South Africa

**Dirk Bellstedt**, Professor, University of Stellenbosch, South Africa

**Alan Rubin**, Professor, University of Johannesburg, South Africa

**Anthony Afolayan**, Professor, University of Fort Hare, South Africa

**Greta Dreyer**, Professor, University of Pretoria, South Africa

### **Peer review declaration**

The publisher (AOSIS) endorses the South African 'National Scholarly Book Publishers Forum Best Practice for Peer Review of Scholarly Books. The manuscript was subjected to rigorous two-step peer review prior to publication, with the identities of the reviewers not revealed to the author(s). The reviewers were independent of the publisher and/or authors in question. The reviewers commented positively on the scholarly merits of the manuscript and recommended that the manuscript be published. Where the reviewers recommended revision and/or improvements to the manuscript, the authors responded adequately to such recommendations.

## Research Justification

This book aims to contribute to the understanding of the genetics of schizophrenia. The emphasis is on the collaborative findings of research on this topic, done in the Afrikaner founder population from South Africa over more than 20 years. The collaborative research was initiated by the Rockefeller Universiteit, in New York and the Department of Psychiatry at the University of Pretoria, South Africa. Columbia Universiteit, New York, joined the collaboration at a later stage. The genetic laboratory findings elucidate some aspects of the complex nature of the etiopathogenesis of this illness. It further aims to review the clinical findings in this population. A central focus of clinical interest is early non-psychotic deviant behaviour, prior to the onset of psychosis, in the first 10 years of these patients' lives. It is viewed as an endophenotypic marker in schizophrenia and identifies a subtype of schizophrenia that affects age of onset of illness and long-term prognosis. Clinical research findings may help clinicians to manage these patients, and aid in predicting who is vulnerable to developing the illness. This book also reports on how the scientific findings may be communicated to patients and family members during genetic counselling. There is a constant emphasis on the destigmatisation of schizophrenia, also among treatment professionals. The original research findings on the genetics of schizophrenia in the Afrikaner founder population over a 20-year period is reviewed and restructured, with emphasis on the clinical and possible etiopathogenic explanations of the illness. The book contributes to scholarship by unfolding genetic laboratory findings and clinical aspects of schizophrenia, and how these apply to management. The target audience of the book is envisaged as the specialized multiprofessional psychiatric treatment team of schizophrenia patients, including psychiatrists, generalists, psychologists, social workers, occupational therapists and nursing staff. Academics specialising in this field are also included. The author declares that the manuscript is compiled from collaborative research findings on the genetics of schizophrenia in the Afrikaner founder populations and additional research findings. The authors of the different scientific publications are acknowledged. Ethical clearance from the ethical research committees at the collaborating universities have been obtained for all published research. All research was conducted according to the rules laid down by the Declaration of Helsinki. No part of this book is plagiarised.

**Johannes L. Roos**, Emeritus Professor, Department of Psychiatry, University of Pretoria, Pretoria, South Africa.

## Navorsingregverdigingsverslag

Hierdie boek dra by tot die verstaan van die genetika van skisofrenie. Die klem is op die bevindings van kollaboratiewe navorsing oor die onderwerp onder die Afrikaner-stigtersbevolking van Suid-Afrika oor meer as 20 jaar. Die samewerkingsooreenkoms is geïnisieer deur Rockefeller Universiteit, New York, en die Departement Psigiatrie aan die Universiteit van Pretoria, Suid-Afrika. Later is Columbia Universiteit, New York, ingesluit by die ooreenkoms. Die genetiese laboratoriumbevindings werp lig op sommige aspekte van die komplekse aard van die etiopatogenese van hierdie siekte. 'n Verdere doelstelling is om 'n oorsig te bied van kliniese bevindings in dié populasie. 'n Sentrale fokus van kliniese belang is vroeë niepsigotiese, abnormale gedrag, voor die aanvang van psigose, in die eerste 10 jaar van die pasiënte se lewe. Hierdie aspek word beskou as 'n endofenotipiese merker in skisofrenie, en identifiseer 'n sub tipe van skisofrenie, wat die ouderdom van aanvang en die langtermyn-prognose van die siekte beïnvloed. Kliniese navorsingbevindings kan moontlik van waarde wees vir klinici by die hantering van die pasiënte. Dit kan ook dien as voorspeller vir kwesbare individue wat later die siekte kan ontwikkel. Hierdie boek toon aan hoe wetenskaplike bevindings gedurende genetiese raadgewing aan pasiënte en hulle familieledede gekommunikeer kan word. Die destigmatisering van die siekte - ook onder professionele gesondheidswerkers - word beklemtoon. 'n Oorsig word gegee van die oorspronklike navorsingbevindings met betrekking tot die genetika van skisofrenie in die Afrikaner-stigterspopulasie oor 'n tydperk van 20 jaar. Die bevindings is herstruktureer met die klem op kliniese en moontlike etiopatogenetiese verduidelikings van die siekte. Die boek lewer 'n akademiese bydrae deur die ontvouing van genetiese laboratoriumbevindings en kliniese aspekte van skisofrenie, en die toepassing daarvan by die hantering van persone met skisofrenie. Die teikenlesers van die boek is lede van die gespesialiseerde, multiprofessionele, psigiatrisiese behandelingspan van skisofrenieepasiënte. Dit sluit in psigiaters, algemeniste, sielkundiges, maatskaplike werkers, arbeidsterapeute en verpleegpersoneel. Akademici wat in dié rigting spesialiseer, word ook hierby ingesluit. Die outeur verklaar dat die manuskrip saamgestel is uit samewerkende navorsingbevindings oor die genetika van skisofrenie in die Afrikaner-stigtersbevolking en addisionele navorsingbevindings. Die outeurs van die verskillende wetenskaplike verslae word telkens erken. Al die gepubliseerde navorsingbevindings het etiese goedkeuring ontvang van etiese komitees van die samewerkende universiteite. Navorsing het voldoen aan die vereistes van die Verklaring van Helsinki. Geen deel van die boek is geplagiariseer nie.

**Johannes L. Roos**, Emeritus Professor, Departement van Psigiatrie, Universiteit van Pretoria, Pretoria, Suid-Afrika.

# Inhoudsopgawe

Summary	xiii
Lys van Afkortings, Diagramme, Tabele en Figure	xv
Lys van Afkortings	xv
Lys van Diagramme	xvi
Lys van Figure	xvi
Lys van Tabele	xvii
Outeursbiografie	xix
Erkennings	xxi
Inleiding: Agtergrond as rigtingaanwyser	xxiii

## **Hoofstuk 1: Vatbaarheid vir skisofrenie by**

<b>22q11.2-mikroweglating</b>	<b>1</b>
1.1 Inleiding	1
1.2 Die 22q11.2-weglating en skisofrenie	2
1.3 Skisofrenie-fenotipe en mikroweglating by 22q11.2	4
1.4. Neuro-ontwikkelingshipotese ten opsigte van skisofrenie	5
1.5. Frekwensie en opsporing van 22q11.2-mikroweglating	8
1.6. Gevallestudie van 'n Afrikaner-skisofreniepasiënt met mikroweglating by 22q11.2 (mikroweglating-diagnose gemaak voor genetiese toetse gedoen is)	12
1.6.1. Geboorte tot ouderdom ses jaar	12
1.6.2. Laerskool (ouderdom sewe jaar-13 jaar)	13
1.6.3. Hoërskool (ouderdom 13 jaar-19 jaar)	13
1.6.4. Na skool (ouderdom 19 jaar-21 jaar)	14
1.6.5. Bespreking	14
1.7. Fenotipiese variasie in vyf pasiënte met 22q11.2-mikroweglating	17
1.8. Kandidaatgene geïdentifiseer by 22q11-locus	22



1.8.1.	PRODH	22
1.8.2.	KOMT	23
1.8.3.	RTN4R	24
1.8.4.	ZDHHC8	24
1.8.5.	DGCR8	24
1.8.6.	Bevindings rakende PRODH en 22q11.2- mikroweglatings onder Afrikaners	25
1.8.7.	RTN4R as kandidaatgeen vir skisofrenie	26
1.8.8.	Neuro-ontwikkelingsgene, neuro-anatomie en die risiko om psigose te ontwikkel in persone met 22q11-mikroweglatingsindroom	28

**Hoofstuk 2: Kliniese kenmerke van Afrikaner-  
skisofreniepasiënte** **31**

2.1.	'n Vergelyking van fenotipiese kliniese kenmerke van Afrikaner- en Amerikaanse skisofreniepasiënte	31
2.2.	Obsessief-kompulsiewe steurnis (OKS) en simptome in Afrikaner-skisofrenie- en SAS-pasiënte	34
2.3.	Kannabisgebruik en/of -misbruik deur Afrikaner- skisofreniepasiënte	41
2.4.	Handigheid in skisofrenie	44
2.5.	Kinderaanvangskisofrenie (KAS)	49

**Hoofstuk 3: Spesifieke chromosoomgebiede en/of  
kandidaatgene geïdentifiseer by skisofrenie** **53**

3.1.	Inleiding	53
3.2.	EOD en koppeling op chromosoom 1 in Afrikaners met skisofrenie	54
3.3.	LRHTM1-geen en skisofrenie	57
3.4.	SETD1A as kandidaatvatbaarheidsgeen in skisofrenie	60
3.5.	FAN1 by 15q13.3 as vatbaarheidsgeen vir skisofrenie en outismespektrumsteurnis	65
3.6.	MYO16 by chromosoom 13q32-34 as kandidaatgeen vir skisofrenie	69

<b>Hoofstuk 4: Familiële skisofrenie</b>	<b>71</b>
4.1. Genealogiese nasporing	71
4.2. Veelvuldig aangetaste families	74
4.2.1. Psigiatriese diagnose en ouderdom van aanvang van siekte	81
4.2.2. Kannabismisbruik	82
4.2.3. VANG (een- tot tienjarige ouderdom)	85
4.2.4. Swangerskap- en geboortekomplikasies	85
4.2.5. Langtermynverloop en graad van siekte	86
4.2.6. Gevolgtrekkings	86
4.3. Genetiese argitektuur van familiële skisofrenie, KNV'e en koppelingskandering	87
 <b>Hoofstuk 5: Sporadiese skisofrenie</b>	 <b>91</b>
5.1. Spontane kopienommermutasies en sporadiese skisofrenie	91
5.2. Eksoomkartering en spontane mutasies	93
5.3. Spontane geenmutasies en 'n patroon van genetiese en neurale kompleksiteit	96
 <b>Hoofstuk 6: Geïsoleerde populasies</b>	 <b>103</b>
6.1. Koppelingsonewewigtigheid (KO) in Afrikaners	103
6.2. Omvang en verspreiding van KO in geïsoleerde populasies en die implikasies vir genoomweye studies (Service et al. 2006)	108
6.3. Demografiese geskiedenis van 11 geïsoleerde populasies	114
6.3.1. Antioquia en Costa Rica	114
6.3.2. Finland	115
6.3.3. Suidwes-Nederland	116
6.3.4. Asjkenasiese Joodse populasie	116
6.3.5. Die Asore	117
6.3.6. Sardinië	117
6.3.7. Newfoundland	118
6.3.8. Afrikanerpopulasie	118

<b>Hoofstuk 7: Vroeë afwykende niepsigotiese gedrag in skisofrenie</b>	<b>119</b>
7.1. Inleiding	119
7.2. VANG in skisofrenie by VSA- en Afrikanerpasiënte	123
7.2.1. Vraelys om VANG verder te ondersoek	127
7.3. VANG en bipolarêre steurnis	128
7.4. VANG, kannabismisbruik en skisofrenie	131
7.5. VANG en komorbiede OKS en simptome in skisofrenie	133
7.6. VANG en KAS	134
7.7. VANG en skisofreniepasiënte met ouer vaders by konsepie	136
7.7.1. Hoe pas sosiale funksionering in by die konsep van sosiale kognisie in skisofrenie?	140
7.8. VANG en spontane mutasies in skisofrenie	142
7.9. Samevattende opmerkings oor VANG in skisofrenie	143
<b>Hoofstuk 8: Nader aan die siekbed</b>	<b>145</b>
8.1. Kommunikasie van wetenskaplike bevindings in die kliniese omgewing	145
8.2. Familiestudies, oorerflikheid en herhalingsrisiko van skisofrenie	148
8.3. Die teorie van geïndividualiseerde evaluering by empiriese risikosyferbepalings	149
8.4. Algemene genetiese variante	152
8.5. Raar genetiese variante	154
8.6. KNV'e en skisofrenie	155
8.7. Epigenetika en geenuitdrukking	156
8.8. Etiese en sosiale aspekte van genetiese raadgewing by skisofrenie	157
8.9. Hipotetiese gevallestudie van 'n 22q11-weglatingsindroomtipe skisofrenie en familieledede met ander psigiatriese steurnisse	160
8.9.1. Bespreking van 'n hipotetiese gevallestudie om etiese aspekte, asook konflik en stigma binne 'n familie uit te lig	160

8.10. Hoë genetiese lading in 'n familie en moontlike voorspellers van psigose in 'n 10-jarige dogter	167
8.11. Fenotipiese kenmerke van persone met skisofrenie wat spontane mutasies dra	171
8.12. Verhoogde risiko van selfdood in skisofreniepasiënte met koppeling aan chromosoom 13q	174
8.13. VOVS-skisofrenie en sosiale funksionering vroeg en later in die lewe	177
8.14. Sporadiese SAS van die bipolarêre tipe en genetiese studies van skisofrenie	180
8.15. Hoe dink ons oor skisofrenie in die era van genomiese medisyne?	184
8.16. Raar variante en skisofrenie	186
<b>Notas</b>	<b>189</b>
<b>Verwysings</b>	<b>191</b>
<b>Indeks</b>	<b>233</b>



# Summary

This book is a collective work which incorporates more than 20 years of collaborative research findings between the Neurogenetics Laboratory at Columbia University, New York, and the Department of Psychiatry, University of Pretoria, at Weskoppies Hospital. It focusses on the genetics of schizophrenia in an Afrikaner founder population.

The book provides a comprehensive overview of the genetic findings in the founder population over the years, contextualised by similar and contrasting findings of other research groups across the world. The book includes some of the important findings in the field of genetics, which have broadened the etiological conceptualisation of schizophrenia and enhanced the understanding of the ethiopathogenesis of the disorder.

The introduction provides some background to the conceptualisation of the study and a motivation for the collective works to be written in Afrikaans, which is the primary language of the research population. The increasing body of literature and findings in the Afrikaner founder population on the genetic underpinnings of schizophrenia have contributed a great deal to the destigmatisation of the disorder and its establishment as a neurodevelopmental disorder with a biological origin.

The book is structured into eight chapters, each describing some of the important genetic and clinical aspects of schizophrenia that have been the focus of the research.

The first chapter describes the 22q11.2 deletion syndrome, which represents a specific phenotype in schizophrenia. It is emphasized that schizophrenia is a neurodevelopmental disorder. The important candidate genes in this region that have been implicated in schizophrenia and their role in the Afrikaner founder population are highlighted.

In the follow-up chapters the author describes the clinical characteristics of the Afrikaner schizophrenia patients, with specific reference to comorbid conditions and childhood onset schizophrenia. The author then discusses the specific chromosomal regions and specific candidate genes identified in the Afrikaner founder population. Familial and sporadic schizophrenia respectively and the role of isolated populations in genetic research in schizophrenia are discussed.

Prior to the final chapter, the central focus is on early non-psychotic deviant behaviour before the onset of psychosis as an endophenotypic marker in schizophrenia and how it identifies a subtype of schizophrenia that affects age of onset of illness and long-term prognosis.

The final chapter moves closer to the bedside of the patient and deals with genetic counselling for patients and families with schizophrenia. It also provides a summary of the genetic findings and the impact they may have on people's lives.

In the final remarks, the reader is reminded of the ethical responsibilities towards people suffering from psychiatric illness. We have an ethical responsibility towards eliminating stigmatisation and discrimination against these patients. The author reminds us not to forget the terrible trauma caused by the eugenic movement early in the previous century.

# Lys van Afkortings, Diagramme, Tabelle en Figure

## Lys van Afkortings

AGHS	Aandaggebrek-hiperaktiwiteitsteurnis
ASAA	Algemene Siekte en/of Algemene Alleel
ASRA	Algemene Siekte en/of Raar Alleel
COMT	Catechol-O-methyl-transferase
DLPK	Dorsolaterale, Prefrontale Korteks
DOGS	Diagnostiese Onderhoud vir Genetiese Studies
DPID	Dihidropiramidien-dehidrogenase
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EOD	Enkel-ouerlike Disomie
ENP	Enkel-nukleotied-proteïen
ENV	Enkelnukleotied-verandering
FISH	Fluoresensie-hibrasietegniek wat in situ
GINA	Genetic Information Non-Discrimination Act
GVO	Gevorderde Vaderlike Ouderdom
GWAS	Genoomwye Assosiasiestudies
GXO	Geenomgewing-interaksie
KS	Kabuki-sindroom
LD	Linkage Disequilibrium
MIS	Multidimensionele Inkortingsteurnis
NRF	National Research Foundation
OCD	Obsessive-compulsive Disorder
OKS	Obsessief-kompulsiewe Steurnis
KO	Koppelingsonewewigtigheid
KOE	KO-eenhede



NDK	Navorsingdiagnostiese Kriteria
PARS	Paternal Age Related Schizophrenia
PLH	Patologiese Lag en Huil
PPI	Proteïen-proteïeninteraksie
PRT	Poligeniese Risikotelling
SAS	Skisoaffektiewe Steurnis
SIRS	Schizophrenia International Research Society
SSC	Simons Simplex Collection
SSVF	Spesifieke Vlak van Funksionering
SVVF	Skaal vir Vlak van Funksionering
VAF	Verlies-aan-funksie-variante
VANG	Vroeë-aanvang- niepsigotiese Gedrag
VSA	Verenigde State van Amerika

Afkortings van sekere genetika en menslike proteïene wat in die teks verskyn, word nie in die bostaande afkortings lys gedefinieer nie.

### **Lys van Diagramme**

Diagram 4.1: Familie 1.	75
Diagram 4.2: Familie 2.	76
Diagram 4.3: Familie 3.	77
Diagram 4.4: Familie 4.	78
Diagram 4.5: Familie 5.	79
Diagram 4.6: Familie 6.	80

### **Lys van Figure**

FIGUUR 4.1: (a) Frekwensieverspreiding van raar KNV'e geïdentifiseer en nieraar KNV'e in familiële skisofreniegevalle, (b) genetiese verwantskappe van raar KNV'e in familiële skisofreniegevalle.	89
--	----

FIGUUR 4.2: (a) Frekwensieverspreiding van raar KNV'e geïdentifiseer in sporadiese skisofreniegevalle, (b) genetiese verwantskappe van raar KNV'e oorgeërf in sporadiese skisofreniegevalle.	89
FIGUUR 8.1: Stamboom van pasiënt (E).	161

### **Lys van Tabele**

Tabel 2.1: DSM-IV Diagnostiese kriteria vir skisofrenie.	35
Tabel 2.2: DSM-IV Diagnostiese kriteria vir SAS.	36
Tabel 2.3: DSM-IV Diagnostiese kriteria vir OKS.	37
Tabel 4.1: Familie 1.	75
Tabel 4.2: Familie 2.	76
Tabel 4.3: Familie 3.	77
Tabel 4.4: Familie 4.	78
Tabel 4.5: Familie 5.	79
Tabel 4.6: Familie 6.	80
Tabel 8.1: Herhalingsrisiko vir skisofrenie gebaseer op verwantskap met aangetaste individu.	148



# Outeursbiografie

## **Johannes L. Roos**

Affiliësie: Department Psigiatrie, Universiteit van Pretoria, Pretoria, Suid-Afrika  
Email: [louw.roos@up.ac.za](mailto:louw.roos@up.ac.za)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0572-1072>

Professor J.L. Roos het 'n MBChB-graad in 1975 aan die Universiteit van Pretoria (UP) behaal en die MMed (Psych)-graad met lof in 1983. In Oktober 1989 behaal hy die MD (Psigiatrie)-graad aan UP met 'n proefskrif getiteld: “'n Ondersoek na oorsake van selfmoord by pasiënte met skisofrenie”. Hy is sedert 1976 verbonde aan Weskoppies Hospitaal en die Universiteit van Pretoria en in 2001 word hy Professor en Hoof van die Department Psigiatrie, UP. Hy is outeur of mede-outeur van meer as 100 publikasies in spesiale en akademiese joernale. Hy is geïnteresseerd in navorsing oor gesinsmoord, selfmoord in pasiënte met skisofrenie en die genetika van skisofrenie. In 2010 is hy deur die Nasionale Navorsingstigting as 'n gevestigde navorser geëvalueer. In 2014 behaal hy 'n DSc-graad by UP getiteld: “Genetic variation and clinical variables contributing to schizophrenia in a founder population from South Africa”.



# Erkennings

Sonder die deelname van pasiënte sou die navorsing nie moontlik gewees het nie. Baie dankie aan hulle vir hul onbaatsugtige samewerking.

Kollegas van die Departement Psigiatrie, Universiteit van Pretoria, wat bygedra het tot verskeie studies, wil ek nie by name noem nie. Dankie vir jul harde werk en entoesiasme. Die navorsingsamewerking met professor Maria Karayiorgou en professor Joseph Gogos en ander spanlede van Columbia Universiteit in New York was 'n leerkurwe en baie verrykend. Baie dankie daarvoor.

Dankie ook aan die personeel van AOSIS wat by hierdie publikasie betrokke is. Ek wil graag vir professor Andries van Aarde uitsonder. Hy het geglo dat hierdie werk opgeteken moet word. Groot waardering vir die motivering en hulp.

Vir hul hulp waar my tegniese vaardighede tekort geskiet het en vir die teksversorging in 'n veld waarin daar nog nie veel in Afrikaans gepubliseer is nie, is daar mense om te bedank sonder wie hierdie publikasie nie moontlik sou wees nie: Erna Fourie, Aniel Botha en Ina Roos.



# Agtergrond as rigtingaanwyser

Dit is 'n waagstuk om 'n gepubliseerde teks aan te pak met die titel *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*.

Eensyds gaan dit oor 'n spesifieke groep Suid-Afrikaners en dan oor 'n psigiatriese steurnis wat steeds duidelik gestigmatiseer word. Voor ek daarby kom, sal ek 'n bietjie agtergrond wil skets. Ek is 'n psigiater en het geen formele opleiding in genetika bo en behalwe my opleiding as mediese dokter en psigiater nie.

In 1997 het ek as psigiater by Weskoppies Hospitaal en die Departement Psigiatrie van die Universiteit van Pretoria 'n navorsing-samewerkingsooreenkoms aangegaan met professor Maria Karayiorgou van die University of Columbia in New York. Die navorsingvraagstuk het gehandel oor die genetika van skisofrenie in 'n stigtersbevolking, naamlik die Afrikaners. Nou, meer as 20 jaar later en met meer as 40 navorsingartikels in internasionale en nasionale vaktydskrifte, kan van hierdie bevindings saamgevat word in 'n gepubliseerde teks in Afrikaans.

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, 'Agtergrond as rigtingaanwyser', in *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. xxiii–xxviii, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.00>



Stigmatiserende houdings en gelowe oor skisofrenie verminder die gestigmatiseerde persoon van 'n volledige, gewone mens tot 'n gebrandmerkte en vernederde wese (Goffman 2009). Hierdie stigmatiserende houdings en gelowe oor skisofrenie (en ander psigiatriese steurnisse) beperk iemand se vermoë om uit te reik na en saam te werk met behandeling (Corrigan 2004).

Navorsing toon dat die gemeenskap persone wat ly aan skisofrenie beskou as onvoorspelbaar en gevaarlik. Dié siening van skisofrenie is meer negatief en stigmatiserend as die algemene idees oor ander psigiatriese steurnisse, soos depressie en angssteurnis (Angermeyer & Dietrich 2006; Pescasolido et al. 2010). Die uitdaging van stigmatiserende gelowe onder jong mense is veral belangrik vir die vroeë opsporing en behandeling van skisofrenie (Joseph et al. 2015).

Die byvoeglike vorm van die naamwoord (i.e. 'skisofrenies') ontlok selfs meer negatiewe emosies, insluitend sienings van gevaarlikheid en 'n sterker gevoel van sosiale distansiering van iemand met die siekte as die selfstandige naamwoord, 'skisofrenie' (Jorm & Oh 2009; Penn & Nowlin-Drummond 2001; Reynaert & Gelman 2007). Humor en grappe in sosiale interaksies propageer stereotipering en marginalisasie van diegene met skisofrenie. Joseph et al. (2015) se studie in die sosiale media dui op negatiewe, ontoepaslike, niemediese en negatiewe sentimente oor skisofrenie. Negatiewe assosiasies is die sterkste as daar na skisofrenie in die byvoeglike naamwoordvorm verwys word.

'n Sleutelverskil tussen skisofrenie en, byvoorbeeld, diabetes, is die tradisie om die woord 'skisofrenie' te gebruik wanneer na 'malheid' verwys word, in teenstelling met die siekte-entiteit waarna die term in psigiatrie verwys (Schomerus et al. 2007). Die woord 'skisofrenie' dra 'n sterker betekenis as die streng mediese term 'diabetes'. Stigmatisering is 'n kulturele proses wat gevorm word deur die plaaslike kulturele siening (Yang et al. 2007). Twitter-data dui op die publiek se wanvoorstelling van skisofrenie in vergelyking met diabetes (Joseph et al. 2015). Lede van die publiek het steeds 'n dubbelsinnige siening en begrip van die

siekte skisofrenie. Hulle is swak ingelig oor die ernstige aard van die psigiatriese steurnis. Gesondheidsorgpersoneel se houding en optrede teenoor persone met psigiatriese siekte moet ook van nader bekyk word.

In 'n sistematiese oorsig oor die stigmatiserende houdings van professionele werkers in primêre gesondheidsorg teenoor persone met psigiatriese steurnisse (Vistorte et al. 2018), kom die outeurs tot die volgende hoofgevolgtrekking: die stigmatiserende houding teenoor mense met psigiatriese steurnisse is algemeen by professionele persone in primêre gesondheidsorg. Hierdie gesondheidsorgwerkers benodig meer opleiding en voldoende maatreëls om die steurnisse te hanteer. Daar behoort ook 'n meer pragmatiese klassifikasiesisteen te wees wat gebruikersvriendelik is, om die hoë voorkoms van psigiatriese steurnisse in primêre sorg en die gemeenskap te hanteer (Jacobs & Patel 2014). Die bestryding van stigma onder personeellede in gesondheidsorg is belangrik om die hindernisse tot behandeling te verminder. Toegang tot optimale sorg sal lei tot 'n verbetering van die geestesgesondheidstatus en 'n beter lewe vir skisofreniepasiënte (Vistorte et al. 2018).

Hopelik sal hierdie teks bydra tot die destigmatisering van skisofrenie, soos die komplekse genetiese argitektuur van die siekte ontvou. Verder sal die kennis oor die siekte as 'n bousteen dien om dit beter te verstaan en beter behandelingsmoontlikhede in die toekoms te ontwikkel.

Waarom in Afrikaans skryf? Al die wetenskaplike bevindings oor die genetica van skisofrenie in Afrikaners is in Engelse vaktydskrifte gepubliseer, met die uitsondering van 'n paar oorsigartikels oor die bevindings wat in Afrikaans verskyn het. Die wetenskaplike inligting is in Engels beskikbaar vir enigiemand wat nie Afrikaans magtig is nie. Die publikasiekomitee van die Suid-Afrikaanse Akademie vir Wetenskap en Kuns het die finansiële borgskap vir die Afrikaanse publikasie by AOSIS Scholarly Books voorsien. Hiervoor het ek groot dankbaarheid en waardering. Verder val die jaar van publikasie saam met die

inheemse jaar van die taal en die Universiteit van Pretoria bevorder inheemse tale. Hiermee word ook erkenning gegee aan die onbaatsugtige deelname van persone aan dié studie in hulle eie taal. Dit is 'n uitdaging en voorreg om in my eie taal te kan skryf. In die wetenskaplike wêreld waarin ek werk, is dit nie gewoon nie.

Die hoofstukke is soos volg ingedeel:

- **Hoofstuk 1. 22q11.2-weglatingsindroom en skisofrenie:** Die 22q11-lokus is die prototipiese kopienommervariant (KNV) wat beskryf is in skisofrenie. Die kliniese fenotipe en insidensie van die sindroom word beskryf. Die rol van individuele gene in hierdie gebied, soos geïdentifiseer in Afrikaners, word bekyk.
- **Hoofstuk 2. Kliniese kenmerke van Afrikaner-skisofreniepasiënte:** Fenotipiese kenmerke en genealogiese navolging in Afrikaner-skisofreniepasiënte word bespreek. Verder word komorbiede obsessief-kompulsiewe steurnis, kannabisgebruik en/of -misbruik, handigheid en kinderaanvangsskisofrenie in dié groep nagegaan.
- **Hoofstuk 3. Spesifieke chromosomale gebiede en kandidaatgene geïdentifiseer in Afrikaner-skisofreniepasiënte:** Dit sluit in SETD1A (chromosoom 16), MYO16 (chromosoom 13q32-34), FAN1 (chromosoom 15q13.3), LRHTM1 (chromosoom 2p12), Nogo reseptor 1 (RTN4R) en 22q11.2-skisofrenielokus.
- **Hoofstuk 4. Familiële skisofrenie:** Afrikanerfamilies met verskeie familieledede wat aangetas is deur skisofrenie, word beskryf. Genetiese koppelingstudies in familiële skisofrenie word beskryf en die genetiese argitektuur van familiële skisofrenie word nagegaan.
- **Hoofstuk 5. Sporadiese skisofrenie:** Die genetiese argitektuur van hierdie groep Afrikaner-skisofreniepasiënte word nagegaan, insluitend spontane KNV'e, eksoomkartering en spontane mutasies, asook die patroon van genetiese en neurale kompleksiteit in skisofrenie.
- **Hoofstuk 6. Geïsoleerde populasies:** Die ondersoek na die agtergrondvlakke van koppelingsonewewigtigheid (KO) in die Afrikanerpopulasie word nagespoor. Die omvang en verspreiding van KO in elf geïsoleerde populasies word opgesom.

- **Hoofstuk 7. Vroeë-aanvang- niepsigotiese gedrag (VANG) in skisofrenie:** VANG voor 10-jarige ouderdom in skisofreniepasiënte word omskryf. VANG in Amerikaanse en Afrikanerssubgroepe met skisofrenie word vergelyk. 'n Oorsig word gegee van die verskillende kliniese studies van skisofreniepasiënte waar VANG as 'n moontlike endofenotipiese merker gebruik kan word.
- **Hoofstuk 8. Nader aan die siekbed:** Genetiese risikokommunikasie word bespreek in die lig van die nuwe inligting beskikbaar oor die genetica van skisofrenie. Gevallestudies word uitgelig en die etiese aspekte wat opduik tydens genetiese raadgewing oor skisofrenie, en wat nie noodwendig 'n oplossing het nie, word gedebatteer. Die huidige stand van genetiese kennis oor skisofrenie word in oënskou geneem.

Daar is skrywers soos Foucault wat 'n spesifieke siening het oor psigose en die respons van 'n psigiater daarop is insiggewend.

Michel Foucault (1964) skryf in *Madness and civilization: A history of insanity in the age of reason* dat dit gaan oor die skryf van 'n geskiedenis van 'mallingheid' voor dit in kennis vasgevang was.

Hierop repondeer Dr. P.F. Colin in 'n ongepubliseerde gedig soos volg:

**Filosofering oor skisofrenie: 'n psigiatriese (t)eenbedryf**

*...The object, that is, is to write ... a history... not of psychiatry, but of madness itself, before it has been captured by knowledge.*

Michel Foucault, 1964

Prof. Foucault, u

wil die primitiewe bewegings van psigose  
ervaar voordat boekkennis dit tem.

U pleit: luister na die waanstilte eerder as priemende begrip,  
voordat kundigheid die klank van kranksinnigheid verban.

U betoog vir 'n argeologie van stilte  
voordat psigiatrie of terapie intree.

Mag ek u nooi na die kliniek  
en voorstel aan die seun wat bewe

oorkant die tafel, enige-aand om elfuur:  
hy is nie stil nie, luister!  
Hoor la folie, die psigose van sy teks, die geroggel,  
kakofonie van naels-op-swartbord.  
Daar is geen stilte in dié gebrabbel nie,  
eerder 'n teks om tot rede te bring:  
psigiaters ken die skisokannibaal, die breinpyjn,  
sien die muurplat-emosie, beleef die seun se S.O.S.  
soos ek kennis hoor, lok hom  
uit die verbysterende fiksie van psigose  
met verse op voorskrifte  
en molekulpoeësie.

Ek verdig dus die een bedryf vir jou M. Foucault:  
daar is geen genesing in voelisoever  
deur u tralies van stilswye.  
My wetenskap weet en skep dia-gnosis,  
nooi la folie uit die stilte.  
Ek sal die waanwoord hoor en stilte verban  
met prosodiese kwatryne van medesyne.

Hier kom sterk woorde na vore, soos 'skisokannibaal', 'breinpyjn'  
en 'muurplat-emosie', geskryf deur 'n persoon wat pasiënte met  
skisofrenie behandel. Ek hoop die publikasie dra by tot 'n  
wetenskap wat werklik weet en tot beter begrip vir mense wat  
swaarkry.

*Die Rooi Deur* is 'n syskermdruk wat op die voorblad van  
hierdie publikasie verskyn. Dit beeld 'n belewenis in 'n psigiatriese  
hospitaal uit en skep hoop en destigmatiseer psigiatriese siektes.

Die simboliek in die kunswerk het vir die skrywer as aansporing  
gedien waar dit sedert 1982 in sy kantoor gehang het. Hier word  
'n deur in die vorm van 'n sleutelgat uitgebeeld. In die deur is 'n  
vensterwatnabuiteuitkyk. Diesleutelisbehandelingsmoontlikhede  
wat die deur oopsluit vir 'n lewe anderkant die deur. Die beeld  
vorm 'n beskrywende indruk van 'n pasiënt se belewenis van  
behandeling in 'n psigiatriese hospitaal.

Laat ons kyk watter moontlikhede vir 'n beter verstaan van  
skisofrenie word met die sleutel oopgesluit.

# Vatbaarheid vir skisofrenie by 22q11.2-mikroweglating

## ■ 1.1 Inleiding

As agtergrond tot hierdie hoofstuk word die neuro-ontwikkelingshipotese van skisofrenie beskou vanaf die ontstaan daarvan in 1957 tot nou. Die toepaslikheid van die hipotese vandag word in oënskou geneem teen die agtergrond van genetiese bevindings oor skisofrenie wat intussen gemaak is.

Die frekwensie van mikroweglating in hierdie gebied (oor die algemeen en spesifiek by skisofrenie) word in die Afrikaner-stigterspopulasie, asook in ander bevolkings nagegaan. Siftingkriteria om hierdie mikroweglating klinies na te speur, word bespreek.

'n Kliniese gevallestudie van 'n Afrikaner-skisofreniepasiënt met die mikroweglating word chronologies tot met die aanvang van psigose belig. Die hoë mate van fenotipiese variasie in vyf

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, 'Watbaarheid vir skisofrenie by 22q11.2-mikroweglating', in *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. 1-29, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.01>

pasiënte met dié mikroweglating wat later skisofrenie ontwikkel het, word voorts bespreek.

Die kandidaatgene in die 22q11.2-weglatingsgebied, soos geïdentifiseer in Afrikaner-skisofreniepasiënte, word nagegaan. Hierdie gene se rol en etiopatogenetiese meganismes ten opsigte van skisofrenie word uitgelig.

## ■ 1.2 Die 22q11.2-weglating en skisofrenie

Psigiatriese toestande, soos ander steurnisse wat algemeen voorkom, word deur verskeie faktore beïnvloed en het dikwels komplekse genetiese oorsake. Rare strukturele mutasies wat oorgeërf word of spontaan voorkom, dra by tot sporadiese en familiële gevalle van skisofrenie.

'n Rigtingbeduidende publikasie deur Karayiorgou et al. (1995) lewer duidelike bewys van die belang van kopienommervariante (KNV'e) in die 22q11.2-gebied vir die vatbaarheid vir skisofrenie. 'n Sterk en spesifieke verband bestaan tussen die teenwoordigheid van die 22q11.2-mikroweglating en skisofrenie. 'n Mikroweglating is die submikroskopiese verlies aan 'n deoksiribonukleïensuur- (DNS-) segment van wisselende grootte, tipies verskeie kilobasisse lank.

In 'n studie van Afrikanerpasiënte met skisofrenie (Xu et al. 2008) toon navorsers verder aan dat daar 'n duidelike bydrae is van spontane KNV'e, soos die 22q11.2-mikroweglating, tot die vatbaarheid vir skisofrenie. Hierdie studies is moontlik gemaak deur die tegnologiese vooruitgang in genetiese navorsing.

In laat adolessensie en vroeë volwasseheid sal tot een derde van alle individue wat die 22q11.2-mikroweglating dra met skisofrenie of skisoaffektiewe steurnis (SAS) gediagnoseer word (Gothelf et al. 2007; Pulver et al. 1994). Hierdie buitengewone hoë risiko om skisofrenie te ontwikkel, word nie met enige ander neurogenetiese sindroom geassosieer nie. Die 22q11.2-mikroweglating verklaar 1% - 2% van alle gevalle

van skisofrenie (Karayiorgou et al. 1995; Xu et al. 2008). Dit is die enigste bewese, herhalende, strukturele mutasie wat verantwoordelik is vir sporadiese gevalle van skisofrenie in 'n populasie. Die 22q11.2-mikroweglating is gevolglik een van die bekendste risikofaktore wat skisofrenie betref.

Die genetiese argitektuur wat siektevatbaarheid onderlê, word gekenmerk deur beide die frekwensie en penetrasie van risiko-allele (Bodmer & Bonilla 2008). Die hipotese van algemene siekte en/of algemene alleel (ASAA) beklemtoon die belang van relatief algemene allele, elk met lae penetrasie, wat saamwerk om die siekerisiko te verhoog. Aan die ander kant verklaar die hipotese van algemene siekte en/of raar alleel (ASRA) dat die impak van individuele rare, maar hoogs penetrerende allele groot is. Die observasie van rare, hoogs penetrerende, spontane, strukturele mutasies by die 22q11.2-lokus in sporadiese skisofreniepasiënte, lewer die eerste bewys ter ondersteuning van die belang van rare, herhalende mutasies in skisofrenievatbaarheid (Karayiorgou et al. 1995). Hierdie assosiasie skyn spesifiek te wees, want 22q11.2-mikroweglating is nie verryk in gevalle van outisme nie (Glessner et al. 2009). 'n Aantal studies wat moontlik gemaak is deur tegnologiese vooruitgang, het bevindings ten opsigte van die 22q11.2-lokus bevestig en daarop uitgebrei (Xu et al. 2008). Die patroon van tweerigtingassosiasie, soos beskryf in die 22q11.2-mikroweglating, moet nog bewys word vir enige van die ander ontdekte strukturele mutasies. Dit word nou algemeen erken dat rare strukturele mutasies, oorgeërf en spontaan, saam 'n belangrike etiologiese rol speel en bydra tot 'n beduidende porsie van sporadiese en familiële gevalle van die siekte. Spontane mutasies, soos 22q11.2-mikroweglating, verklaar gedeeltelik waarom skisofrenie bly voortbestaan in 'n populasie, ondanks die lae voortplantingspotensiaal van pasiënte met skisofrenie (Xu et al. 2008).

Die vraag moet gevra word of skisofrenie fenotipes verskillend is by diegene met en sonder die mikroweglating by die 22q11.2-lokus.



## ■ 1.3 Skisofrenie-fenotipe en mikroweglating by 22q11.2

Daar is geen beduidende kliniese verskille tussen die kernfenotipe van skisofrenie by individue wat draers is van die 22q11.2-mikroweglating en dié daarsonder nie (Bassett et al. 2003).

Individue met die 22q11.2-mikroweglating word dikwels vroeg in hul lewens ander diagnoses gegee, soos aandaggebrek, hiperaktiwiteitsteurnis, algemene angssteurnis, obsessief-kompulsiewe steurnis en outismespektrumsteurnis. Hierdie diagnoses voldoen egter nie aan die kriteria vir die spesifieke toestande nie, soos beskryf in die literatuur (Karayiorgou, Simon & Gogos 2010). Gedragdiagnoses soos angstigtheid, hiperaktiwiteit, obsessiwiteit en sosiale isolasie kan – in teenstelling met skisofrenie – ’n niespesifieke uitdrukking wees van faktore wat breinontwikkeling en -funksie beïnvloed, en is nie van toepassing op kinders met ontwikkelingsabnormaliteite nie. Dit kan moontlik lei tot (foutiewe) rapportering van die buitengewoon hoë insidensie van die verskillende diagnostiese entiteite of fenotipes. Verdere komplikasies kan ontstaan weens hierdie steurnisse se assosiasie met skisofrenie. Só kan ’n diagnose van outismespektrumsteurnis verkeerdelik gemaak word, gebaseer op die sosiale inkorting wat gesien word in die premorbiditeit tot skisofrenie (Karayiorgou et al. 2010).

Baie individue met 22q11.2-weglatingssindroom wat skisofrenie ontwikkel, het geen ernstige intellektuele inkorting nie en hul genetiese abnormaliteite (soos gesigsdismorfologie) kan so subtiel wees dat dit misgekyk word tydens ’n kliniese ondersoek. Dit maak die tref van ’n onderskeid tussen skisofreniepasiënte met en sonder die mikroweglating baie moeilik. Die hoë mate van fenotipiese variasie by persone met die mikroweglating dra verder by tot die probleem.

Dit was tot onlangs nog onduidelik of enige neuro-anatomiese abnormaliteite pasiënte wat die 22q11.2-mikroweglating het en dan skisofrenie ontwikkel, onderskei van dié wat nie skisofrenie

ontwikkel nie. Bevindings van Thompson et al. (2017) werp meer lig op die saak en word verder ontleed in Afdeling 1.8.8 waar neuro-ontwikkelingsgene bespreek word.

Daar word dikwels gevra of sekere prodromale simptome as voorspellers kan dien in kinders met die 22q11.2-mikroweglatingsindroom. Kinders met die 22q11.2-mikroweglating toon inkortings ten opsigte van 'n hele reeks kognitiewe funksies, soos wat ook gesien word by volwassenes wat later skisofrenie ontwikkel. Die voorspellingwaarde vir toekomstige psigose in kinders met die mikroweglating bly onseker wanneer die veelvuldige strukturele, funksionele en konnektiewe breinveranderinge in ag geneem word (Karayiorgou et al. 2010). Die mees stabiele simptome by dié kinders, wat as voorspellers van toekomstige psigose kan dien, sluit in: aandagtekorte, gemoeds- en angssteurnisse, en ingekorte sosiale aanpassingsvermoëns. 'n Prospektiewe studie wat kinders geëvalueer het op 12- en 18-jarige ouderdom, het getoon dat die beste voorspellers die teenwoordigheid van psigotiese simptome by basislynevaluasie is, en dat angs- en depressietellings gedeeltelike voorspellers is. By die voorspelling van opvolgpsigosetellings, was 'n laer IK-telling by basislynevaluering 'n verdere voorspeller. Aandaggebrek-hiperaktiwiteitsteurnis was nie 'n voorspeller van 'n psigotiese uitkoms nie (Gothelf et al. 2007).

'n Soortgelyke studie het bevind dat intrakraniale en serebellêre witstof en superieure temporale girus- en kaudaatvolumes toeneem met ouderdom, maar dat amygdala volumes afneem. 'n Afname in verbale IK word geassosieer met 'n afname in serebrale grysstofvolumes in die linkerbrein (Debbané et al. 2006).

## ■ 1.4. Neuro-ontwikkelingshipotese ten opsigte van skisofrenie

Wanneer psigiaters gevra word oor die oorsaak van skisofrenie, wend hulle hul dikwels tot die neuro-ontwikkelingshipotese.

Hierdie hipotese is ook van toepassing wanneer die genetica van die siekte bespreek word. Die neuro-ontwikkelingshipotese ten opsigte van skisofrenie is 'n siening wat vandag algemeen aanvaar word in navorsing oor skisofrenie en skisofreniespektrumsiektes. Hierdie hipotese het histories ontwikkel totdat dit in 1986 geformuleer is deur Weinberger (1986). Barbara Fish het ook 'n beduidende bydrae gelewer tot die ontstaan en uitbreiding van dié hipotese. Opsommend beskou, postuleer die neuro-ontwikkelingshipotese dat die gekombineerde effek van gene en vroeë breinletsels – veroorsaak gedurende swangerskap of by geboorte – die risiko vir skisofrenie verhoog (Weinberger 1987).

In 1957 het Barbara Fish (1957) 'n artikel gepubliseer met die titel 'The detection of schizophrenia in infancy'. Hierdie publikasie het sterk reaksie uitgelok, wat gewissel het van hoop oor hierdie siening tot wantroue daarvan. Dié reaksies moet gesien word in die lig van die basiese beskouing van psigiatrie as 'n wetenskap in daardie stadium. Psigo-analities georiënteerde terapie het destyds die basis gevorm van die wetenskaplike beskouing van psigiatrie. Sullivan en Bateson het skisofrenie gesien as die gevolg van versteurde interpersoonlike kommunikasie binne die familie. Volgens hierdie beskouing het teenstrydige boodskappe tot gevolg gehad dat verwarrende dubbelbinding plaasvind in 'n vatbare kind wat nie die gevolglike angs kan hanteer nie en derhalwe in 'n psigose verval (Bateson 1961). Die moeder se koudheid en onbewustelike verwerping van die kind is, volgens hierdie teorie, die oorsaak van latere psigose. Die konsep van 'n 'skisofrenogeniese moeder', soos beskryf deur Fromm-Reichman (1940), het ook sy bestaan gekry. Hierdie konsep verwys na 'n mengsel van moederlike oorbeskerming en verwerping as oorsaak van skisofrenie, 'n siening wat 'n algemeen aanvaarde mite in die populêre kultuur geword het (Hartwell 1996).

Dié psigoanalitiese verklaring van skisofrenie is ver verwyder van die biologies georiënteerde neuro-ontwikkelingshipotese ten opsigte van skisofrenie. Dit het 'n teelaarde geskep vir baie verwyt en blaam wat vir die ontstaan van die siekte op familieleden geplaas is.

Tydens die genetiese bestudering van skisofrenie onder Afrikaners het hierdie element van blaam ook telkens na vore gekom. Die blaam het egter nou verskuif, en word deesdae op die skouers van oorerwing gepak. Hopelik sal die bevindings van hierdie studie meer lig werp op dié onderwerp. Die oorsaak van die siekte is baie meer kompleks as blote oorerwing van 'n familielid.

Is die neuro-ontwikkelingshipotese ten opsigte van skisofrenie vandag nog relevant? Weinberger (2017) het onlangs kommentaar gelewer oor sy neuro-ontwikkelingshipotese van 1986 en wat ons vandag van skisofrenie weet. In 1986 is gesê dat skisofrenie vroeë ontwikkelingsveranderinge behels wat begin gedurende intra-uteriene lewe en op verskillende maniere presenteer soos die relevante neurale sisteme ryp word. Sedertdien het ons begrip van die ontwikkelingskomponente van die patogenese van skisofrenie baie gevorder. Onlangse genetiese en epigenetiese bewyse beklemtoon dat prenatale ontwikkeling 'n kritieke periode is vir die ontstaan van skisofrenierisiko. Studies met betrekking tot die uitdrukking van gene lewer konstante bewyse dat die gene, geïmpliseer in skisofrenie, groter uitdrukking toon gedurende fetale lewe as postnatale lewe. Konstante molekulêre bewyse van vroeë omgewingsinvloede wat bydra tot hierdie risiko, het gekom van studies wat gefokus het op epigenetiese merkers in die breingenoem. Hierdie merkers dien as potensiële omgewingsvoetspore en hulle beklemtoon ook die prenatale periode. Die analise van geenuitdrukking in die plasenta het op 'n dramatiese wyse die intra-uteriene omgewing geïdentifiseer as 'n direkte punt van impak vir 'n deel van die genetiese risiko vir skisofrenie. Beide die verryking van transkripsie en epigenetiese assosiasies met skisofrenie gedurende die fetale lewe, dui daarop dat sowel genetika as omgewingsrisiko's 'n spesifieke molekulêre impak het op vroeë ontwikkeling. Dit is moontlik weens genetiese vooroordele met betrekking tot omgewingsensitiwiteit (Weinberger 2017).

Meer klem word in die laaste paar jaar gelê op die rol van die plasenta in breinontwikkeling. Verskeie studies toon aan dat daar

'n verband is tussen obstetriesse komplikasies en die latere aanvang van skisofrenie (Rapoport et al. 2005). Obstetriesse gebeure kan moontlik 'n direkte verband hê met skisofrenie, of dit kan op ander oorsaaklike prosesse dui. Plasentale patologie word in verband gebring met pasgeborenes wat tekens toon van perinatale breinbesering (Nelson & Blair 2011) en serebrale verlamming (Blair, De Groot & Nelson 2011). Die plasenta produseer substansie wat belangrik is vir breinontwikkeling. Dierestudies dui op 'n selfs meer uitgebreide rol van die plasenta in die ondersteuning van breinontwikkeling. As moederdiere onderwerp word aan ernstige voedseltekorte en stres, tree 'n program van kataboliese geenuitdrukking in werking. Hierdie plasentale katabolisasie verskaf brandstof aan die ontwikkelende brein (Zeltser & Leibel 2011).

Weinberger beëindig sy kommentaar op die neuro-ontwikkelingshipotese ten opsigte van skisofrenie deur te sê dat die neuro-ontwikkelingsmodel van skisofrenie nie net 'n heuristiese navorsingsmodel is nie, maar ook diagnostiese en terapeutiese implikasies inhou. Terwyl ons streef na 'presisiegeneeskunde' kan ons pasiënte stratifiseer volgens hul onderliggende biologiese en genetiese agtergrond, met die oog op verbeterde terapeutiese effektiwiteit en minder nuwe-effekte (Weinberger 2017).

Ons kan met redelikheid verwag dat die kliniese gevolg van genetiese risikobepaling vir skisofrenie sal lei tot insig in siektetegamechanismes en die stel van nuwe teikens vir terapeutiese intervensie. Op 'n neuro-ontwikkelingsvlak sou ons selfs in staat wees om voorspellings te maak en profilakties op te tree lank voor die aanvang van die diagnostiese sindroom (Weinberger 2017).

## ■ 1.5. Frekwensie en opsporing van 22q11.2-mikroweglating

Die voorkoms van die mikroweglating by 22q11.2 word geskat op een uit elke 5950 lewende geboortes (Botto et al. 2003).

Downsindroom is die mees algemene genetiese sindroom wat bekend is, terwyl 22q11.2-mikroweglatingsindroom die tweede mees algemene genetiese sindroom is. In volwasse skisofreniepasiënte is die voorheen gerapporteerde frekwensie van die sindroom 2% (Karayiorgou et al. 1995). Die voorkoms daarvan is ook bepaal onder Afrikaner-skisofreniepasiënte, waar die 2%-frekwensie bevestig is (Wiehahn et al. 2004).

Die mikro-uitwissing word opgespoor deur die fluoressensie-hibrasietegniek wat in situ (FISH) gedoen word (Scambler 2000). Aangesien hierdie laboratoriumondersoek duur is, kan dit nie as 'n roetineondersoek voorgestel word nie. In navorsing met skisofreniepasiënte is 'n siftingprotokol in twee stadiums gebruik om potensiële pasiënte met die weglatingsindroom te identifiseer. Sodoende word laboratoriumondersoeke teen hoë koste beperk (Wiehahn et al. 2004).

Die siftingsprosedure vir die kliniese kenmerke wat geassosieer word met 22q11.2-weglatingsindroom, soos voorgestel deur Bassett en Chow (1999), is relatief eenvoudig om uit te voer. Bassett en Chow (1999 [soos aangehaal in Roos 2017]) postuleer dat 'pasiënte met twee of meer van die volgende siftingskriteria' 'n verhoogde risiko vir 22q11.2-uitwissingsindroom sal hê:

- hipernasale spraak, geskiedenis van spraakterapie, velofaringeale inkompetensie, gesplete verhemelte (gewoonlik submukosaal)
- kenmerkende gelaatstrekke: lang, smal gesig, nou oogsplete, plat wange, prominente neus, klein ore, klein mond, teruggetrekte ken
- leerprobleme, geskiedenis van spesiale onderwys, intellektuele inkorting (grenslyn tot matig)
- kongenitale hartdefekte, byvoorbeeld ventrikulêre septumdefek, tetralogie van Falot, regs-kantige aortaboog, dubbele aortaboog
- ander beduidende kongenitale abnormaliteite, byvoorbeeld klompvoete, polidaktilie, nierabnormaliteite, kifose of skoliose, hipospadie
- geskiedenis van hipokalsemie en/of hipoparatiëose

- geskiedenis van anemie of ernstige immuungebrek in kinderjare (Bassett & Chow 1999:882).

Hierdie kriteria is bruikbaar, nieteenstaande die feit dat nie almal ewe spesifiek is nie en dat hul voorspellingswaarde vir die 22q11.2-mikroweglatingsindroom wissel. Sommige van die kriteria sluit toestande in wat raar in die algemene bevolking is, maar 'n hoë voorspellingswaarde het, soos onderbroke aortaboog tipe B. Hier sal een uit elke twee gevalle 'n draer van die 22q11.2-mikroweglating wees. Die ander kriteria sluit toestande in wat algemeen voorkom, maar minder spesifiek is en 'n laer voorspellingswaarde het, soos skoliose, kifose of intellektuele abnormaliteite.

Volgens Wiehahn et al. (2004, [soos aangehaal in Roos 2017]) het die Afrikanerstudie:

[E]en derde van die pasiënte wat twee of meer van Bassett en Chow se kriteria gehad het, positief getoets in die FISH-toets, en was daar geen vals negatiewe nie. Deur hierdie prosedure uit te voer, word die aantal pasiënte wat 'n relatief duur FISH-toets moet ondergaan, beperk. (bl. 22)

In die meer onlangse literatuur (Cunningham et al. 2018) word ook verwys na ontwikkelingskoördinasiesturnis wat dikwels voorkom by kinders met 22q11.2-mikroweglatingsindroom. Koördinasieprobleme word al hoe meer erken as 'n kenmerk van 22q11-mikroweglatingsindroom. Dit sluit in probleme met balans, bimanuele koördinasie en visuomotoriese vaardighede en is nie afhanklik van IK nie (Sobin et al. 2006; Van Aken et al. 2010). Dit is bekend dat 22q11.2-mikroweglatingsindroom geassosieer word met faktore wat verband hou met motoriese probleme, soos vroeëgeboorte-hipotonie, konvulsies, en abnormaliteite van die sentrale senuweestelsel (Basset et al. 2011).

Ontwikkelingskoördinasiesturnis is 'n neuro-ontwikkelingsturnis, gekenmerk deur beduidend ingekorte motoriese funksie vir die persoon se chronologiese ouderdom en gemete intelligensie. Die sturnis word nie verduidelik deur enige

overtre motoriese of sensoriese tekorte nie (Zwicker et al. 2012). Ontwikkelingskoördinasie steurnis kom komorbied voor met ander neuro-ontwikkelingssteurnisse, soos aandaggebrek-hiperaktiwiteitsteurnis, angssteurnis en outismespektrumsteurnis (Cunningham et al. 2018).

In 'n studie van Cunningham et al. (2018) toon die navorsers aan dat ernstige motoriese koördinasieprobleme algemeen voorkom by 22q11.2-mikroweglatingsindroom. Meer as 80% van die 70 kinders met die sindroom wat ingesluit is by die studie het voldoen aan die diagnostiese kriteria van ontwikkelingskoördinasie steurnis. Die voorkoms hiervan het verskil tussen seuns en meisies, in ooreenstemming met die patroon van manlike oorheersing van ontwikkelingskoördinasie steurnis in die algemene bevolking (Tsiotra et al. 2006). In hierdie studie is daar voorts aangetoon dat daar 'n groot mate van variasie is in die motoriese fenotipe van kinders met 22q11.2-mikroweglatingsindroom. Dit sluit aan by bevindings ten opsigte van die psigiatriese en kognitiewe fenotipes van die 22q11.2-mikroweglatingsindroom.

Inkorting ten opsigte van volgehoue aandag en motoriese koördinasie is reeds voorheen gerapporteer in skisofreniepasiënte (Schiffman et al. 2009; Suwa et al. 2004). Die ingekorte koördinasie kan dalk verklaar word deur die ontwrigting van senuweeverbindings met die serebellum, wat as abnormaliteit in die 22q11.2-mikroweglatingsindroom aangetoon is (Bish et al. 2006; Van Amelsvoort et al. 2001). Koördinasieprobleme kan ook dui op algemene neuro-ontwikkelingsinkorting met betrekking tot frontostriatale en verbandhoudende bedrading, wat moontlik ook 'n risiko kan inhou vir ander psigopatologiese steurnisse (Cunningham et al. 2018).

Ingekorte koördinasie in persone met 22q11.2-mikroweglatingsindroom kan moontlik in die toekoms gebruik word as 'n addisionele voorspeller van die moontlikheid om skisofrenie te ontwikkel.



## ■ 1.6. Gevallestudie van 'n Afrikaner-skisofreniepasiënt met mikroweglating by 22q11.2 (mikroweglating-diagnose gemaak voor genetiese toetse gedoen is)

Namate die navorsing oor die genetika van Afrikanerpasiënte met skisofrenie gevorder het, was die klinici betrokke by die studie meer bewus van die fenotipe van pasiënte met die mikroweglating by chromosoom 22q11.2. In hierdie afdeling word 'n tipiese 22q11.2-mikroweglatingpasiënt beskryf, soos waargeneem alvorens enige genetiese toetse gedoen is.

Die mikroweglating is later aan die hand van toetse bevestig. Dié bevindinge is as 'n gevallestudie in *SA Family Practice* gepubliseer in 2003, in 'n bewusmakingpoging gerig op algemene praktisyns, aangesien hulle heel dikwels die eerste geneeshere is wat pasiënte moet diagnoseer en/of verder hanteer of verwys na psigiaters. Die vraag is gevra of die 22q11.2-mikro-uitwissing, wat ook bekend staan as velokardiofasiale sindroom, 'n homogene genetiese sub tipe van skisofrenie is (Roos et al. 2003).

Verskeie studies het getoon dat dié mikro-uitwissing in skisofreniepasiënte van verskeie etniese oorspronge teenwoordig is. Hierdie mikro-uitwissing is, met ander woorde, nie uniek aan die Afrikaners wat deel van hierdie ondersoek uitgemaak het nie. Die risiko vir die ontwikkeling van skisofrenie in 'n pasiënt met mikro-uitwissing is omtrent 20–30 keer hoër as in die algemene bevolking (Roos et al. 2003).

'n 21-jarige Afrikanerman, van wie 'n kliniese diagnose van 22q11.2-mikroweglating gemaak is, het die volgende tipiese kliniese kenmerke gehad (chronologies uiteengesit) (Roos et al. 2003).

### ■ 1.6.1. Geboorte tot ouderdom ses jaar

Kraam moes geïnduseer word, en die pasiënt is gebore by wyse van 'n tangverlossing. By geboorte is hy gediagnoseer met 'n

ventrikulêre septale hartafwyking, wat later chirurgies herstel moes word. Hy het chroniese urogenitale probleme ondervind en 'n umbilikale breuk moes herstel word. Voedingsprobleme (regurgitasie van voeding) en ortodontiese probleme het voorgekom.

Sosiale en leerprobleme was van 'n jong ouderdom af chronies teenwoordig. Hy was sensitief vir harde geluide, bang vir die donker, het konsentrasieprobleme ervaar en was 'n dagdromer. Op skoolgaande ouderdom was hy nie skoolgereed nie weens motoriese en emosionele agterstande, asook onduidelike spraak.

### ■ 1.6.2. Laerskool (ouderdom sewe jaar–13 jaar)

Sy akademiese vordering was swak en hy het 'n lae selfbeeld en min selfvertroue gehad. 'n Neuroloog het aandaggebrek-hiperaktiwiteitsteurnis gediagnoseer en metielfenidaat en arbeidsterapie voorgeskryf.

Hy het tye van erge hartseer ervaar. Vanaf 12-jarige ouderdom het hy onvanpas begin optree in die klas sodat ander leerders vir hom gelag het. Dit het vir hom gevoel asof hy nie helder kan dink nie, hy het 'n metaalagtige smaak in sy mond ervaar, en later het hy al hoe angstiger en meer suspisies teenoor ander leerders geword. Resultate van 'n EEG-onderzoek was binne normale perke. Aan die einde van sy laerskoolloopbaan is angssteurnis gediagnoseer en 'n antidepressant en angswerende middel voorgeskryf.

### ■ 1.6.3. Hoërskool (ouderdom 13 jaar–19 jaar)

Hy het gesukkel om vriende te maak en kon nie akademies vorder nie. Hy het simptome van vrees en angs beleef. Vanaf die ouderdom van 15 jaar is hy oorgeplaas na 'n kleiner, meer gestruktureerde skoolomgewing. Op 15-jarige ouderdom het hy

die eerste keer gehoorhallusinasies beleef en gesê dat demone vir hom probleme veroorsaak. Hierdie gehoorhallusinasies was nie teenwoordig op 'n volgehoue basis nie. Hy het sy graad 11-jaar herhaal. Op 18-jarige ouderdom het hy ernstige depressie ontwikkel. Obsessionele gedagtes wat sedert 13-jarige ouderdom teenwoordig was, het vererger. Hy kon nie sy graad 12-jaar met universiteittoelating slaag nie.

#### ■ 1.6.4. Na skool (ouderdom 19 jaar–21 jaar)

Na skoolverlating het hy indiensopleiding in 'n plaasomgewing gedoen, maar moes gedurig van werk verwissel weens interpersoonlike probleme. Hy was vergeetagtig en kon nie vorder by sy werk nie.

Tydens verdere tersiêre opleiding het hy die volgende simptome op 'n meer volgehoue basis beleef: derealisasie, vae liggaamsklagtes, gehoorhallusinasies, somatiese en vervolgingswaanidees, gedagteprosesversteuring, bizarre gedrag, rituele en obsessionele gedagtes. Hy is opgeneem in 'n private psigiatriese hospitaal waar hy formeel met skisofrenie gediagnoseer is, hoewel meer beperkte psigotiese simptome reeds sedert 13-jarige ouderdom teenwoordig was.

'n Fisieke ondersoek het gesigdismorfiese kenmerke getoon, met 'n prominente neus en 'n lang gesigvorm. Sy wenkbroue het by die middellyn van sy gesig ontmoet. Verder was daar prominente supra-orbitale riuwe, klein ore met prominente helikse, 'n prominente filtrum en 'n hoë harde verhemelte. Sy nek en skouers was breed en hy het 'n gedeeltelike *pectus excavatum* (ingedrukte borsbeen) gehad. Daar was 'n chirurgiese litteken op sy borskas, maar sy hartondersoek was normaal.

#### ■ 1.6.5. Bespreking

Hierdie gevallestudie sou goed inpas by Gothelf et al. (2007) se beskrewen prodromale simptome as voorspeller van skisofrenie in 'n kind met 22q11.2-mikroweglating.

Vroeë afwykende gedrag, soos gerapporteer in hierdie gevallestudie, het die volgende ingesluit: sosialiseringprobleme (aanvang op tweejarige ouderdom), leerprobleme (teenwoordig reeds op 'n voorskoolse ouderdom), konsentrasieprobleme en dagdromery, emosionele en motiveringsinkorting (voorskools), onduidelike spraak, lae selfbeeld, gebrek aan selfvertroue en onvanpaste gedrag wat leerders vir hom laat lag het. Wat opvallend was, is dat skolastiese vorderingverslae van hierdie gedrag bevestig het. Of die vroeë afwykende gedrag alreeds 'n aanduiding was van die aanvang van skisofrenie, sal nog bepaal moet word.

Kognitiewe en neuropsigiatriese probleme kom algemeen voor by 22q11.2-mikroweglatingsindroom. Die neurologiese ontwikkeling van dié individue is vertraag, veral die ontwikkeling van taal-, lees- en skryfvermoëns (Swillen & McDonald-McGinn 2015). Dit is hoofsaaklik nieverbale leervermoëns wat ingekort is, terwyl die verbale IK hoër is as die globale IK (Lajiness-O'Neill et al. 2005; Lepach & Petermann 2011; Swillen et al. 1997).

Weinberger et al. (2016) het die uitvoerende en sosiale kognisie van 'n groot groep pasiënte met die 22q11.2-mikroweglating getoets. Die studiepopulasie is verdeel in psigotiese en niepsigotiese groepe, wat dan vergelyk is met tipies ontwikkelende kontroles. 'n Gerekenariseerde toetsreeks is gebruik vir die meting van resultate. Pasiënte met 22q11.2-mikroweglatings het swakker gevaar by al die kognitiewe maatstawwe as kontroles. Die psigotiese groep se globale neurokognitiewe vermoëns, uitvoerende funksies, episodiese geheue en sosiale kognisie was die ergste ingekort.

In 'n onlangse publikasie is daar gerapporteer oor die genetiese en kliniese kenmerke van sosiale kognisie in persone met 22q11.2-mikroweglatingsindroom (Lattanzi et al. 2018). Sosiale kognisie is 'n omvattende begrip. Dit sluit 'n breë stel funksies in wat noodsaaklik is vir interaksie met ander mense (Green et al. 2012). Dit is die gevolg van 'n reeks verstandelike verwerkings, wat in groepe georganiseer kan word. Een van hierdie groepe

word genoem 'Teorie van Verstand' en verwys na die vermoë om te verstaan wat in ander mense se gedagtes aangaan, en 'n idee te vorm van hulle emosies en geloofsoortuigings (Frith 1992). Tesame vorm kenmerke ten opsigte van die groepe verstandelike verwerkings die kognitiewe en gedragsfenotipe van skisofreniepasiënte se sosiale kognisie (Lattanzi et al. 2018).

Navorsers poog om genetiese bevindings ten opsigte van skisofrenie te verbind met die kliniese kenmerke van die siekte. Omdat 22q11.2-mikroweglatingsindroom verband hou met sterk genetiese vatbaarheid vir dié siekte, leen dit hom veral tot so 'n ondersoek (Bassett et al. 2011; Van et al. 2017). Hoewel nie alle persone met 22q11.2-mikroweglatingsindroom psigiatriese simptome sal ontwikkel nie, het hulle 'n groter kans om 'n psigose in hul leeftyd te ontwikkel. Ingekorte sosiale kognisie is 'n belangrike komponent van hierdie sindroom. Sosiale kognisie het 'n direkte impak op sosiale funksionering en gevolglik op die algemene uitkoms van die siekte (Biswas & Furniss 2016; Swillen & McDonald-McGinn 2015).

Daar is die afgelope tyd 'n hernude belangstelling in die genetika van skisofrenie en die funksionele inkortings wat daarmee saamhang, insluitend die kognitiewe inkortings wat sosiale kognisie onderlê. In 'n oorsig van die genetiese en kliniese kenmerke van sosiale kognisie by 22q11.2-mikroweglatingsindroom, beklemtoon Lattanzi et al. (2018) 'n groep kandidaatgene wat veral van belang sou wees in 'n subgebied van 22q11.2. In volgorde van toenemende belang, bespreek die navorsers die volgende gene: ZDHHC8, RTN4R, DGCR8, PRODH en KOMT.

Al hierdie kandidaatgene is voorheen in Afrikaner-skisofreniepasiënte geïdentifiseer en word later diepgaande bespreek. Die hoofkenmerk van 22q11.2-mikroweglatingsindroom is die vreemde betrokkenheid van verskeie gene, elk op 'n unieke manier. Die belangrikheid van elke genomiese polimorfisme en die interaksie tussen hulle behoort verder ondersoek te word.

Daar kan geredeneer word dat gedragsdiagnoses soos angstigheid, depressie, hiperaktiwiteit, obsessiwiteit en sosiale

isolasie niespesifieke uitdrukkings is van die faktore wat breinontwikkeling en -funksie beïnvloed voor die diagnose van skisofrenie gemaak word (Karayiorgou et al. 2010).

Die ouderdom van aanvang van 'n spesifiek siekte was nog altyd 'n belangrike besprekingspunt in die verstaan van die siekte in die geneeskunde. Dit is bekend dat hoe vroeër 'n siekte ontwikkel, hoe sterker sou genetiese en omgewingsinvloede op die siekte ingewerk het en ook die patofisiologie van die siekte beïnvloed het (Childs & Scriver 1986). Die aanvang van siekte (psigotiese simptome) in hierdie gevallestudie is vroeër beskou as die volle psigotiese beeld, soos beskryf op 20-jarige ouderdom. Die pasiënt het reeds op 13- en 15-jarige ouderdom psigotiese simptome beleef. Aangesien dit nie van 'n volgehoue aard was nie, het dit nie dieselfde impak gehad op die klinikus wat die pasiënt geëvalueer het as die latere volgehoue psigose nie.

Hoewel obsessies konstant teenwoordig was tydens die verloop van die siekte, het dit in die agtergrond verdwyn soos psigotiese simptome meer prominent geword het. Die teenwoordigheid van obsessief-kompulsiewe simptome in 'n pasiënt met skisofrenie word geassosieer met 'n swakker langtermyn-prognose (Fenton & McGlashan 1986).

## ■ 1.7. Fenotipiese variasie in vyf pasiënte met 22q11.2-mikroweglating

In 2011 is verslag gelewer oor vyf pasiënte by wie die 22q11.2-mikroweglating geïdentifiseer is (Lombard & Roos 2011). Hierdie pasiënte het veelvuldige kliniese kenmerke getoon. Elkeen van die vyf gevalle is in 'n kort gevallestudie beskryf, waarin die unieke kenmerke van elke pasiënt uitgelig is. 'n Kort literatuuroorsig van die unieke kenmerke van elke pasiënt word gegee: vroeë afwykende gedrag in die kinderjare, dismorfiese kenmerke, patologiese lagsindroom, obsessief-kompulsiewe steurnis, werkende geheue-inkorting, en 'n latere aanvangsouderdorm van skisofrenie.

Vroeë afwykende gedrag kom algemeen voor onder kinders wat later skisofrenie ontwikkel (Scholtz et al. 2005; Sobin et al. 2003). Hierdie gedrag kan in drie hoofgroepe geklassifiseer word, naamlik angssimptome en inkorting van kognitiewe en sosiale funksies (Scholtz et al. 2005). In al vyf pasiënte het vroeë afwykende gedrag tydens hul kinderjare voorgekom.

Ander kenmerke van die 22q11.2-mikroweglatingssindroom by die pasiënt het vroeë afwykende gedrag en behandelingweerstandige psigose ingesluit.

In een van die gevalle is twee sibbe gebore met kraniostenose, maar nie een van hulle is met skisofrenie gediagnoseer nie. Kraniostenose is vroegtydige fusie van een of meer van die skedeldak se nate. Hierdie verskynsel kan geïsoleerd voorkom, of as deel van 'n sindroom. Die literatuur dui op 'n assosiasie tussen 22q11.2-mikroweglating en kraniostenose (Dean, De Silvan & Reardon 1998; McDonald-McGinn et al. 2005; Ryan et al. 1997). Daar is voorgestel dat kraniostenose ingesluit behoort te word by die diagnostiese kriteria van 22q11.2-mikroweglating. Die niepsigotiese sibbe behoort verder ondersoek te word vir 22q11.2-mikroweglating, aangesien die resultate moontlik implikasies vir verdere genetiese berading kan hê.

Dismorfiese kenmerke was in al vyf pasiënte teenwoordig. In sommige gevalle was hierdie kenmerke duidelik sigbaar, terwyl ander gevalle slegs gediagnoseer is na 'n versigtige en omvattende kliniese ondersoek. Dismorfiese kenmerke sluit in: geringe oorabnormaliteite, ooglede met 'n kappie (sg. '*hooded lids*'), tubulêre neus met 'n breë neuspunt, klein mond, en dun of gepunte vingers. Velofaringeale insuffisiënsie is een van die mees konstante kenmerke en word bevestig deur 'n spraakondersoek. Hipernasale resonansie, swak druk, konsonante en kompensatoriese spraak word hiermee geassosieer (Óskarsdóttir et al. 2005). Ander kenmerke word beskryf in die Bassett-kriteria (Bassett & Chow 1999:891).

Patologiese lagsindroom is in een van die vyf pasiënte gediagnoseer. Hierdie pasiënt het onbeheerbare lagperiodes

ervaar wat tot ses uur lank kon duur. Die frekwensie van die aanvalle het gewissel van drie maal per dag tot drie maal per week.

Patologiese lagsindroom, wat beskryf word as periodes van herhalende, episodiese en onwillekeurige gelag, kom voor in die konteks van verskeie neurologiese steurnisse (Mendez, Nakawatase & Brown 1999; Okuda et al. 2005; Parvizi et al. 2006). Die presiese meganisme wat hierdie sindroom onderlê, is onbekend, hoewel daar konsensus is dat besering aan die paaie wat emosionele uitdrukking beheer, betrokke is. Emosionele belewenis is die subjektiewe gevoel wat ervaar word tydens 'n emosionele gebeurtenis, terwyl emosionele uitdrukking die objektiewe gedrag is wat gedurende so 'n gebeurtenis geopenbaar word (Parvizi et al. 2006). Beide die ondervinding en uitdrukking van 'n emosie is gedeeltelik afhanklik van die stimulus wat dien as snellermeganisme (Parvizi et al. 2009). Baie psigiatriese en neurologiese toestande lei tot die disregulasie van emosionele uitdrukking (Parvizi et al. 2006, 2009). Patologiese lag en huil (PLH) is dikwels moeilik om te onderskei van normale lag en huil. Aangesien hierdie uitbarstings na vore kan kom wanneer dit sosiaal onvanpas is, kan dit lei tot sosiale inkorting en swaarkry (Parvizi et al. 2009).

Die neuro-anatomiese basis vir patologiese lag is nog swak gedefinieer. Parvizi et al. (2006, 2009) stel voor dat PLH die gevolg is van die onderbreking van senuweebane wat ontstaan in die motoriese korteks, projekteer deur die interne kapsula, en loop deur die serebrale pedunkels, tot by die basis van die pons en serebellum (die serebro-ponto-serebellêre pad). Met 'n besering aan hierdie pad sal onvolledige inligting herlei word na die serebellêre strukture wat verantwoordelik is vir die uitdrukking van lag en huil, soos geassosieer met die kognitiewe en situasiekonteks van 'n gegewe stimulus.

Hoewel PLH as sulks nie voorheen in skisofrenie beskryf is nie, het die outeurs gepostuleer dat die mikroweglating by 22q11.2 in hierdie pasiënt die senuweebane, soos bo beskryf, kon betrek het, wat dan die oorsaak kan wees van dié spesifieke kliniese beeld (Lombard & Roos 2011).



Obsessief-kompulsiewe steurnis (OKS) het in die kliniese beeld van twee van die vyf gevalle met die 22q11.2-mikroweglatings voorgekom. OKS kom voor in 13% van pasiënte met skisofrenie. Dit is hoër as in die algemene bevolking waar 2% - 3% van individue OKS sal hê (Seedat et al. 2007). Hierdie hoër komorbiditeit dui op 'n gemeenskaplik onderliggende patogene vir hierdie twee siektes. Daar is strukturele en funksionele breinabnormaliteite wat algemeen voorkom in beide skisofrenie en OKS, insluitend serotonien- en dopamien-neuro-oordragstofabnormaliteite. In Hoofstuk 2 sal bevindings oor skisofrenie en OKS bespreek word aan die hand van simptome wat in Afrikaners ondersoek is. Die huidige literatuur dui daarop dat hierdie komorbiede subgroep 'n groter algemene siektelas het en dat die pasiënte 'n slegter prognose het as pasiënte met skisofrenie sonder OKS (Seedat et al. 2007).

Die inkorting van die werkende geheue speel 'n groot rol by die funksionele inkortings wat gesien word by skisofrenie, en dan spesifiek by die 22q11.2-mikroweglatings tipe skisofrenie. Die funksionele verbinding tussen die frontale en temporale breinlobbe, insluitend die hippokampus, kan aangetas wees, wat aanleiding gee tot 'n ingekorte werkende geheue in skisofreniepasiënte met die mikroweglatings (Sigurdsson et al. 2010).

Ingekorte werkende geheue kom algemeen voor in die neuropsigologie van skisofrenie. Werkende geheue het betrekking op die korttermynberging en manipulasie van inligting. Wanfunksionering van die werkende geheue word geassosieer met 'n aantal kernsimptome van skisofrenie (Sigurdsson et al. 2010). Werkende geheue verwys na korttermyngeheue, wat 'n buigsame en dinamiese bron is. Hier kan sensoriese inligting vir 'n kort tydperk gehou en gemanipuleer word. Dit is 'n sisteem vir die tydelike stoor en manipulasie van inligting, wat 'n hele reeks neurokognitiewe take insluit, soos onder meer verstaan, leer en beredenering. Dit dui op 'n aktiewe proses, eerder as bloot die staties tydelike berging van inligting (Baddeley 1992).

Die dorsolaterale, prefrontale korteks (DLPK) skyn 'n beduidende rol te speel in ondervinding, gedagtegang, geheue en emosie. Die DLPK se verbindings word gevorm gedurende die kinderjare en adolessensie. Die twee seltipes wat 'n groot rol speel in geheue is die piramidale en kandelaarselle (Dobbs 2010). Lykskouingbevindings toon dat persone met skisofrenie kleiner piramidale selliggame en minder dendritiese uitstulpings (kandelaarselle) het. Hierdie kandelaarselle kontroleer veral werkende piramidale selle en dit lyk asof hulle by diegene met skisofrenie faal in die produksie van piramidale selle tydens die kinderjare. Dit gee aanleiding tot probleme met gedagtes, emosies en geheue (Dobbs 2010).

Een van die vyf gevalle met mikroweglating by 22q11.2 het 'n aanvang van skisofrenie op 55-jarige ouderdom gehad. Skisofrenie se aanvang by mans is tipies tydens laat adolessensie of vroeë volwassenheid. Die simptome van skisofrenie kom selfs vroeër voor as die mikroweglating teenwoordig is (Wiehahn et al. 2004). Shprintzen et al. (1992) rapporteer byvoorbeeld dat sommige van hulle pasiënte met die 22q11.2-mikroweglating skisofrenie ontwikkel het tussen 10- en 21-jarige ouderdom. Die laat aanvang van psigose in pasiënte met die mikroweglating by 22q11.2 is nog nie voorheen in literatuur gemeld nie. Dit is bekend dat die simptome van sommige pasiënte met skisofrenie eers tydens hul middeljare of in bejaardheid ontwikkel. Hierdie pasiënte met laataanvang-skisofrenie (ouer as 40 jaar) of skisofrenie wat baie laat 'n aanvang neem (ouer as 60 jaar) toon met betrekking tot psigopatologie, familiegeskiedenis, kognitiewe inkorting, nie spesifieke breinbeeldvorming-abnormaliteite en behandelingsresponse soortgelyk aan gevalle waar skisofrenie 'n vroeër aanvang het (Cohen et al. 2008). By laataanvang-skisofrenie word psigose meer algemeen geassosieer met simptome van paranoia, terwyl minder ernstige kognitiewe inkortings voorkom en laer doserings antipsigotiese middels nodig is (Howard et al. 2000).

Die bevindings van Lombard en Roos (2011) oor kliniese kenmerke van pasiënte met 22q11.2-mikroweglating toon duidelik

dat dié pasiënte kan presenteer met 'n variërende kliniese beeld. Uitsonderlike kenmerke wat na vore gekom het, soos patologiese lagsindroom, familiegeskiedenis van kraniostinose en laataanvang-psigose, bevestig dat daar nie 'n eenvormige of eenvoudige kliniese beeld toegeskryf kan word aan 22q11.2-mikroweglatingstipe skisofrenie nie.

## ■ 1.8. Kandidaatgene geïdentifiseer by 22q11-lokus

Koppelingonewewigtigheid (KO) ten opsigte van die 22q11-lokus en die geassosieerde vatbaarheid vir skisofrenie is omvangryk gekarteer in 'n studie gedoen in 2002 (Liu et al. 2002a, 2002b). Afrikaner-skisofreniepasiënte is ingesluit in dié analise. Die bevindings van dié studie toon aan dat meer as een geen in hierdie gebied moontlik tot die vatbaarheid vir skisofrenie kan bydra. Funksionele variante van die gene – onafhanklik of sinergisties – kan stellig die risiko vir siekte tot 'n matige graad verhoog in pasiënte wat nie die mikroweglating het nie. In pasiënte wat die mikroweglating wel het, kan 'n drastiese vermindering (tot die helfte van die dosis) van meer as een geen lei tot 'n 25–30 maal verhoogde siekterisiko. Die eksperimentele strategie wat in hierdie studie gebruik is, sou rare, maar hoogs penetrerende mutasies miskyk. Die fokus was op relatief algemene variante. Die studie het 'n beperkte aantal kandidaatgene geïdentifiseer wat moontlik geïmpliseer kan wees by skisofrenie, insluitend PRODH, KOMT, RTN4R, ZDHHC8, en DGCR8.

Die funksies van hierdie gene vind soos volg uitdrukking in verskillende dele van die menslike brein.

### ■ 1.8.1. PRODH

PRODH is die eerste ensiem betrokke by prolienkatabolisme. Prolien is 'n aminosuur en 'n voorloper van glutamaat. Glutamaat word gevorm in 'n reaksie gekataliseer deur PRODH (Phang, Hu &

Valle 2001). Voortdurende wanfunksionering ten opsigte van glutamaatvorming kan lei tot 'n sekondêre disregulasie van frontale dopaminergiese oordrag (Balla et al. 2003). Prolien het ook verskeie ander rolle. Dit kan moontlik funksioneer as 'n inhiberende GABA-mimetiese neuro-oordragstof (Crabtree et al. 2016). Gevolglik sal 'n afname in PRODH lei tot 'n toename in prolienvlakke en 'n afname in glutamaat, wat weer sal lei tot stadiger serebrale oordrag en 'n indirekte verhoging van dopamienvlakke. PRODH is ook betrokke by apoptose van neurale selle, wat dui op 'n funksie in die ontwikkeling van die sentrale senuweestelsel (Hu et al. 2007; Lin et al. 2016). PRODH-mutasies kom meer algemeen voor in pasiënte met skisofrenie, wat 'n sterk aanduiding is van 'n rol in die siektepatogenese (Clelland et al. 2011; Maynard et al. 2003).

## ■ 1.8.2. KOMT

KOMT metileer en deaktiveer katecholamiene, insluitend dopamien (Weinberger et al. 2001). Hierdie geen het verskeie polimorfismes. Die Val/Val-homosigoot het prefrontale korteks-ensiemaktiwiteit met laer dopamienvlakke in dié omgewing (Chen et al. 2004). As daar 'n Met-ervanging is, is daar hoër dopamienvlakke in die prefrontale korteks (Kimoto et al. 2012). Daar is aangetoon dat KOMT werkende geheue reguleer (Babovic et al. 2008). Hierdie geen reguleer ook die affektiewe toestand en emosionele gesigprosessering (Smolka et al. 2005; Tylec et al. 2017).

Interaksie tussen KOMT en PRODH is verder aangetoon. PRODH-tekort lei tot 'n oregulasie van KOMT as 'n homeostatiese respons (Paterlini et al. 2005). 'n KOMT-PRODH-epistase is relevant in kognisie en sosiale kognisie (Lattanzi et al. 2018). Verhoogde prolienvlakke, in kombinasie met spesifieke KOMT-allele en ander minder spesifieke genetiese veranderings, het 'n invloed op 'n verskeidenheid funksies en vaardighede wat die kognitiewe, gedrags- en sosiale uitkomst

van individue met 22q11.2-mikroweglatingsindroom moontlik kan beïnvloed (Lattanzi et al. 2018).

### ■ 1.8.3. RTN4R

Die Retikulum 4-reseptor, ook bekend as die Nogo-66-reseptor (NgR), is 'n glukosidiese fosfatidielinositol- (GPI-) gekoppelde proteïen wat geënkodeer word deur die RTN4R-geen (Maynard et al. 2008). Dié reseptor speel 'n belangrike rol in die inhibisie van miëliengemedieerde aksionale groei (Fournier, GrandPre & Strittmatter 2001).

RTN4R is ook betrokke by neuronale plastisiteit (Borrie, Baeumer & Bandtlow 2012). Variante van hierdie geen met 'n verlies aan funksie kan neuronale groei en miëlinisasie beïnvloed (Budell et al. 2008). In proefdiereksperimente is ook aangetoon dat RTN4R ruimtelike leer en geheuetake beïnvloed (Lazar et al. 2011; Van Gaalen et al. 2012).

### ■ 1.8.4. ZDHHC8

Die ZDHHC8-geen vind uitdrukking in baie dele van die volwasse menslike brein, veral in die frontale korteks en hippokampus (Mukai et al. 2004). Dié geen is betrokke by die finale mRNA-transkripsie, terwyl polimorfisme in hierdie geen 'n sterk assosiasie met skisofrenie toon (Mukai et al. 2004).

### ■ 1.8.5. DGCR8

Die DiGeorge-Kritieke Gebiedgeen 8 (DGCR8), ook bekend as Pasha, is essensieel vir die prosessering van mikro-RNA-molekules (miRNAs). DGCR8-tekort in muis word geassosieer met veranderinge in die strukturele morfologie van dendrietuitstulpings in die prefrontale korteks, asook veranderinge in die prefrontale kortikale korttermyn-elektrofisiologie en -plastisiteit. Daar is ook inkortings in die ontwikkeling van eksitatoriese sinapse (Stark et al. 2008). MiRNA-prosessering

is van kardinale belang in die ontwikkeling van die bedrading van die prefrontale korteks, talamus, amigdala en hipokampus. Hierdie areas word betrek by die werkende geheue en sosiale kognitiewe take (Lattanzi et al. 2018).

### ■ 1.8.6. Bevindings rakende PRODH en 22q11.2-mikroweglatings onder Afrikaners

In 2002 rapporteer navorsers oor 'n sistematiese studie van 13 gene op menslike chromosoom 22. Hierdie studie is gedoen in 'n gebied van die chromosoom wat voorheen gekoppel is aan skisofrenie (Liu et al. 2002b). Die ondersoek het omtrent die helfte van die gene in die gebied van chromosoom 22q11 ingesluit. Soos voorheen genoem, sal 25% - 30% van persone met mikroweglatings op 22q11 skisofrenie ontwikkel.

Die navorsers se hipotese was dat hoewel weglatings van gene in die chromosoom 22q-gebied slegs 'n klein persentasie van skisofreniegevalle in die algemene bevolking sou kon verklaar, ander subtiele genetiese afwykings, soos algemene variante van individuele gene van die 22q11-gebied, 'n groter bydrae lewer tot skisofreniepasiënte sonder die uitwissing op chromosoom 22q11.

In dié studie is 242 skisofreniepasiënte se 22q11-chromosoomgebied ondersoek. Hierdie pasiënte het nie die 22q11-mikroweglating gehad nie. Die ouers van die pasiënte is ook ingesluit in die studie, asook kontrolegevalle wat nie met skisofrenie gediagnoseer is nie. Die resultate van die eerste publikasie het gefokus op 13 gene in hierdie gebied.

Die 242 skisofreniepasiënte het uit drie onafhanklike pasiëntpopulasies bestaan: 107 volwasse skisofreniepasiënte van Noord-Amerika, 26 kinders met kinderaanvangskisofrenie, en 109 Afrikaner-skisofreniepasiënte. Die kinderaanvangskisofreniepasiënte is gediagnoseer met skisofrenie voor of op 12-jarige ouderdom.

Die navorsers het variante gevind in twee gene, PRODH2 en DGCR6, wat verryk was in pasiënte met skisofrenie in vergelyking met onaangetaste individue (normale kontrolegevalle). Daar is verder bewys dat, wat hierdie twee gene betref, PRODH2 'n belangriker rol speel.

Voorheen is aangetoon dat muise met 'n PRODH2-tekort afwykings toon ten opsigte van sensoriese motoriese sifting ('*gating*'). Sensoriese motoriese sifting is die vermoë om sensoriese insette, soos geluide, te filtreer. Sensoriese motoriese sifting is ook aangetas in pasiënte met skisofrenie (Gogos et al. 1999).

'n Gekoppelde 'pseudogeen' van PRODH2 is beskryf. Die pseudogeen toon 97% ooreenkoms met die ware geen ten opsigte van DNS-sekwensie. Die pseudogeen produseer egter nie 'n funksionele proteïen nie.

Die PRODH2-pseudogeen veroorsaak genetiese foutmutasies. Hierdie mutasies lei tot aminosuurplaasvervangers wat niefunksionele proteïene produseer. Die genetiese foutmutasies veroorsaak vatbaarheid vir skisofrenie deur 'n proses wat geenkonversie genoem word.

Pseudogeen-tipe variasies van PRODH2 kan moontlik die sintese van 'n volledig funksionele ensiem voorkom en sodoende die vatbaarheid vir skisofrenie verhoog. Daar word ook vermoed dat hierdie variasies die aanvangsouderdom van skisofrenie moduleer. Pseudogene is 'n moontlike konstante en hernubare bron van variasie wat effektief oorgedra kan word na gekoppelde vatbaarheidsgene deur middel van geenkonversie.

PRODH2 encodeer vir 'n breinensiem genaamd prolifen-dehidrogenase en is ook betrokke by neuronseinoordrag en seldood.

### **■ 1.8.7. RTN4R as kandidaatgeen vir skisofrenie**

In 2007 het navorsers bewyse vir die genetiese assosiasie tussen algemene RTN4R-polimorfisme en skisofrenie in 'n groot groep

families van Afrikaneroorsprong geëvalueer en sifting gedoen van die eksoniese volgorde van RTN4R vir raar variante in 'n onafhanklike groep pasiënte van die Verenigde State van Amerika (VSA). Hulle het ook gebruik gemaak van diere studies waarin 'n paneel van skisofrenieverwante gedragstake nagegaan is in muismodelle met RTN4R-tekorte (Hsu et al. 2007).

Die resultate het nie 'n beduidende rol vir RTN4R in die vatbaarheid vir skisofrenie ondersteun nie. Dit het ook kognitiewe en gedragsinkortings, soos gesien in 22q11.2-mikroweglating, ingesluit. Daar is voorgestel dat RTN4R die genetiese risiko of kliniese vooradoening van skisofrenie dalk in 'n subgroep van pasiënte kan moduleer. Die navorsers het addisionele studies geïdentifiseer wat sou nodig wees om die rol van RTN4R in psigiatriese fenotipes te bepaal.

Die vraag wat ontstaan, is waarom hierdie geen verder ondersoek behoort te word. Daar is verskeie bewyse wat daarop dui dat in skisofrenie die oligodendrogliale funksie en miëlieninstandhouding versteur is (Davis et al. 2003). Die verband tussen hierdie bevindings en die patogenese van die siekte is nog onbekend. Daar kan dalk 'n verband wees tussen miëlientekorte en die funksionering van die prefrontale korteks. Die prefrontale korteks moduleer verskeie funksies wat in skisofrenie ingekort is. Verder is miëlienisasie in die gebied voltooi teen laat adolessensie of vroeë volwasseheid, wat ook die tydperk is wanneer skisofreniesimptome dikwels vir die eerste keer manifesteer. Hierdie redenasies maak die RTN4R-geen 'n top-kandidaatgeen om die vatbaarheid vir siekte te beïnvloed.

Die gedragsanalise in die muismodelle het spesifiek gefokus op motoriese aspekte (Hsu et al. 2007). Motoriese abnormaliteite kom meer algemeen voor by kinders met 22q11.2-mikroweglating, en so ook inkortings ten opsigte van fyn en groot motoriese vaardighede wat na vore tree tydens adolessensie (Sobin et al. 2006). Daar is egter ook aangetoon dat motoriese abnormaliteite (tekorte) meer algemeen voorkom by 22q11.2-mikroweglatingsevalle met skisofrenie as by dié daarsonder. Tesame met inkortings ten opsigte van verbale leervermoëns en



sosiale kognisie by skisofreniepasiënte, onderskei dit 22q11.2-mikroweglatingspasiënte met skisofrenie van dié daarsonder (Chow et al. 2006).

### ■ 1.8.8. Neuro-ontwikkelingsgene, neuro-anatomie en die risiko om psigose te ontwikkel in persone met 22q11-mikroweglatingssindroom

In 2017 is verder verslag gedoen oor hoe van hierdie kandidaatgene vir skisofrenie, soos geïdentifiseer in Afrikaners met 22q11-mikroweglating, kan bydra tot skisofrenie (Thompson et al. 2017). Hierdie navorsers het ondersoek ingestel na die wyse waarop sewe gene in dié gebied breinlobvolumes beïnvloed in diegene wat 'n ultrahoë risiko het om psigose te ontwikkel. Breinlobvolumes sou die risiko vir psigose in jongmense met die 22q11.2-mikroweglating voorspel. Die volgende gene is ondersoek: KOMT, DGCR8, GNBTL, P1K4CA, PRODH, RTN4R en ZDHHC8. Vier van hierdie gene was prominent in die ondersoek van Afrikaners, naamlik PRODH, RTN4R, ZDHHC8 en DGCR8 (Liu et al. 2002b).

Die navorsers het gebruik gemaak van 'n intermediêre fenotipe om vas te stel hoe die gene sou bydra tot die ontwikkeling van skisofrenie in diegene met die 22q11.2-mikroweglating (Thompson et al. 2017). 'n Intermediêre fenotipe is vir die doel van hierdie studie gesien as 'n biologiese gebaseerde kenmerk of meganisme wat deur genetiese gedrag beïnvloed kan word (Meyer-Lindenberg & Weinberger 2006). Die neuro-anatomiese struktuur van die brein word beskou as so 'n intermediêre fenotipe. Die omvang van alleliese variasie van die sewe kandidaatgene op neuro-anatomiese breinstrukture in individue met die 22q11.2-mikroweglating wat 'n verhoogde risiko vir psigose het, is ondersoek. Al sewe gene vind uitdrukking in die brein en word by skisofrenie betrek.

Thompson et al. (2017) het bevind dat die alleliese variasie van RTN4R, rs701428, grysstofvolume in die oksipitale breinlob beïnvloed. Hoë grys- en witstofvolumes in die oksipitale lob voorspel 'n ultrahoë risiko vir psigose slegs in die teenwoordigheid van die G-alleel van hierdie enkel-nukleotied-proteïen (ENP).

Die rol van RTN4R in miëlienontwikkeling en plastisiteit van die witstofmikrostruktuur is goed gedokumenteer. Verder dui navorsing daarop dat dié geen ook uitdrukking vind in neurone (Petrinovic et al. 2010; Zatorre et al. 2012). Hierdie bevindings suggereer dat dié geen moontlik kan lei tot strukturele modifikasies van die brein. Dit beïnvloed beide wit- en grysstofontwikkeling (Zatorre et al. 2012). Verder kan veranderings in aksonale integriteit lei tot veranderings in die neuronale integriteit (Dutta & Trapp 2007). Hierdie siening bevestig die redenasie dat veranderings in die grysstofvolume gedeeltelik 'n funksie kan wees van abnormale witstofontwikkeling vanweë genetiese variasie in kandidaatgene.

Die studie van Thompson et al. (2017) stel voor dat alleliese variasie van RTN4R die makroskopiese volumes van die posterieure gebiede van die brein dalk kan verander. RTN4R is 'n geen op die 22q11-lokus wat nog nie baie bestudeer is nie. Hierdie navorsing bevind dat die G-alleel van RTN4R 'n risiko-alleel vir psigose in individue met die genetiese sindroom is. Hulle bevind dat oksipitale breinlobvolumes 'n duidelike verband toon met 'n ultrahoë risiko vir psigose in die teenwoordigheid van die ENP G-alleel. Toekomstige navorsing moet bevestig hoe interaksie tussen gene in hierdie gebied en elders neurologiese ontwikkeling en die risiko vir psigose beïnvloed. Die bevindings kan moontlik verklarings bied vir die variërende fenotipe in 22q11.2-mikroweglatingsindroom gesien.



# Kliniese kenmerke van Afrikaner- skisofreniepasiënte

## ■ 2.1. 'n Vergelyking van fenotipiese kliniese kenmerke van Afrikaner- en Amerikaanse skisofreniepasiënte

Dit was belangrik dat kliniese ooreenkomste tussen Afrikaner-skisofreniepasiënte en die meer heterogene skisofreniepopulasie van die VSA gesoek word. Die kardinale simptome van skisofrenie in die stigterspopulasie moes vergelyk word met dié van 'n meer mobiele populasie.

Daar moes vasgestel word of die resultate van die genetiese studie in Afrikaner-skisofreniepasiënte van toepassing op ander populasies sou wees (Karayiorgou et al. 2004).

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, 'Kliniese kenmerke van Afrikaner-skisofreniepasiënte', in *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. 31-52, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.02>

Die demografiese en kliniese kenmerke van 'n subgroep van 260 Afrikaner-skisofreniepasiënte is nagegaan. Hierdie kenmerke is klinies vergelyk met dié van 'n Amerikaanse groep skisofrenielyers ( $n = 238$ ). In beide hierdie groepe is slegs een aangetaste individu per familie ingesluit. Ander aangetaste familieleden is uitgesluit. Pasiënte wat nie beskikbaar was vir die kliniese onderhoud nie, en gevolglik gediagnoseer is op grond van gegewens in hul mediese lêers en/of familieverlae, is ook uitgesluit. Op beide die Afrikaner- en Amerikaanse skisofreniepasiënte is die Diagnostiese Onderhoud vir Genetiese Studies (DOGS) toegepas.

Die DOGS (Nurnberger et al. 1994) is vertaal uit Engels in Afrikaans. Die DOGS is gebruik vir al die diagnostiese evaluasies. Senior klinici wat die onderhoude gevoer het, is vooraf opgelei om die DOGS te gebruik. Betroubaarheidsonderhoude is ook met die klinici gevoer. Hierdie onderhoude is op 'n jaarlikse basis opgevolg soos die studie gevorder het (Karayiorgou et al. 2004).

Elf demografiese en klinies diagnostiese kenmerke het tussen die twee populasies ooreengekom (Karayiorgou et al. 2004). Dit het ingesluit: gemiddelde ouderdom ten tye van die onderhoud, geslagsdistribusie, persentasie linkshandige individue, persentasie pasiënte met 'n familiegeskiedenis van skisofrenie of 'n ander psigiatrisiese diagnose, persentasie pasiënte met komorbiede substansmisbruik of -afhanklikheid, en die gerapporteerde syfer van waanidees, gehoorhallusinasies, visuele hallusinasies, ander sensoriese hallusinasies, gedisorganiseerde gedrag, alogika en afgeplatte affek. Met betrekking tot die basiese groepomskrywings en kardinale simptome van siekte, het die twee groepe goed vergelyk.

Drie demografiese en vier kliniese veranderlikes het verskil van die Afrikaner- tot die Amerikaanse skisofreniegroepe:

- Afrikanerpasiënte het gemiddeld in totaal 'n paar aantal jare minder skool- en tersiêre opleiding gehad (12% vs. 4%,  $p \leq 0.01$ )
- minder Afrikanerpasiënte was enkelopend (bv. nooit getroud, 74% vs. 83%,  $p \leq 0.01$ )

- meer Afrikanerpasiënte het by hulle ouers gewoon of familie gehad wat hulle versorg het ('bly onafhanklik') (80% vs. 59%,  $p \leq 0.01$ )
- gerapporteerde gemiddelde aanvang van DSM-IV skisofrenie of SAS was ongeveer drie jaar later in die Afrikanergroep as in die Amerikaanse groep (23 jaar vs. 20 jaar,  $p \leq 0.01$ )
- persentasie gerapporteerde SAS was laer in die Afrikanergroep (26% vs. 46%,  $p \leq 0.01$ )
- minder selfdoodpogings was gerapporteer onder Afrikaners met skisofrenie of SAS (28% vs. 52%,  $p \leq 0.01$ )
- die persentasie gerapporteerde gedagteprosesversteuring was hoër in die Afrikanergroep (68% vs. 50%,  $p \leq 0.01$ ).

Die verskille in die vlak van opleiding, huwelikstatus en afhanklike woonreëlings kan dui op kulturele variasie. So byvoorbeeld was die algehele syfer vir die voltooiing van hoërskoolstudie in die Afrikanergroep laer as in die Amerikaanse groep. Die hoër persentasie Afrikanerpasiënte wat tuis woon as volwassenes, kan moontlik dui op die groter proporsie van intakte kernfamilies in Suid-Afrika (Karayiorgou et al. 2004).

Die verskille in kliniese veranderlikes dui stellig op hoër alleliese homogeniteit in die Afrikanerpopulasie wat hulle predisponeer tot 'n bepaalde sub tipe van die siekte. Hierdie sub tipe het minder gemoedsimptome, meer gedagteprosesversteuring en 'n later aanvang van siekte (Karayiorgou et al. 2004). 'n Analise van families van Ierse oorsprong ('n meer heterogene datastel) met 'n hoë voorkoms van skisofrenie het aangetoon dat aangetaste individue van families met bewese koppeling aan chromosoom 8p, meer affektiewe agteruitgang getoon het, 'n swakker prognose gehad het, meer gedagteprosesversteuring en minder depressiewe simptome getoon het as aangetaste individue van ander families in die studie (Kendler & Prescott 1999).

Karayiorgou et al. (2004) kon die moontlikheid nie uitsluit dat die geobserveerde verskille tussen Afrikaner- en Amerikaanse pasiënte toegeskryf kon word aan kulturele invloede nie. So byvoorbeeld kan 'n later aanvang van siekte dui op 'n noue

familieverband in die Afrikanerpopulasie, waar families pasiënte waarskynlik langer tuis ondersteun voordat hulle mediese advies vir die siek familielid inwin.

Op 'n soortgelyke wyse kan verskille in persentasies skisofrenie- en SAS-diagnoses moontlik toegeskryf word aan die feit dat die SAS-diagnose meer vrylik in die VSA gemaak word.

In teenstelling met die Amerikaanse pasiënte, was daar relatief min Afrikanerpasiënte wat 'n diagnose van SAS voor die onderhoud gehad het. Wanneer die moontlikheid van SAS na vore gekom het gedurende 'n navorsingsonderhoud, kon klinici in Suid-Afrika verwys na 'n kliniese lêer om die diagnose te bevestig. In Suid-Afrika het navorsers toegang gehad tot ekstensiewe kliniese data wat oor die pasiënt se lewe versamel is by een hospitaal. Sulke goeie kliniese verslae was selde beskikbaar in die VSA. In die VSA beweeg pasiënte meer rond en word hulle by verskillende hospitale en deur verskillende geneeshere versorg (Karayiorgou et al. 2004).

Die verlaagde selfdoodsyfer onder Afrikaners kan bes moontlik verband hou met beter toesig oor Afrikanerpasiënte wat by nabye familie bly of waar daar geïntitutionaliseerde langtermyn-hospitaalsorg was. Laasgenoemde opsie was 15-20 jaar gelede nog in Suid-Afrika beskikbaar.

Tabel 2.1 en 2.2 verwys na DSM-IV-kriteria vir skisofrenie en SAS soos gebruik in die oorspronklike navorsing.

## ■ 2.2. Obsessief-kompulsiewe steurnis (OKS) en simptome in Afrikaner-skisofrenie- en SAS-pasiënte

OKS en obsessief-kompulsiewe simptome kom voor as komorbiditeit in 'n substansiële persentasie van pasiënte met

**TABEL 2.1:** DSM-IV diagnostiese kriteria vir skisofrenie.

<b>Kriteria</b>	<b>Omskrywing</b>
A. Kenmerkende simptome	<p>Twee (of meer) van die volgende, elk teenwoordig vir 'n beduidende deel van tyd gedurende 'n eenmaand- periode (of minder as dit suksesvol behandel is):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Waanidees</li> <li>2. Hallusinasies</li> <li>3. Gedisorganiseerde spraak (bv. ontpoor dikwels en onsamehangend)</li> <li>4. Growwe, gedisorganiseerde of katatoniese gedrag</li> <li>5. Negatiewe simptome (bv. affektiewe afstomping, algia, of avolisie).</li> </ol> <p>Nota: Slegs een Kriteria A-simptoom word benodig as waanidees bisar is, of as hallusinasies bestaan uit 'n stem wat lopende kommentaar lewer oor die persoon se gedrag of gedagtes, of uit twee of meer stemme wat met mekaar kommunikeer.</p>
B. Sosiale en/of werkdisfunksie	Vir 'n beduidende tydperk sedert die aanvang van die steurnis is een of meer major area van funksionering, soos werk, interpersoonlike verhoudings of selfsorg, duidelik onder die vlak wat bereik is voor die aanvang (as die aanvang in die kinderjare of adolessensie is, is daar onvermoë om die verwagte vlak van interpersoonlike, akademiese of werksvordering te bereik).
C. Duur	Voortdurende tekens van die steurnis vir ten minste ses maande. Hierdie sesmaande-periode moet ten minste een maand van simptome insluit (of minder as die behandeling suksesvol was) wat voldoen aan Kriteria A (bv. aktiewesimptome-fase) en kan periodes van prodromale of residuele simptome insluit. Gedurende hierdie prodromale of residuele periode, kan die tekens van die steurnis manifesteer as slegs negatiewe simptome of as twee of meer Kriteria A-simptome teenwoordig in 'n verswakte graad (bv. vreemde gelowe, ongewone perseptuele ondervindings).
D. Skisoaffektiewe- en gemoedsteurnis-uitsluiting	Skisoaffektiewe en gemoedsteurnis met psigotiese kenmerke is uitgesluit omdat geen major depressiewe, maniese of gemengde episodes voorgekom het gedurende die aktiewesimptome-fase nie, of hulle totale duur was kortstondig in vergelyking met die duur van die aktiewe en residuele episodes.
E. Substans- en/of algemene mediese uitsluiting	Die steurnis is nie die gevolg van die direkte fisiologiese effek van substansie (bv. 'n substans wat misbruik word of voorgeskrewe medikasie) of 'n algemene mediese steurnis nie.
F. Verband met 'n deurlopend ontwikkelende steurnis	As daar 'n geskiedenis van outismespektrumsteurnis of 'n ander deurlopende ontwikkelingsteurnis is, word die addisionele diagnose van skisofrenie slegs gemaak as prominente waanidees of hallusinasies ook teenwoordig is vir ten minste een maand (of minder indien dit suksesvol behandel is) (American Psychiatric Association [APA] 1994).

Bron: American Psychiatric Association (1994).



**TABEL 2.2:** DSM-IV diagnostiese kriteria vir SAS.

<b>Kriteria</b>	<b>Omskrywing</b>
A.	'n Ononderbroke periode van siekte, waartydens daar 'n major depressiewe episode, 'n maniese episode of 'n gemengde episode voorgekom het saam met simptome wat voldoen aan Kriteria A van skisofrenie.  Nota: Die major depressiewe episode moet insluit kriterium A1: depressiewe gemoed.
B.	Gedurende dieselfde periode van siekte was daar waanidees of hallusinasies vir ten minste twee weke in die afwesigheid van prominente gemoedsimptome.
C.	Simptome wat voldoen aan kriteria vir gemoedsimptome is teenwoordig vir 'n substansiële deel van die totale duur van die aktiewe en residuele periode van siekte.
D.	Die steurnis is nie vanweë die direkte fisiologiese effek van 'n substans (bv.'n substans wat misbruik word of voorgeskrewe medikasie) of 'n algemene mediese steurnis nie. Spesifieke tipes (APA 1994): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bipolêre tipe: As die steurnis 'n maniese of gemengde episode insluit (of 'n maniese of 'n gemengde episode én 'n major depressiewe episode)</li> <li>• Depressiewe tipe: As die steurnis slegs 'n major depressiewe episode insluit.</li> </ul>

Bron: American Psychiatric Association (1994).

skisofrenie en SAS (Berman et al. 1995; Fenton & McGlashan 1986). Tabel 2.3 gee die DSM-IV-kriteria vir OKS soos gebruik tydens die oorspronklike navorsing. Tydens die genetikastudie onder Afrikaner-skisofreniepasiënte was dit belangrik om vas te stel hoe die Afrikaners vergelyk met ander groepe waar OKS en obsessief-kompulsiewe simptome en skisofrenie ondersoek is. In Suid-Afrika is daar 'n studie gedoen oor die voorkoms van OKS as komorbiditeit in Xhosasprekende skisofreniepasiënte (Niehaus et al. 2005). Daar is bevind dat die voorkoms van komorbiede OKS in Xhosasprekende skisofreniepasiënte beduidend laer was as ooreenstemmende syfers vir Kaukasiese skisofreniepasiënte. Dit het die vraag laat ontstaan of genetiese en kulturele faktore 'n rol speel in die ontwikkeling van komorbiede OKS en obsessief-kompulsiewe simptome in verskillende etniese groeperings.

'Epidemiologiese en kliniese studies skat die voorkoms van obsessief-kompulsiewe verskynsels in skisofrenie tussen 3% - 59%' (Poyurovsky & Koran 2005, soos aangehaal in Roos 2008:81). Hierdie syfer is baie hoër as die ooreenstemmende syfer van

**TABEL 2.3:** DSM-IV Diagnostiese kriteria vir OKS.

<b>Kriteria</b>	<b>Omskrywing</b>
A.	<p>Daar moet obsessies of kompulsies teenwoordig wees.</p> <p>Obsessies word gedefinieer deur (1), (2), (3) en (4):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Herhalende en voortdurende gedagtes, impulse, of beelde wat ondervind word in 'n stadium gedurende die steurnis, wat as indringend en onvanpas ervaar word en erge angs en ongemak veroorsaak.</li> <li>2. Die gedagtes, impulse of beelde is nie slegs vanweë oormatige bekommernis oor regte lewensprobleme nie.</li> <li>3. Die persoon poog om die gedagtes, impulse of beelde te ignoreer of te onderdruk of om hulle te neutraliseer met ander gedagtes of aksies.</li> <li>4. Die persoon beseft dat die obsessionele gedagtes, impulse of beelde die produk is van sy en/of haar eie gedagtes (nie ingeplaas van buite deur gedagte-inplasing nie).</li> </ol> <p>Kompulsies word gedefinieer deur (i) of (ii):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Herhalende gedragspatrone (bv. handewas, ordelikheid, nagaan) of gedagtegang (bv. bid of tel, saggiese herhaling van woorde) wat die persoon gedryf voel om te doen in respons tot die obsessie, of volgens reëls wat streng toegepas moet word.</li> <li>ii. Die gedrag of gedagtegang is gemik op voorkoming of vermindering van ongemak of die voorkoming van gevreesde gebeure of situasies. Hierdie gedrag of gedagtegang is nie op 'n realistiese manier verbind aan wat hulle ontwerp is om te neutraliseer of voorkom nie, of is duidelik oordrewe.</li> </ol>
B.	In 'n stadium gedurende die verloop van die siekte beseft die persoon dat die obsessies of kompulsies oordrewe of onredelik is. Nota: Dit is nie op kinders van toepassing nie.
C.	Die obsessies of kompulsies veroorsaak erge ongemak, neem tyd in beslag (meer as een uur per dag), of versteur die persoon se normale roetine, werks- of akademiese funksionering, of gewone sosiale aktiwiteite of verhoudings beduidend.
D.	Indien 'n ander As 1-steurnis teenwoordig is, is die inhoud van die obsessies of kompulsies nie beperk daartoe nie (bv. preokkupasie met kos in die geval van 'n eetsteurnis; hare uittrek in die geval van trigotilomanie; begaan wees oor voorkoms in die geval van liggaamsdismorfiese steurnis; preokkupasie met substansie in die geval van substansgebruiksteurnis; preokkupasie met ernstige siekte onder lede in die geval van hipochondriase; preokkupasie met seksuele drange of fantasieë in die geval van parafilie; of skuldige ruminasie in die geval van major depressiewe steurnis).
E.	Die steurnis is nie die direkte gevolg van die fisiologiese effek van 'n substansie nie (bv. 'n substansie van misbruik of voorgeskrewe medikasie) of 'n algemene mediese toestand nie. Spesifiseer indien met swak insig, m.a.w. indien vir die meeste van die tyd in die huidige episode, die persoon nie beseft dat die obsessies en kompulsies oordrewe of onredelik is nie.

Bron: American Psychiatric Association (1994).

2% – 3% vir OKS en obsessief-kompulsiewe simptome in die algemene bevolking (Karno et al. 1998). Dié hoër as verwagte komorbiditeit laat die vraag ontstaan of daar 'n gemeenskaplike, onderliggende patologie vir beide steurnisse is. Daar is oorvleueling in strukturele en funksionele breinabnormaliteite, asook in die dopamien- en serotonienneuro-oordragstelsels in die twee steurnisse (Tibbo & Warneke 1999; Yaryura-Tobias et al. 1995).

In 'n kliniese ondersoek kan dit moeilik wees om te onderskei tussen waanidees, obsessies, ruminasies en preokkupasies in 'n persoon wat psigoties is en gedagteprosesversteuring toon. Waanidees word dikwels beskryf as egosintonies en word aanvaar deur die pasiënt, terwyl obsessies tipies egodistories is en beskou word as patologiese, indringende gedagtes (Hwang & Opler 2000). Behalwe probleme rondom die identifisering van OKS in skisofrenie, is daar ook verskille in resultate na gelang van die metodes van ondersoek na hierdie simptome. Direkte pasiëntonderhoude lei tot hoër rapportering van die simptome, terwyl die nagaan van kliniese notas lei tot laer frekwensies (Tibbo & Warneke 1999). Ondanks die probleme bevestig studies die assosiasie tussen skisofrenie en OKS en obsessief-kompulsiewe simptome (Poyurovsky & Koran 2005).

Skisofreniepasiënte met OKS het 'n slegter kliniese verloop as pasiënte sonder dié komorbiditeit (Hwang, Morgan & Losconzcy 2000). Eersgenoemde reageer nie goed op medikasie nie, beleef meer negatiewe simptome van skisofrenie en het groter inkorting ten opsigte van hul vlakke van funksionering. Behalwe dat OKS in skisofrenie kliniese inkorting en swak sosiale funksionering veroorsaak, het die komorbiditeit ook 'n negatiewe impak op kognitiewe inkorting (Frias et al. 2014).

Die leeftydprevalensie en kliniese kenmerke van OKS en obsessief-kompulsiewe simptome in Afrikanerpasiënte met skisofrenie en SAS is voorheen ondersoek (Seedat et al. 2007, soos aangehaal in Roos 2008). Dit is belangrik om vas te stel of die prevalensie en kliniese kenmerke ooreenstem of verskillend is van ander Kaukasiese populasies wat ondersoek is. Dit sou ook

interessant wees om te sien hoe die twee Suid-Afrikaanse rasgroepe (Xhosa- en Afrikaner-afstammelingen) met mekaar vergelyk.

Die voorkoms van komorbiede OKS en obsessief-kompulsiewe simptome by die 400 pasiënte wat ondersoek is, was 13% ( $n = 53$ ), onder wie 40 mans en 13 vroue. Die gemiddelde aanvangsouderdom van OKS en obsessief-kompulsiewe simptome was vroeër as die aanvangsouderdom van skisofrenie en SAS (18.5 jaar vs. 22 jaar;  $p < 0.0001$ ) (Seedat et al. 2007, soos aangehaal in Roos 2008). Van hierdie 53 pasiënte het 79% voldoen aan die kriteria vir OKS en 21% aan die kriteria vir obsessief-kompulsiewe simptome. Die algemeenste obsessies wat gerapporteer is, was kontaminasie ( $n = 17$ ), gevolg deur geloofsobsessies ( $n = 8$ ). Die algemeenste kompulsie was nagaangedrag ( $n = 22$ ). Daar was geen familiegeskiedenis van OKS en obsessief-kompulsiewe simptome in een van die twee groepe nie (Seedat et al. 2007, soos aangehaal in Roos 2008).

Die voorkoms van OKS en obsessief-kompulsiewe simptome onder Afrikaner-skisofreniepasiënte verskil van studies wat rapporteer dat omtrent 12% en 30% van pasiënte met skisofrenie ly aan OKS en obsessief-kompulsiewe simptome, onderskeidelik (De Haan et al. 2011). Die voorkoms van komorbiede OKS en obsessief-kompulsiewe simptome in 13% van die Afrikanerpasiënte met skisofrenie of SAS kontrasteer met die lae voorkoms van obsessief-kompulsiewe simptome in 'n Xhosasprekende skisofreniestudiebevolking (0.5%). In 'n onlangse studie in Katar en die Arabiese Golf-state was die insidensie van OKS onder skisofreniepasiënte 26% (Bener et al. 2018). Hierdie uiteenlopende syfers dui op die moontlike rol van genetiese en kulturele faktore in die voorkoms van komorbiede OKS en obsessief-kompulsiewe simptome.

In die Afrikaner OKS-skisofreniestudie was die behandeling met tweedegenerasie-antipsigotika statisties meer prevalent in die studiegroep as in die kontrolegroep (78% vs. 46%;  $p = 0.0008$ ). Dit is bekend dat van die tweedegenerasie-antipsigotika

(bv. klosapien, olansapien en risperidoon) moontlik spontane OKS in skisofreniepasiënte kan induseer, of voorafbestaande OKS kan vererger (Alevizos et al. 2002; Lykouras et al. 2000; Poyurovsky, Hermesh & Weizman 1996). Die Afrikanerstudie het nie gefokus op die identifikasie van antipsigotika-geïnduseerde OKS nie. Die tweedegenerasie-antipsigotika kon moontlik 'n bydrae gelewer het tot die insidensie van OKS in skisofreniepasiënte.

In meer onlangse literatuur word die verband tussen OKS en obsessief-kompulsiewe simptome en skisofrenie op verskillende maniere verklaar. OKS in skisofrenie het vier verskillende tipes assosiasies met die simptome van skisofrenie (Schirmbeck et al. 2013):

1. OKS en obsessief-kompulsiewe simptome wat voorkom gedurende die prodromale fase van skisofrenie
2. OKS en obsessief-kompulsiewe simptome wat tesame met die simptome van skisofrenie voorkom
3. OKS en obsessief-kompulsiewe simptome gedurende die residuele fase van skisofrenie
4. antipsigotika-geïnduseerde OKS en obsessief-kompulsiewe simptome of spontane OKS.

In 'n longitudinale studie wat oor 12 maande gestrek het, is gerapporteer dat die kognitiewe inkorting in skisofreniepasiënte met komorbiede obsessief-kompulsiewe simptome stabiel bly (Schirmbeck et al. 2013). Hierdie outeurs het ook gerapporteer dat die kognitiewe inkorting tot 'n mate spesifiek is tot dié komorbiede steurnis. Dié nuwe kennis oor OKS in skisofrenie en die assosiasie daarvan met uitgesproke psigopatologie en kognitiewe inkorting is van kliniese belang. Dit is 'n moontlike voorspeller van 'n swakker prognose. Die navorsers stel voor dat toekomstige studies genetiese risikofaktore, farmakologiese snellers en neurale korrelate behoort te ontrafel deur gebruik te maak van funksionele magnetiese beeldingstudies. Die verstaan van die neuropsigologiese profiel van OKS in skisofrenie kan die risikodefinitie moontlik fasiliteer, sowel as vroeë uitkenning op 'n subkliniese vlak, terapeutiese intervensies en kliniese monitering.

Die multimodale behandeling van komorbiede OKS in skisofrenie deur gebruik te maak van farmakologiese metodes, sowel as kognitiewe gedragsterapie, behoort 'n belangrike fokus van intervensiestudies te word (Schirmbeck et al. 2013).

## ■ 2.3. Kannabisgebruik en/of -misbruik deur Afrikaner-skisofreniepasiënte

Daar is duidelike bewyse dat mense wat psigometries 'n risiko vir psigose toon, kwesbaarder is vir psigose ná hulle cannabis gebruik het. Studies toon ook dat diegene met 'n familierisiko vir psigose sensitiewer is vir die effekte van cannabis. Hierdie bevindings ondersteun gesamentlik die konsep van 'n biologiese interaksie tussen cannabisgebruik en iemand se onderliggende genetiese vatbaarheid (Decoster et al. 2012). Die verskynsel is egter nie so eenvoudig en ongekompliseerd nie. Die meeste van die beskikbare data oor die psigose-induserende effekte van cannabis, dui op 'n direkte risikotoename met die gebruik van cannabis. Alhoewel sommige studies toon dat selfmedikasie miskien 'n verklaring kan bied en/of dat genetica 'n rol kan speel, bied dit nie 'n volledige verklaring vir die assosiasies tussen cannabisgebruik en psigose nie (Decoster et al. 2012). Die verband tussen cannabisgebruik en psigose kan eers ten volle verstaan word as ander interaksies met omgewingsfaktore en genetiese risikofaktore ook in ag geneem word (Van Winkel et al. 2010). So is trauma gedurende die kinderjare (Harley et al. 2010; Houston et al. 2008) en verstedeliking (Kuepper et al. 2011) omgewingsfaktore wat 'n invloed het op cannabisgebruik wat die kans op 'n psigose verhoog. Hierdie geenomgewing-interaksie (GXO) kan 'n verklaring bied vir die differensiële sensitiwiteit vir cannabisgebruik wat waargeneem word (Henquet et al. 2008; Van Os, Kenis & Rutten 2010). Daar is duidelike bewyse dat cannabisgebruik geassosieer word met 'n vroeër aanvang van psigose van 2.7-jaar (De Hert et al. 2011; Large et al. 2011). Daar is ook bewyse dat die ouderdom van aanvang van psigose tot 'n groot mate geneties bepaal word (Sevy et al. 2010). Hierdie bewyse

beklemtoon die moontlikheid dat geen-tot-kannabis-interaksie 'n rol kan speel by die bepaling van ouderdom van aanvang van psigose. Dit is 'n belangrike faktor, aangesien die kliniese en prognostiese relevansie van ouderdom by aanvang van psigose bekend is (Rabinowitz, Levine & Hafner 2006).

Die resultate van 'n studie in Afrikanerpasiënte met skisofrenie wat aspekte van kannabisgebruik en/of -misbruik nagegaan het, is in 2006 gerapporteer (Roos et al. 2006). Daar was inligting beskikbaar oor 341 pasiënte wat in hierdie studie ondersoek is. Van die pasiënte wat deelgeneem het aan die studie was 61% ( $n = 209$ ) mans en 39% ( $n = 132$ ) vroue. Altesame 35% van die pasiënte het kannabis gebruik of misbruik. Van die kannabisgebruikers was 44% ( $n = 91$ ) mans en 20% ( $n = 27$ ) vroue. Die inligting wat van pasiënte verkry is rakende kannabisgebruik en/of -misbruik is nie deur 'n urienanalise vir kannabinoïede bevestig nie. Heel moontlik is die werklike syfers selfs hoër as dié wat gerapporteer is, aangesien inligting verstrek deur pasiënte dikwels onbetroubaar is. Daar kan gevolglik (Roos et al. 2006, soos aangehaal in Roos 2008):

[A]angeneem word dat ongeveer die helfte van manlike skisofreniepasiënte en 'n kwart van vroulike pasiënte kannabis gebruik of misbruik. Hierdie syfers is beduidend en beklemtoon die belang van kannabisgebruik/-misbruik as 'n sentrale komorbiede tema in die holistiese behandeling van skisofreniepasiënte. (p. 80)

Mans wat kannabis gebruik het voor die aanvang van die siekte was 20.4 jaar. Dit is beduidend vroeër as die ooreenstemmende ouderdom in mans sonder kannabisgebruik/-misbruik, sowel as in beide groepe vroue (Roos et al. 2006, soos aangehaal in Roos 2008:80).

'n Analise van variasie toon dat vroeë-aanvang- niepsigotiese gedrag (VANG) in die eerste 10 jaar van lewe van hierdie pasiënte die belangrikste aspek is wat die aanvangsouderdome van die siekte aangetoon het. Die groep met die laagste gemiddelde ouderdom vir die aanvang van siekte (18.4 jaar) is opgemerk by manlike kannabisgebruikers met ernstige VANG in die eerste 10 jaar van hul lewe. Verdere aspekte rakende VANG en

kannabisgebruik en/of -misbruik word volledig bespreek in Hoofstuk 7 (Roos et al. 2006, soos aangehaal in Roos 2008).

Die langtermyn-siekteverloop van verbruikers en nieverbruikers van cannabis was nie statisties beduidend verskillend tussen die twee groepe nie. Daar is egter aanduidings dat cannabisgebruik en/of -misbruik moontlik 'n negatiewe effek kan hê op langtermyn-siekteverloop (Roos et al. 2006, soos aangehaal in Roos 2008). Vorige bevindings van 'n studie onder Finse families het getoon dat die aanvangsouderdom van siekte afgeneem het namate die familierisiko vir skisofrenie toegeneem het (Suvisaari, Haukka & Tanskanen 1998; soos aangehaal in Roos 2008). Onder die Afrikaners was 'n familiegeskiedenis van skisofrenie minder beduidend ten opsigte van die aanvangsouderdom van siekte as VANG, die kombinasie van VANG en manlike geslag, asook die kombinasie van cannabisgebruik en/of -misbruik, en manlike geslag. 'n Familiegeskiedenis van skisofrenie het 'n rol gespeel, maar was minder beduidend as die ander faktore wat in ag geneem is.

Daar is bevind dat die persentasie manlike en vroulike Afrikanerpasiënte met skisofrenie wat cannabis gebruik of misbruik ooreenstem met syfers gerapporteer in verskeie middelafhanklikheidsbehandelingsentrums regoor Suid-Afrika, met cannabis as die primêre middel van misbruik (SACENDU 2004).

Hierdie studie oor cannabisgebruik en/of -misbruik in Afrikanerskisofreniepasiënte beklemtoon die belang van dié komorbiditeit in die behandeling van pasiënte met skisofrenie. Substanskomorbiditeit in die pasiëntpopulasie strek egter verder as cannabisgebruik. Substanskomorbiditeit sluit in die gebruik en/of misbruik van sigarette, alkohol, onwettige substansie, niemedisinale gebruik van cannabis, en probleme met polisubstansmisbruik. Soos die bevindings oor die genetika van skisofrenie ontvou, is daar aanduidings van oorvleueling vir die genetiese vatbaarheid vir psigose en substansafhanklikheid – en meer spesifiek vir rook. Die komorbiditeit van nikotienafhanklikheid en skisofrenie word in Hoofstuk 7 uitgelig. Vroeëre sienings oor substans- en



alkoholmisbruik as 'n poging tot selfmedikasie, het gelei tot meer komplekse verduidelikings. Hierdie verklarings betrek genetiese risiko, neurologiese bepalers van substanssmagtigings ('*cravings*') en afhanklike gedrag, asook farmakologiese modulاسie van anhedonie en ander negatiewe simptome van skisofrenie. Sommige onwettige substans blyk egter de facto die oorsaak te wees van skisofrenie. 'n Studie oor die evolusie van substans-geïnduseerde psigose dui daarop dat 47% van persone met polisubstansmisbruik later skisofrenie of bipolarê steurnis ontwikkel (Cather et al. 2018). Hierdie groep pasiënte toon onwilligheid om medikasie te neem, met 'n gevolglike swak prognose (Lynn Starr et al. 2018; Starzer, Nordentoft & Hjorthøj 2018).

## ■ 2.4. Handigheid in skisofrenie

Handigheid en breinasimmetrie word gekoppel aan neuro-ontwikkelingsteurnisse soos disleksie en skisofrenie (Brandler & Paracchini 2014). Die genetiese aard van hierdie korrelasie word nie verstaan nie. Wêreldwyd is meer as 85% van individue regshandig (Corballis 1991; Marchant & McGrew 1998). Om regshandig te wees impliseer dominansie van die linkerhemisfeer van die brein vir fyn motoriese kontrole. Handigheid korreleer met breinhemisfeerasimmetrie (Geschwind et al. 2002). Daar is 'n swak korrelasie tussen taallateralisasie en handigheid. Altesaam 96% van sterk regshandiges, in vergelyking met slegs 73% van sterk linkshandiges, toon linkerbreinhemisfeer-dominansie vir taal (Knecht et al. 2000). Die klassieke model van taalsentra in die Broca- en Wernicke-areas van die linkerhemisfeer is te simplisties. Taalprosessering betrek 'n komplekse netwerk van gebiede wat dwarsdeur die brein versprei is (Fisher & Marais 2006). Daar is toenemende bewyse van neurobeeldingstudies dat atipiese of swak serebrale lateralisasie geassosieer is met neuro-ontwikkelingsteurnisse, soos spesifieke taalinkortings en disleksie (Bishop 2013). Die vraag ontstaan of swak serebrale lateraliteit die steurnis veroorsaak, of omgekeerd. 'n Derde moontlikheid is dat genetiese invloede beide swak lateraliteit en die neuro-ontwikkelingsteurnis onderlê (pleiotropie) (Bishop 2013).

Linkshandigheid word gekoppel aan verskeie steurnisse. Dit kan toegeskryf word aan die feit dat handvoorkeur maklik is om te meet, en maklik afgetik kan word op 'n vraelys as links- of regshandig. Sulke veranderlikes word dikwels ingesluit in kliniese en epidemiologiese studies. Resultate word gewoonlik slegs gepubliseer as die uitslag beduidend is. Baie assosiasies tussen handigheid en steurnisse of kenmerke kom voor vanweë publikasievooroordele. Klein studies toon soms 'n assosiasie wat nie in groot opvolgstudies of meta-analises herhaal word nie. Hierdie publikasievooroordeel staan bekend as die lêerlaaiprobleem (*'file drawer problem'*) (Rosenthal 1979). In 1990 is daar 'n sistematiese oorsig gedoen oor die verband tussen handigheid en ontwikkelingsteurnisse. Daar is geen bewyse gevind vir 'n assosiasie tussen linkshandigheid en ontwikkelingsteurnisse nie (Bishop 1990). Die meta-analise van 3175 persone met skisofrenie toon 'n verhoogde voorkoms van linkshandigheid (Dragovic & Hammond 2005). Daar is egter ook gemengde resultate in hierdie verband gepubliseer (Deep-Soboslay et al. 2010).

'n Kwantitatiewe oorsig van bewyse ten opsigte van handigheid en skisofrenie toon aan dat daar wel 'n skakel is tussen linkshandigheid en skisofrenie (Dragovic & Hammond 2005). Koppelingstudies dui op gebiede op chromosoom 2p wat genetiese faktore dra wat verband hou met skisofrenie (DeLisi et al. 2002; Lewis et al. 2003). Soortgelyke studies het chromosoom 2p verbind met handigheid (Francks et al. 2002, 2003a). In 'n studie wat ook Afrikaner-skisofreniepasiënte ingesluit het, is vier kandidaatgene geïdentifiseer in die oorvleuelende gebied en is algemene enkelnukleotied-polimorfismes genoteer. Daar is in 'n stel van 222 dislektiese sibbe 'n haplotipe, stroomop van leusienryk-herhaaltransmembraan-neuronaal-1 (LRHTML1) geïdentifiseer wat geassosieer word met relatiewe handvaardighede wanneer dit van die vader oorgeërf word (Francks et al. 2007). Hierdie bevindings is nie herhaal in onafhanklike groepe wat nie disleksie gehad het nie. Dieselfde haplotipe word geassosieer met skisofrenie wanneer dit van die vader oorgeërf word (Ludwig et al. 2009). LRHTML1 word in

Hoofstuk 3 breedvoeriger bespreek as 'n kandidaatgeen vir skisofrenie op chromosoom 2.

Die LRHTM1-bevindings suggereer dat skisofrenie en linkshandigheid moontlik oorvleuelende genetiese vatbaarheidsfaktore kan besit. Dit is moontlik dat dieselfde variante wat die risiko vir skisofrenie moduleer, ook met handigheid verband hou. Hierdie hipotese is egter nie ondersteun deur die resultate van 'n studie waarin 444 gesonde individue ondersoek is nie. Daar is bevind dat daar geen assosiasie is tussen handigheid of voetdominansie en skisofrenie nie (Ocklenburg et al. 2013). Dit is belangrik om in gedagte te hou dat die vatbaarheidsvariante vir skisofrenie slegs 'n klein effek het op die ontwikkeling van skisofrenie, en selfs 'n kleiner effek op die moontlikheid van linkshandigheid. Dit is onwaarskynlik dat enige enkele variant sterk genoeg geassosieer sal wees met handigheid om waargeneem te word in kleiner groepe wat ondersoek word (Brandler & Paracchini 2014).

In 2014 is 'n studie gepubliseer wat die hipotese getoets het dat Afrikanerpasiënte met skisofrenie of SAS meer nieregshandig is (gemengde handigheid of linkshandigheid) as hulle eersterangse familieledes en twee kontrolegroepe (Mataboge et al. 2014). Die bevindings van dié studie kan beter verstaan word teen die agtergrond van die studie-ontwerp. Twee deursneestudies wat twee aparte Afrikaner-kontrolegroepe betrek het, is gebruik. Handigheid van Afrikanerpasiënte met skisofrenie of SAS is vergelyk met dié van hulle nie-aangetaste eersterangse familieledes en die twee kontrolegroepe. Die eerste kontrolegroep het bestaan uit mediese studente van Afrikaneroorsprong by die Universiteit van Pretoria (UP), terwyl die tweede kontrolegroep bestaan het uit 500 Afrikanerdeelnemers vanuit die algemene bevolking wat gewerf is by verskeie skole, kerke en tehuise vir bejaardes in Pretoria (Mataboge et al. 2014). Die insluiting van twee aparte kontrolegroepe was die gevolg van die onverwagse bevinding van beduidende nieregshandigheid onder die kontrolegroep mediese studente. Dit het 'n ernstige beperking geplaas op die interpretasie van die studieresultate. Om die beperking te oorkom, is 'n tweede, groter kontrolegroep gewerf,

wat bestaan het uit Afrikanerdeelnemers van verskeie opvoedings- en ekonomiese agtergronde.

Die bepaling van handigheid gaan nie net oor die hand waarmee 'n persoon skryf nie. Handigheid is nagegaan met behulp van die Edinburgh Handedness Inventory (EHI). Dit is 'n skaal wat gebruik word om die dominansie van 'n persoon se regter- of linkerhand in alledaagse aktiwiteite te bepaal. Elke deelnemer word gevra om te beskryf hoe hy of sy elk van tien aktiwiteite sal uitvoer. Die tien aktiwiteite sluit in: skryf, teken, gooi, gebruik van 'n skêr, gebruik van 'n tandeborsel, gebruik van 'n mes (sonder 'n vurk), gebruik van 'n lepel, gebruik van 'n besem (boonste hand), trek van 'n vuurhoutjie, en oopmaak van 'n boks se deksel (Oldfield 1971). 'n Lateraliteitkwosient wat 'n J-vormige distrubisie toon, word bepaal uit die antwoorde. Met ander woorde, die meeste mense gebruik hulle regterhand vir die meeste van die take. 'n Kleinere minderheid gebruik hulle linkerhand vir die meeste take, terwyl daar 'n gelyke verspreiding is van 'n klein aantal individue wat tussenin lê. Deelnemers word gevolglik tipies geklassifiseer in terme van rigting van handigheid (linkshandig, gemeng of regshandig), of in terme van die graad van handigheid (deur óf konstant een hand te verkies óf nie konstant nie). Aangesien daar geen standaard-afsnypunte is vir hierdie bepalings nie, kan dit lei tot post hoc-klassifikasies. Simulasies toon dat, deur variasie van die kriteria wat gebruik word vir die klassifikasie van handigheid as links- of regshandig, die kans om 'n beduidende resultaat te verkry in sekere omstandighede so hoog soos 40% is (Bishop 1990). Alhoewel die meeste mense een hand bo 'n ander verkies, is handigheid eerder 'n kwessie van 'n graad van voorkeur as van absolute tipes (Brandler & Paracchini 2014). Die uitkoms van die studie deur Mataboge et al. (2014) toon dat Afrikanerpasiënte met skisofrenie en/of SAS as 'n geheel minder nieregshandigheid toon as die studentekontrolegroep. Daar was geen beduidende verskille in handigheid tussen die pasiëntgroep en hulle nie-aangetaste familie of die tweede kontrolegroep as die EHI afsnypunt van  $\pm$  -60 gebruik word nie. In die literatuur toon die meeste studies

wat handigheid ondersoek het dat daar in skisofreniepasiënte 'n groter geneigdheid tot linkshandigheid is as in kontrolegroepe (Dragovic & Hammond 2005; Halpern, Haviland & Killian 1998; Preti, Sardu & Piga 2007; Sommer et al. 2001).

Die Afrikaner-skisofreniestudie het nie ooreengestem met die groot aantal vorige studies wat 'n linkssydige skuif in handigheidsverspreiding by pasiënte met skisofrenie in vergelyking met kontroles gevind het nie. Die bevinding dat die mediese studente-kontrolegroep meer nieregshandig was as die ander twee groepe was 'n interessante, maar ook 'n onverwagse bevinding. Daar is moontlike verklarings vir hierdie bevinding. Mediese studente wat geselekteer word vir die MBChB kursus, is akademiese toppresterders op skool, waar kreatiewe denke van groot belang is. 'n Vorige studie het 'n voorkeur vir linkshandigheid getoon by persone wat die hoogste tellings kry in die subtoets vir verbale redenasie van die Medical College Admission Test (MCAT-tests) wat voornemende mediese studente in die VSA, Kanada en Australië aflê. Daar was 'n disproporsionele hoë persentasie linkshandiges wat toelating gekry het tot die mediese program (Halpern et al. 1998). Hierdie resultate is egter gemodifiseer deur die bevinding dat 'n hoër persentasie regshandiges bevind is as die groep met die hoogste tellings in die skryfafdeling. Hierdie resultate dui daarop dat daar vir die mees intellektueel begaafde individue verskillende patrone van serebrale organisasie is wat optimaal is vir verskillende tipes kognitiewe take. Begrip van hoe geslag en lateralisasievoorkeur dui op brein- en ander neuronale prosesse is nog onvolledig.

Soos die bewyse saamgevoeg word, blyk daar aanduidings dat strukturele en organisatoriese verskille in die breine van mans en vrouens, en regs- en linkshandiges, sistematies verband hou met verskillende patrone van kognitiewe vermoëns. Die grootste verskille kom voor in die ekstreme gebiede van intelligensie, naamlik die intellektueel ingekorte en begaafde dele van die intelligensiekontinuum (Halpern et al. 1998). In 'n meta-analitiese oorsig van lateralisasie van kreatiwiteit bevestig resultate die bevinding van regterhemisfeer-breinsuperioriteit

in kreatiewe denke. Die regterhemisfeer- spesialisasie het nou verband gehou met verskillende denkprosesse nodig in die konteks van kreatiewe probleemoplossing. Dit word benodig vir 'n globale denkstyl (Mihov, Denzler & Foster 2010). Hierdie resultate dui sterk daarop dat die regterhemisfeer betrokke is by die proses van abstrakte denke.

Die Afrikanerstudie van handigheid onder skisofreniepasiënte het ook bevind dat daar 'n beduidende assosiasie is tussen vroulike geslag en nieregshandigheid in die pasiëntgroep, maar geen geslagsverskille is gevind in die familie- en studentekontrolegroepe nie. Hierdie bevindings is in kontras met studies wat 'n assosiasie gevind het tussen nieregshandigheid en manlike geslag (Buijsrogge et al. 2002; Manoach 1994; Schiffman et al. 2005).

Die genetiese verband tussen handigheid en neuro-ontwikkelingsteurnisse kan soos volg saamgevat word: Die genetiese aard van die korrelasie tussen handigheid, breinasimmetrie en skisofrenie word nog nie verstaan nie. Navorsingsbewyse toon dat handigheid ten dele bepaal word deur biologiese paaie wat links en/of regs-liggaamasimmetrie (LR-liggaamassimmetrie) gedurende ontwikkeling vaslê. Silia speel 'n sleutelrol in hierdie proses. Kandidaatgene vir disleksie is ook betrokke by siliaformasie. Abnormale silia lei tot abnormale LR-liggaamsasimmetrie-fenotipes en ook tot abnormale breinmidlynfenotipes, soos afwesige corpus callosum. Hierdie bevindings dui daarop dat meganismes wat LR-asimmetrie in die liggaam vasstel, herverbruik word vir breinmidlynontwikkeling, wat weer kenmerke soos handigheid en leesvermoëns beïnvloed (Brandler & Paracchini 2014).

## ■ 2.5. Kinderaanvangskisofrenie (KAS)

Die aanvang van siekte vir die meeste pasiënte met skisofrenie is laat in adolessensie of in vroeë volwasseneheid. Die nosologiese status van skisofrenie in kinders is bevraagteken totdat die studie van Kolvin (1971) skisofrenie met 'n aanvang in die kinderjare duidelik onderskei het van outismespektrumsteurnis. KAS word

sedert 1990 bestudeer deur die National Institute of Mental Health in die VSA (Gordon et al. 1994). KAS word gedefinieer as skisofrenie met 'n aanvang van siekte op die ouderdom van 12 jaar of jonger, met ander woorde voor die kind se 13de verjaardag. Hierdie studie, wat steeds voortduur in die VSA, toon dat daar duidelike en konstante kliniese en biologiese kontinuïteit is tussen KAS en volwasseaanvang-skisofrenie. Soos wat verwag kan word, het die groep kinders wat weerstand teen behandeling gebied het, ooreengekom met weerstandige, chroniese siek volwasse pasiënte met skisofrenie (Nicolson et al. 2000). KAS is 'n skaars toestand en word beskou as 'n ernstiger vorm van volwasse skisofrenie.

Nadat 12 gevalle van KAS geïdentifiseer is in die Afrikanerstudie oor die genetica van skisofrenie, is hulle kliniese beeld en ontstaan van siekte vergelyk met wat in daardie stadium bekend was oor KAS (Maydell et al. 2009). Die bestudering van ekstreme vorms van 'n fenotipe met 'n vroeë aanvang is 'n belangrike benadering tot die verstaan van siekte op alle gebiede van die mediese wetenskap (Tsuang, Stone & Faraone 2001). In verskillende mediese siektes is die kombinasie van 'n groter ernstigheidsgraad, relatiewe weerstand teen behandeling, groter oorerflikheid en vroeë aanvang van siekte duidelik beskryf (Childs & Scriver 1986).

In die 12 Afrikanerpasiënte met KAS was daar bevindings uniek tot die groep pasiënte, terwyl ander bevindings ooreengestem het met wat in daardie stadium bekend was oor KAS (Maydell et al. 2009). Dit is noemenswaardig dat die verhouding van seun tot meisie van die KAS-pasiënte 1:1 was. Voorheen is KAS by meer manlike as vroulike pasiënte geïdentifiseer (Cosenza, Bruni & Muratori 2000; McClellan & Werry 2001). In die beskrywende KAS-studie van Suid-Afrika was die aantal KAS-pasiënte baie min ( $n = 12$ ). Dit was gevolglik nie moontlik om betekenisvolle gevolgtrekkings te maak nie. Die meisies het ernstiger simptomatologie, 'n vroeër aanvang van siekte, hoër insidensie van die simptome van aandaggebrek-hiperaktiwiteitsteurnis (AGHS-), meer aggressie en meer skoolvorderingsprobleme getoon as die seuns. Die feit dat puberteit vroeër begin by meisies as by seuns

kan moontlik 'n bykomende verklaring bied vir die vroeër aanvang van psigose onder vroulike pasiënte. Die aanvang van psigose was geleidelik, wat inpas by bevindings van ander studies in hierdie verband (McClellan & Werry 2001).

In hierdie kinders was die behandeling van AGHS altyd onsuksesvol. 'n Derde van die pasiënte het AGHS gehad, wat ooreenstem met bevindings van ander studies in hierdie verband (Cosenza et al. 2000).

Die insidensie van intellektuele inkorting, insluitend grenslyn-intellektuele inkorting, was 33%, wat ooreenstem met die insidensie wat deur ander KAS-studies gerapporteer is (McClellan & Werry 2001).

Waar die aanwesigheid van 'n familiegeskiedenis van psigotiese siekte tussen KAS-pasiënte en volwasse Afrikaner-skisofreniepasiënte vergelyk is, was die voorkoms hoër onder KAS-pasiënte. Dit suggereer 'n groter genetiese predisposisie tot skisofrenie onder KAS-pasiënte as by die volwasse groep.

Die voorkoms van VANG in die volwasse Afrikaner-skisofreniepasiënte was 69%, terwyl 100% van die KAS-groep dié gedrag getoon het (Sobin et al. 2003). Hierdie aspek word volledig bespreek in Hoofstuk 7.

Die selfdoodpogingsyfer onder die kinders was 17% in vergelyking met 28% onder volwasse Afrikaner-skisofreniepasiënte (Karayiorgou et al. 2004).

Geen van die pasiënte met KAS het kannabis gebruik nie, terwyl 35% van volwasse Afrikaner-skisofreniepasiënte dit wel gebruik het (Roos et al. 2006).

Die patroon van waanidees en hallusinasies in die KAS-groep was soortgelyk as by volwasse skisofreniepasiënte. Uit 'n groep van 260 volwasse skisofreniepasiënte, het 97% waanidees beleef, in vergelyking met 92% van die kinders. Daar was 79% volwassenes wat gehoorhallusinasies beleef het, in vergelyking met 83% van die kinders. Die lae syfer van verwydering uit die skool, sosiale probleme en behandelingsweerstand, soos gevind onder die



multidimensionele inkortingpasiënte (MDI-pasiënte), stem ooreen met vorige bevindings wat daarop dui dat psigotiese simptome in MDI-pasiënte mettertyd verbeter en dat neuroleptiese medikasie nie nodig is nie (Asarnow, Tompson & McGrath 2004).

Tweedegenerasie-antipsigotika is meer algemeen voorgeskryf vir KAS-pasiënte as tipiese antipsigotika. Daar was konsensus dat by KAS en adolessentaanvang-skisofrenie die tweedegenerasie-antipsigotika suksesvoller is vir die behandeling van simptome (Cosenza et al. 2000; McClellan & Werry 2001). Risperidone is meer algemeen voorgeskryf as klosapien. Alhoewel die kinderpasiënte meer behandelingsweerstandig is, is die gebruik van klosapien problematies by kinders weens die profiel van die nuwe-effekte.

Samevattend kan opgemerk word dat die Afrikaner-KAS-pasiënte goed vergelyk het met ander groepe KAS-pasiënte wat in die literatuur beskryf is. Die resultate het inligting van vorige studies bevestig en ook nuwe inligting gegee. Dit was verder moontlik om volwasse Afrikaner-skisofreniepasiënte te vergelyk met die kindergroep Afrikaner-skisofreniepasiënte. Die resultate dui op tendense en kan toekomstige navorsing insieer, soos om bipolêre steurnis, AGHS en outismespektrumsteurnis met skisofrenie te vergelyk.

KAS en VANG word in Hoofstuk 7 bespreek.

# Spesifieke chromosoomgebiede en/of kandidaatgene geïdentifiseer by skisofrenie

## ■ 3.1. Inleiding

In Hoofstuk 1 is kandidaatgene wat betrekking het op chromosoom 22q11.2 bespreek. Hier sal chromosoomgebiede en kandidaatgene nagegaan word wat op ander chromosome in Afrikaner-skisofreniepasiënte geïdentifiseer is. Dit word chronologies aangebied, in die volgorde waarin die verskillende studies gepubliseer is. Eerstens word enkel-ouerlike disomie (EOD) en koppeling aan chromosoom 1 gerapporteer, daarna volg besprekings van die LRHTM1-geen op chromosoom 2, SETD1A by chromosoom 16, FAN1 by 15q13.3, en MYO16 by 13q32-34.

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, 'Spesifieke chromosoomgebiede en/of kandidaatgene geïdentifiseer by skisofrenie', in *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. 53–70, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.03>

## ■ 3.2. EOD en koppeling op chromosoom 1 in Afrikaners met skisofrenie

In 2004 rapporteer navorsers oor resultate van die inisiële genetiese koppelingstudies van skisofrenie in Afrikaners (Abecasis et al. 2004). Hierdie resultate moet beskou word teen die agtergrond van die genetiese navorsingslandskap in daardie stadium. Teen 2004 is daar reeds verskeie soektogte vir vatbaarheidslokusse in skisofrenie gedoen. Genoomwye koppelingskanderings het daarop gedui dat vatbaarheidlokusse moontlik teenwoordig kan wees op verskeie chromosome (Brzustowicz et al. 2000; Faraone et al. 1998; Gurling et al. 2001; Hovatta et al. 1999; Moises et al. 1995).

Vir die meeste gebiede geïmpliseer in hierdie studies, is positiewe en negatiewe bevindings in opvolgstudies gerapporteer. Die uiteenlopende resultate is verklaar deur verskeie faktore, soos lokusheterogenisiteit, verskille in diagnostiese en evalueringsprosedures, analitiese metodes en die ondersoekgroep se konfigurasie en grootte. Etniese heterogenisiteit is ook beskou as 'n bydraende faktor, aangesien die inisiële genoomstudies hoofsaaklik gedoen is in die geneties diverse populasies van Europa en die VSA (Abecasis et al. 2004). Daar is geredeneer dat die gebruik van geneties geïsoleerde populasies van dié probleme sou oplos. Dit is moontlik dat daar in hierdie populasies minder vatbaarheidslokusse en allele sou wees (De la Chapelle & Wright 1998; Ober & Cox 1998). In daardie stadium het genetiese studies van skisofrenie reeds van sulke geïsoleerde populasies gebruik gemaak. Daar was onder meer studies van 'n Finse populasie (Lindholm et al. 2001) en 'n populasie van Kosrae (Wijsman et al. 2003).

Die ander voordele wat 'n stigterspopulasie sou insluit, is minder omgewingsheterogenisiteit en gedetailleerde genealogiese nasporing met die herkonstruksie van multigenerasiestambome (Peltonen, Palotie & Lange 2000).

Hierdie uitgebreide stambome sou ook die bepaling van koppeling fasiliteer (Wijsman & Amos 1997). Die resultate van studies in die geïsoleerde populasies sou afhang van die demografiese kenmerke en die historiese omstandighede tydens die stigting van die betrokke populasie. Die Afrikaners is beskou as 'n ideale stigterspopulasie om die genetica van skisofrenie, wat beskou word as 'n siekte met komplekse kenmerke, te ondersoek.

In 'n studie in dieselfde jaar as wat hierdie ondersoek gedoen is, is die genealogiese geskiedenis van Afrikaners met skisofrenie beskryf (Karayiorgou et al. 2004). In die studie is die genealogie van 98 persone met skisofrenie nagespoor. Sewe-en-tagtig van die individue het afgestam van 'n enkele ouerpaar wat ongeveer 12.5 generasies tevore na Suid-Afrika geïmmigreer het. Daar is geredeneer dat aangetaste individue in dié populasie 'n klein aantal siekte-allele sou deel. Koppeling- en assosiasieskanderings in so 'n populasie het groot verwagtinge ingehou. In die artikel van Abecasis et al. (2004) rapporteer die navorsers oor die resultate van die inisiële skandering vir koppeling in die Afrikanerpopulasie.

Die Afrikanerfamilies wat ingesluit is in die studie was afkomstig van Tshwane, Limpopo, Mpumalanga, asook die groter Kaaparea. Deur gebruik te maak van parametrisiese en non-parametrisiese koppelingsanalises, is bewys gelewer van 'n klein aantal siektelokusse op chromosome 1, 9 en 13. Hierdie resultate het ooreengestem met die aanname dat gene met 'n substansiële effek vir skisofrenie wel in die Afrikanerpopulasie bestaan (Abecasis et al. 2004).

Die bevindings op chromosome 9 en 13 het genoomwyd nie beduidende vlakke bereik nie. Dit het egter suggestiewe oorvleueling met ander studies getoon. Daar was sterk bewys van 'n nuwe lokus op chromosoom 1.

'n Interessante bevinding was die identifisering van een pasiënt met 'n EOD vir vaderlike chromosoom 1. EOD is vir die eerste keer deur Engel in 1980 beskryf. Dit is 'n raar toestand waar 'n diploïede

individue twee kopieë van 'n spesifieke chromosoom oorerf van een ouer en geen kopie van die ander ouer nie. EOD kan lei tot rare resessiewe steurnisse of tot ontwikkelingsteurnisse weens aberrante inprentingseffekte (Ledbetter & Engel 1995). Dit kan ook geen klaarblyklike fenotipiese effek hê nie. In 2004 was daar baie min gevalle van chromosomiese EOD gerapporteer.

Gevalle van EOD 1 is geassosieer met retinale distrofie (Thompson et al. 2002), kongenitale onsensitiwiteit vir pyn met anhidrose (Miura et al. 2000), epidermolise bullosa (Takizawa et al. 2000), en piknodisostose (Gelb et al. 1998).

Die beskrywing van individue met EOD 1 dui daarop dat hulle normaal ontwikkel het. Dit suggereer dat chromosoom 1 nie belangrike ingeprente materne ontwikkelingsgene dra nie.

Meer subtiele effekte ten opsigte van breinfunksie en gedrag kan egter nie uitgeskakel word nie. Die skisofreniepasiënte met EOD 1 het ook normale ontwikkeling getoon. Sover die outeurs kon vasstel, was dit die eerste keer dat EOD vir enige chromosoom in skisofrenie beskryf is (Abecasis et al. 2004). Dit was die tweede keer dat EOD opgespoor is gedurende 'n genoomwye koppelingstudie. Die ander geval van EOD is opgespoor deur Field et al. (1998).

Na aanleiding van die sterk ooreenkoms tussen koppeling en EOD op chromosoom 1, sowel as die vooraf beskrewe genealogiese bevindings, is daar gespekuleer dat die individu moontlik homosigoties vir 'n chromosoom 1- skisofrenievatbaarheidsgeen kan wees. Daar sou gepoog word om 'n risiko-haplotipe op chromosoom 1 te identifiseer en te verfyn. Verdere genotipering van die individu met EOD 1 sou dit miskien moontlik maak om gebiede om sy haplotipe te identifiseer wat met ander individue met skisofrenie gedeel word. Die uitkoms van hierdie ondersoek word later beskryf.

Die opsomming van die studie en verdere beplanning vir die navorsing in daardie stadium is soos volg: Daar is bewyse vir skisofrenielokusse op chromosome 1, 9 en 13. Genealogiese bewyse toon dat aangetaste individue in die

ondersoekgroep 'n relatief onlangse voorouer deel en gevolglik ook heel moontlik skisofrenie-vatbaarheidsgene. Indien enige skisofrenievatbaarheidsallele oorgeërf is deur die afstammeling, sou dit omring word deur 'n relatief groot haplotipe. Dit sou 'n fyn karteringspoging vergemaklik. Dit is ook moontlik dat ander afstammelinglyne van belang kon wees en dat die identifisering van vatbaarheidsallele ekstensiewe fyn kartering, met honderde merkers, sou vereis. Verdere studies sou poog om 'n gedeelde ekstensiewe haplotipe te identifiseer deur gebruik te maak van 'n 1 cM-2cM- mikrosatellietkaart by die geïdentifiseerde lokusse en op 'n genoomwye vlak (Rodriguez-Murillo et al. 2014).

### ■ 3.3. LRHTM1-geen en skisofrenie

Die LRHTM1-geen (leusienryke herhalende transmembraan-neuronaal 1) is op chromosoom 2. 'n Studie deur Francks et al. (2007) het na bewering die eerste potensiële geen geïdentifiseer wat menslike handigheid beïnvloed. Dit is die LRHTM1-geen. Dit is geïdentifiseer in 'n groep sibbe met disleksie. In dieselfde studie het die navorsers gevind dat die haplotipe wat die LRHTM1-geen impliseer, in oormaat vaderlik oorgedra word na pasiënte met skisofrenie of SAS (Francks et al. 2007). Hierdie bevindings dui op 'n moontlike assosiasie tussen die LRHTM1-geen, skisofrenie en/of SAS en handigheid. Hierdie genetiese studie, wat gedoen is op 1002 aangetaste families van Europese herkoms, het onder andere Afrikaner-skisofreniepasiënte ingesluit.

Die LRHTM's is 'n vierlidgeenfamilie wat die eerste keer in 2003 beskryf is. LRHTM1 is een van die lede van hierdie geenfamilie van tipe 1-transmembraanproteïene wat leusienryke herhaalgebiede (LRH-gebiede) bevat. Hierdie gebiede is algemeen betrokke by proteïen-proteïeninteraksies (PPI's). LRH'e is teenwoordig in die Slits- en Nogo-reseptore, wat betrokke is by aksionale padvindings (Fournier et al. 2002; Lauren et al. 2003).

Elke LRHTM-lid het 'n spesifieke dinamies geregleerde breinuitdrukking-verspreiding (Lauren et al. 2003). Deur gebruik te maak van verskeie geenfunksionele benaderings, is bevind dat

LRHTM1 waarskynlik 'n rol speel gedurende die ontwikkeling van spesifieke voorbreinstrukture deur neuronale differensiasie en konnektiwiteit te beïnvloed (Francks et al. 2007, soos aangehaal in Roos 2008). Dit speel ook 'n moontlike rol by intrasellulêre verkeer in aksone. Dit maak LRHTM1 'n ideale kandidaatgeen vir betrokkenheid by subtiele ontwikkelingsabnormaliteite in die sentrale senuweestelsel. Dit is interessant dat LRHTM3 beskryf word as 'n vatbaarheidsfaktor vir laataanvang-Alzheimer se siekte (Majercak et al. 2006).

Crow het voorheen voorgestel dat handigheid, breinasimmetrie en skisofrenie 'n genetiese verwantskap deel (Berlim et al. 2003). Tot en met 2007 is daar egter nie genetiese bevindings in hierdie verband gemaak nie. Francks et al. (2003b) het 'n sterk vaderlik spesifieke assosiasie met relatiewe handvaardigheid gevind tussen die geen LRHTM1 en 'n gebied 80Kb stroomop van hierdie geen. Dié gebied is gelokaliseer binne die intron van CTNNA2. Die navorsers toon aan dat LRHTM1 afgereguleer word op die moederlik oorgeërfde chromosoom, en gevolglik 'n nuut geïdentifiseerde ingeprente lokus op die menslike genoom vorm. Die inprenting van LRHTM1 in die menselike ras dui op 'n interessante evolusionêre scenario, waar die ouerlike geslag teenstrydige belang het in verhouding tot die uitkoms van die gelateraliseerde breinontwikkeling van hul afstammeling. Hierdie lateralisasie onderlê die grootste deel van menslike kognisie en gedrag. Verdere studie van neurale sisteme en gedrag wat deur LRHTM1 beïnvloed word, is nodig om te verstaan wat die selektiewe kragte is wat LRHTM1 dryf om ingeprent te word (Francks et al. 2007). Die meganisme wat die ingeprente uitdrukking van LRHTM1 onderlê, bly onbekend. Alleelspesifieke histoonmodifikasie kom al hoe meer na vore as belangrike bepalers van ingeprente geenuitdrukking (Peters & Schubeler 2005).

In die bespreking van SETD1A as kandidaatvatbaarheidsgeen vir skisofrenie word ook verwys na histoonmodifikasie.

LRHTM1 is die eerste genetiese invloed op menslike handigheid wat geïdentifiseer is. Handigheid, breinasimmetrie

en skisofrenie is etiologies gekompliseerde kenmerke met verskeie genetiese en omgewingsinvloede wat die uitdrukking beïnvloed. Dis is moontlik dat LRHTM1 gedragslateralisasie sterker beïnvloed in geselekteerde populasies met psigiatriese neuro-ontwikkelingsdisfunksie as in die algemene bevolking. Dit is LRHTM1 wat 'n effek het op handigheid in sibbe met disleksie, maar nie in normale tweelingsibgroepe nie. Dit sou daarop dui dat daar 'n interaktiewe, niesamevoegende effek van LRHTM1 is, wat tesame met ander genetiese en/of omgewingseffekte 'n persoon predisponeer tot neuropsigiatriese disfunksie. Dit veronderstel dus dat die effek van LRHTM1 afhang van ander risikofaktore om ten volle te manifesteer (Francks et al. 2007).

Navorsingsdata dui daarop dat 'n sub tipe van skisofrenie, wat verband hou met die wanregulasie van menslike LRHTM1, 'n oorsprong kan hê in fetale neuro-ontwikkeling (Francks et al. 2007). Na aanleiding van die meta-analise van 20 genoomwye koppelingskanderings (Lewis et al. 2003), wil dit voorkom asof LRHTM1 die sterkste assosiasie met skisofrenie in die genoom het. Dit is moontlik dat LRHTM1-disfunksie 'n major algemene sub tipe skisofrenie veroorsaak. Verdere studies wat die LRHTM1-lokus betrek, sal nodig wees om dit te bevestig.

Buiten skisofrenie, toon ander neuro-ontwikkelingsteurnisse, insluitend bipolêre steurnis, outismesprektrumsteurnis en taalinkorting, 'n assosiasie met linkshandigheid en/of abnormale asimmetriese breinstruktuurfunksie (De Fossé et al. 2004; DeLisi et al. 1997; Hugdahl & Davidson 2003; Shenton et al. 2001). LRHTM1 is gevolglik ook 'n kandidaatgeen vir betrokkenheid by ander fenotipes.

Vorige studies wat handigheid in pasiënte met skisofrenie ondersoek het, het 'n linkshandige skuif getoon in vergelyking met kontroles (Dragovic & Hammond 1999; Preti et al. 2007; Satz & Green 1999; Sommer et al. 2001). Die aanname is gemaak dat die skuif na linkshandigheid die gevolg was van dominante gemengde handigheid.



In 'n studie van Afrikanerpasiënte met skisofrenie en SAS, het navorsers gepoog om die hipotese te toets dat hierdie pasiënte meer geneig sou wees om nieregshandig te wees as hulle nie-aangetaste familieledede en twee aparte kontrolegroepe. Die assosiasie tussen handigheid, geslag en ouderdom van aanvang van siekte in die pasiëntgroepe is ook bepaal (Mataboge et al. 2014). Hierdie studie kon nie bewys lewer van 'n linkshandige skuif in Afrikanerpasiënte met skisofrenie en SAS nie. 'n Assosiasie tussen nieregshandigheid en vroulike geslag in pasiënte is wel vasgestel. Hierdie studie is breedvoerig bespreek in Hoofstuk 2.

Of die LRHTM1-geen die genetiese basis vir handigheid verklaar, bly steeds onseker. Crow et al. (2009) het tergende vrae gehad oor die LRHTM1-studie en handigheid. Hulle glo dat die soektog vir die regsskuiffaktor- en die serebraledominansie-geen belangrik en relevant is vir sowel skisofrenie as ander psigosies en disleksie. Hulle was egter nie oortuig van die bevindings van Francks et al. (2007) oor LRHTM1 en handigheid nie. Verder glo hulle dat die serebraledominansie-geen op die X- en Y-chromosome is. Hulle verwys na die geenpaar Protokadherien X en Protokadherien Y wat ontstaan het in die verloop van hominiedevolusie.

Francks (2009) se teenargument was dat enkelgeenteorieë nie breë ondersteuning in die psigiatriese genetikagemeenskap geniet nie. Die meeste navorsers beskou sulke modelle as onrealisties vir die verklaring van komplekse steurnisse soos skisofrenie. Dit sou ook nie genetiese epidemiologie, koppeling- en assosiasiebevindings en data oor omgewingsinvloede verklaar nie (Francks 2009).

### ■ 3.4. SETD1A as kandidaatvatbaarheidsgeen in skisofrenie

Verlies-aan-funksie-variante (VAF-variante) wat lei tot die ontwrigting van geenfunksie kan moontlik bydra tot die etiologie

van neuropsigiatriese steurnisse. Navorsers het in hierdie verband 'n sistematiese ondersoek gedoen na die rol van beide spontane en oorgeërfde VAF-variante in skisofrenie. Hulle het die eksoomsekwensiedata van 231 pasiënte en 34 kontroletrio's gebruik en twee spontane VAF-variante in die SETD1A-geen geïdentifiseer. Hierdie geen encodeer vir 'n subeenheid van histoon-metieltransferase en toon bewys van 'n meer algemene rol van chromatiese reguleerders in skisofrenie-risiko (Takata et al. 2014).

Die bewys van die genetiese argitektuur van skisofrenie en die identifisering van spesifieke risikogene en aangetaste paaie in die siekte, kan die onderliggende siektepatofisiologie verklaar.

Onlangse bevindings het dit duidelik gemaak dat raar spontane KNV'e en spontane proteïenveranderende mutasies bydra tot die risiko vir skisofrenie en ander breinsteurnisse soos outismespektrumsteurnis en intellektuele inkorting (Rauch et al. 2012). Hierdie spontane proteïenveranderende mutasies sluit in: punt-plaasvervangings, enkelnukleotied-veranderinge (ENV'e), en klein insluitings en weglatings. Spontane mutasies word oorgedra deur relatief asimptomatiese draers in aangetaste families (Karayiorgou et al. 2012; Rodriguez-Murillo, Gogos & Karayiorgou 2012). Dit dra by tot die oorerflike komponent van dié steurnis. Die relatiewe bydrae van spontane of oorgeërfde mutasies tot elke steurnis moet nog bepaal word, maar daar word verwag dat dit sal korreleer met die impak van die siekte op voortplantingsgeskiktheid en -potensiaal. Die ondersoek na spontane en oorgeërfde mutasies is belangrik in siektes met 'n gedeeltelike afname in voorplantingspotensiaal, soos wat by skisofrenie die geval is. Variante in mutasies wat lei tot VAF deur die versteuring van proteïenkoderingsgene is hoogs waarskynlik dodelik, en van groot belang in siekte-etologie (Veltman & Brunner 2012).

In 'n studie van Afrikaner-skisofreniepasiënte is 'n sistematiese ondersoek uitgevoer om die rol van beide spontane en oorgeërfde VAF-variante vas te stel. In die proses is gepoog om die rol van

geenontwrigtende gebeure in die genetiese argitektuur van skisofrenie vas te stel (Takata et al. 2014).

Hierdie studie bevestig 'n oormaat spontane VAF-variante in skisofreniepasiënte. Verder identifiseer die navorsers 'n enkele geen (SETD1A) wat twee spontane VAF-invoegings en/of -weglatings besit in twee individue met skisofrenie. SETD1A encodeer 'n katalitiese subeenheid van die histoon-metieltransferase-proteïenkompleks. Die subeenheid word genoem Set/COMPASS (Kompleksproteïen geassosieer met SETD1A) (Takata et al. 2014).

Die implikasie van SETD1A-betrokkenheid, sowel as die verryking van chromatienreguleerders, in die gene van skisofreniepasiënte aangetref as spontane skadeveroorakende variante, sou inpas by al hoe meer data wat dui op die rol van chromatienverbandhoudende gene in verskeie psigiatriese en neuro-ontwikkelingsteurnisse (Ben-David & Shifman 2013; Malhorta et al. 2011; Rowan, Wu & Crabtree 2013). Die betrokkenheid van chromatienmodifiërende paaie in skisofrenie word ook betrek by analyse-integrerende data van spontane KNV'e, spontane ENV'e, en genoomwye assosiasiestudies (GWAS) (Gilman et al. 2012).

Die identifisering van die relatief verhoogde oordrag van persoonlike en skaars oorgeërfde VAF-variante in skisofreniepasiënte se familieledede beklemtoon die belang van hierdie gebeure as mikrofaktore vir skisofrenie. Die korrelasie van mutasielading met die ernstigheidsgraad van siekte impliseer die VAF-variante in die kliniese omvang van siekte. Hierdie mutasies is versprei oor baie verskillende gene en sou derhalwe nie opgespoor kon word in vorige koppeling- en assosiasiestudies nie. Resultate van die familiegebaseerde heeleksoomsekwensie-analise stem ooreen met dié van onlangse gevallekontrolestudies waar geteikende hersekwensie van kandidaatgene gedoen is (Takata et al. 2014). Verdere studies het ook 'n oormaat van raar VAF-variante in skisofreniepasiënte gerapporteer (Hu et al. 2013; Kenny et al. 2013).

Die resultate van die Afrikanerstudie (Takata et al. 2014) en bevindings van ander studies oor spontane KNV'e en invoegings en /of weglatings (Girard et al. 2011; Kirov et al. 2012; Xu et al. 2011) beklemtoon die belang van VAF-mutasies in 'n oorsig van die genetiese etiologie van skisofrenie. Voorts verskaf VAF-gebeure verdere kollektiewe insig in die oorerflike komponent van skisofrenie, wat nie verklaar kan word deur spontane KNV'e en ENV'e nie. Ten tye van die publikasie deur Takata et al. in 2014, was SETD1A een van die eerste gene wat in skisofreniepasiënte geïdentifiseer is en wat herhaaldelik deur spontane VAF-mutasies beïnvloed is. Takata et al. (2014) het gepostuleer dat verdere studies met meer ware sporadiese gevalle van skisofrenie, asook intensiewe analise van die beskikbare datastel, wat fokus op VAF-variante, stellig kan lei tot die ontdekking van addisionele, herhaaldelik aangetaste gene in skisofrenie. Dit sal 'n sleutelstap wees in die verklaring van die neurale meganisme wat vatbaarheid vir skisofrenie onderlê en in die ontwerp van nuwe terapeutiese maatreëls (Karayiorgou et al. 2012).

In 'n redaksionele inleiding tot die *British Journal of Psychiatry* skryf Curtis (2016a) dat twee onlangse bevindings duidelik bewys dat die risiko vir skisofrenie beïnvloed word deur 'n algemene variant van C4, wat kodeer vir komplementkomponent 4, en deur 'n raar vernietigende mutasie van SETD1A, wat kodeer vir histoonmetilasie. Hierdie belangrike resultate baan die weg vir groot vooruitgang in die verstaan van die fundamentele biologiese prosesse wat tot skisofrenie lei.

Die studie van Singh et al. (2016) verteenwoordig die uitbreiding en bevestiging van vorige navorsing by Afrikaners wat wys dat persone met skisofrenie met onaangestaste ouers spontane variante van SETD1A kan hê. Hierdie afwykings van SETD1A het nie voorgekom in die ouers nie. Singh et al. se studie wys dat veranderinge in SETD1A 'n meer algemene verskynsel is as wat aanvanklik vermoed is en bevestig die aanvanklike bevindings in Afrikaners (Takata et al. 2014). SETD1A is betrokke in die metilasie van 'n lisienresidu in histoonsterte. Dit is 'n proses wat lei tot verhoogde uitdrukking van ander gene. Dit lyk of

veranderinge in SETD1A gene beïnvloed wat betrokke is by sinaptiese funksie en die GABA-ergiese sein, sowel as dopamienergiese en glutamatergiese oordrag (Dincer et al. 2015).

Mutasies in gene wat soortgelyke funksies het as SETD1A, veroorsaak ontwikkelingsteurnisse soos Weidemann-Steiner-sindroom, Kleefstra-sindroom en Kabuki-sindroom. Daar is onafhanklike bewyse dat ander gene, betrokke by histoonmodifiëring, ook die risiko vir skisofrenie beïnvloed (Curtis 2016b; The Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium 2015).

Kabuki-sindroom (KS) is 'n raar genetiese steurnis gekenmerk deur veelvuldige ontwikkelingsabnormaliteite en variërende grade van kognitiewe inkorting. Uitstaande kenmerke van dié sindroom sluit in kenmerkende gelaatstrekke, skeletale en dermatografiese abnormaliteite, intellektuele inkorting en postnatale kort statur. Hierdie kenmerke vorm die basis vir die diagnose, alhoewel individue wat Kabuki-sindroom het, verskeie ander siektes onder lede kan hê, insluitend kardiovaskulêre abnormaliteite, spysverteringabnormaliteite en immunologiese tekorte. Die groot meerderheid van gevalle ontstaan weens spontane mutasies, maar KS kan oorgeërf word deur outosomale dominansie. Gene geïdentifiseer in die siekte se manifestasies sluit in KMT2D en KTD6A, wat beide betrokke is by histoonmodifikasie. Mutasies in hierdie gene sou bydra tot 75% van persone wat klinies gediagnoseer is met KS. Behandeling sentreer rondom vertraging van simptomatologie wat uniek is aan individuele pasiënte. Vroeë diagnose is noodsaaklik om die prognose te verbeter (Bogerhausen & Wolnik 2013; Christianson & Oxford 2017).

Hierdie beskrywing klink baie soos die fenotipiese beskrywing van 22q11.2-mikroweglatingsindroom, met die uitsondering van die psigotiese manifestasies wat by ongeveer een derde van pasiënte met laasgenoemde sindroom manifesteer.

By Kleefstra-sindroom word klinici bewus gemaak van 'n regressiewe gedragsfenotipe wat kan ontwikkel tydens adolessensie of op volwasse ouderdom. Die neurologiese substraat van die gedragsfenotipe is nie bekend nie en word beskou as 'n onverklaarbare neuro-psigiatryse fenomeen (Willemsen et al. 2011).

Kleefstra-sindroom word gekenmerk deur die kernfenotipe van ontwikkelingsvertraging en/of intellektuele inkorting (kinderjare), hipotonie en spesifieke gelaatstrekke. Addisionele kenmerke sluit in kongenitale hart- en urogenitale defekte, epilepsie, gedrags- en psigiatryse steurnisse en oorgewig.

Die sindroom kan veroorsaak word deur die mikroweglating in die chromosomale gebied 9q43.3 of deur 'n mutasie in die eukromatiese histoonmetieltransferase 1-geen (EHMT1-geen). Die beskrywing van Kleefstra-sindroom toon sekere ooreenkomste met 22q11-weglatingssindroom, soos beskryf in Hoofstuk 1.

As daar gekyk word na die omvang van SETD1A-variasies en die fenotipiese uitdrukking daarvan, word die vraag gevra of die toets vir SETD1A-variante, tesame met toetse vir KNV'e, nie deel behoort te vorm van die roetinehantering van skisofrenie nie (Curtis 2016a; Rees et al. 2014).

### ■ 3.5. FAN1 by 15q13.3 as vatbaarheidsgeen vir skisofrenie en outismespektrumsteurnis

Met die vooruitgang in volgendegenerasie-sekwensietegniese het dit moontlik geword om die bydraes van raar variante breedvoerig te ondersoek. Deur gebruik te maak van 'n familiegebaseerde groepposporingsbenadering, is navorsing gedoen by 15q13.3 (Ionita-Laza et al. 2014). Heeleksom-sekwensiedata, tesame met 'n nuwe statistiese metode, is gebruik om gene aangetas deur spontane KNV'e binne genomiese gebiede te identifiseer. Die nuwe statistiese metode maak dit

moontlik om groepe raar siektegeassosieerde variante op te spoor. Daar word aanvaar dat verskeie raar spontane en oorgeërfde genetiese variasies bydra tot die genetiese komponent van skisofrenie, wat gekenmerk word deur hoë lokus- en alleliese heterogenisiteit (Girard et al. 2011; Xu et al. 2008, 2012). Daar is 'n sistematiese ondersoek gedoen na skisofrenievatbaarheidsgene binne 49 genomiese gebiede, wat voorheen geïmpliseer is deur spontane KNV'e (Ionita-Laza et al. 2014). Die families wat ondersoek is, het bestaan uit trio's (skisofreniepasiënt en ouers) van Europese herkoms. Dit het 'n Afrikanerpopulasie (meestal van Nederlandse herkoms) ingesluit. As 'n kontrolegroep is 860 nieverwante individue van Europese herkoms betrek, waarvan 488 met outismespektrumsteurnis gediagnoseer is. Die sekwensiebepaling en -prosessering van beide groepe het in dieselfde omstandighede en in dieselfde laboratorium plaasgevind. In hierdie ondersoek is 'n nuwe geen ontdek op chromosoom 15q13.3 wat raar risikovariante bevat vir beide skisofrenie en outismespektrumsteurnis. Die nuwe geen is FAN1 (Fanconi-geassosieerde nuklease 1). FAN1 encodeer vir 'n DNS-herstellende ensiem. Dit sou abnormaliteite in DNS-herstel as 'n genetiese komponent van skisofrenie en outismespektrumsteurnis impliseer (Ionita-Laza et al. 2014; Kratz et al. 2010; McKay et al. 2010).

Drie verdere aspekte van die studie van Ionita-Laza et al. (2014) moet uitgelig word:

1. 'n meer uitvoerige beskouing van die psigiatriese diagnose van vier pasiënte wat die beskadigende FAN1-variant gehuisves het
2. hoe die outeurs die resultate van die studie geïnterpreteer het
3. wat bekend is oor die uitdrukking van FAN1.

Daar was vier pasiënte met een herhalende beskadigende variant wat in die 20-kb-venster van ondersoek geval het. Wat opmerklik was, is dat drie van hierdie pasiënte komorbiede depressie gerapporteer het. Dié depressie het aan die diagnostiese kriteria

vir distimie, major depressiesteurtnis of 'n ernstige depressiewe episode voldoen. Die vierde pasiënt is gediagnoseer met SAS van die bipolêre tipe. Dié persoon het ook duidelike kenmerke van depressie tydens psigotiese episodes gehad. Die voorkoms van komorbiede depressie in die gekombineerde ondersoekgroep was 18%. Van die nege draers van die skadelike variante in die 20-kb-venster het vier van die vyf pasiënte met 'n diagnose van skisofrenie 'n vorm van komorbiede depressie gehad. Die ander vier pasiënte het 'n SAS-diagnose gehad waar daar 'n sterk komponent van depressie teenwoordig was. Dit dui daarop dat die mutasies in die FAN1-geen geassosieer word met 'n skisofrenie-fenotipe wat gekenmerk word deur prominente depressiesimptome. GWAS-resultate het nie bewys gelewer van 'n beduidende assosiasie tussen algemene FAN1-variante en skisofrenie nie. Veelvuldige grenslynbeduidende assosiasies bestaan tussen FAN1, ENP'e, major depressiewe steurnis, en respons op antidepressantmedikasie (Ionita-Laza et al. 2014).

Daar is 'n aantal KNV'e, insluitend 15q13.3, wat diagnostiese pleiotropie toon. Dit sou die risiko vir 'n aantal neuro-ontwikkelingsteurnisse verhoog, insluitend outismespektrumsteurnis, intellektuele inkorting en epilepsie (Malhorta & Sebat 2012; Van Bon, Mefford & De Vries 2010). Die outeurs bied twee moontlike interpretasies vir hulle bevindings. Hulle baseer hul interpretasies op die verskeidenheid van diagnoses geassosieer met 15q13.3-mikroweglating. Een moontlikheid is dat die nadelige raar variante van die FAN1-geen primêre genetiese inkortings verteenwoordig, wat gedeel word deur 'n aantal steurnisse, soos skisofrenie en outismespektrumsteurnis. As die variërende fenotipiese spektrum wat geassosieer word met die raar variante in gedagte gehou word, is dit waarskynlik dat die uitdrukking van elke psigiatriese steurnis en die tipe neuro-ontwikkelingsfenotipe, sal afhang van 'n onbekende kombinasie van genetiese (raar of algemene) en omgewingsfaktore, asook 'n moontlike kansfaktor. Die ander moontlikheid is dat nadelige raar variante in die FAN1-geen



voordoën as toevallige genetiese letsels wat sekondêre wysigerlokusse verteenwoordig. Hierdie lokusse sal die penetrasie en ernstigheidsgraad moduleer van die fenotipe, wat geassosieer word met ander primêre, siektespesifieke genetiese letsels. Verdere genetiese studies sal nodig wees om meer lig te werp op dié twee verklarings van die navorsers se bevindings (Ionita-Laza et al. 2014).

FAN1 encodeer vir DNS-herstellende nuklease, wat betrokke is by die herstel van hoogs sitotoksiese DNS. Die rol van FAN1 in hierdie komplekse proses is nog nie duidelik nie. Geenuitdrukingsprofielstudies van die prefrontale korteks van nadoodse breinmonsters afkomstig van pasiënte wat gelyk het aan skisofrenie, bipolêre steurnis en depressie, toon dat die uitdrukking van 818 gene beduidend korreleer met 'n afname in die aantal perineuronale oligodendrosiete. Verder het 600 gene beduidend gekorreleer met 'n afname in die digtheid van Calbindin-positiewe interneurone vir al die ingeslote pasiënte (Kim & Webster 2010). FAN1 was onder hierdie aangetaste gene en die enigste aangetaste geen in die 15q13.3 KNV-gebied. Dit is moontlik dat nadelige FAN1-mutasies die risiko vir psigiatriese en neuro-ontwikkelingsteurnisse verhoog deur in te meng met aspekte van vroulike neuronale ontwikkeling. FAN1 vind wye uitdrukking in verskeie breindele. Die uitdrukingsvlakke bly konstant dwarsdeur die proses van menslike breinontwikkeling. Dit is welbekend dat genoomonderhoudtekorte 'n groter impak het tydens neuronale ontwikkeling en op die embrioniese brein as op die volwasse brein (Barzilai, Biton & Shiloh 2008). Selle onderhou die DNS-skade deur hulle eie metabolisme (Regnell et al. 2012) en eksterne bronne. Dit is bekend dat FAN1-mutasies kan lei tot kariomegaliese interstisiële nefritis (Lans & Hoeimjakers 2012).

Daar is voorgestel dat blootstelling aan vlakke van omgewingstoksiene of chemoterapeutiese middels wat nierselle beskadig, moontlik verband kan hou met dié tipe nefritis. Hoe DNS-skade neuro-ontwikkeling kan beïnvloed in individue met FAN1-tekorte moet nog vasgestel word.

### ■ 3.6. MYO16 by chromosoom 13q32-34 as kandidaatgeen vir skisofrenie

'n Genoomwye 9-cM- koppelingskandering in Afrikanerfamilies het drie koppelingseine geïdentifiseer op chromosome 1, 9 en 13 (Abecasis et al. 2004). In 'n poging 'om die koppelingsgebied beter te definieer, is 'n 2-cM genoomwye koppelingskandering uitgevoer op 'n uitgebreide stel Afrikanerfamilies' (Roos 2017:6). Die resultate van hierdie genoamskandering het chromosoom 13q32-34 geïdentifiseer as die mees robuuste koppelingseine in die populasie. Die bydraes van raar KNV'e tot skisofrenie is ook in hierdie groep nagegaan. By die resolusievlakgebruik in die koppelingskandering, is geen van die koppelingseine wat opgetel is in die families veroorsaak deur die teenwoordigheid van KNV'e in die genomiese intervalle nie (Xu et al. 2009). In 'n komplekse siekte soos skisofrenie sal die genetiese struktuur van koppelingseine heel moontlik een of verskeie raar allele betrek, met 'n sterk effek op siekterisiko. Daar kan stellig ook 'n kombinasie van raar en algemene allele, in dieselfde of verskillende gene, betrokke wees (Bowden et al. 2010). Só het koppelingsanalises van ingeteelde muise getoon dat meer as een geen kan bydra tot dieselfde koppelingsein vir 'n gegewe kenmerk (Kärst et al. 2011).

Rodriguez-Murillo et al. (2014) het die bydrae van algemene variante wat gelokaliseer is in die 13q32-34-koppelingsgebied ondersoek. Die navorsers het gebruik gemaak van dig gespaseerde ENP'e vir die fyn kartering van die piekkoppelingsgebied in 'n ontdekkingsgroep van 415 families en 'n meta-analise van twee addisionele familiegroepe. In 'n tweede fase van die studie is een familiegebaseerde datastel met 237 families en onafhanklike gevallekontrole-datastelle gebruik vir die fyn kartering van algemene variante van assosiasieseine deur die gebruik van HapMap ENP'e. Hierdie navorsers se bevindings dui op moontlike variante binne MYO16 wat sou bydra tot die genetiese vatbaarheid vir skisofrenie, soos bepaal deur die 13q32-34-lokus.

Miosien 16 het onlangs verskyn in die evolusie van soogdiere en is uniek beide ten opsigte van struktuur en funksie (Thompson & Langford 2002). Vroeëre bewyse het daarop gedui dat MYO16 belangrik sou wees vir neuronale migrasie en breinontwikkeling (Patel et al. 2001). MYO16 is ook geïmpliseer in neuronale fosfoinositied 3 kinase-sein (P13K-sein) (Yokoyama et al. 2011). Dit is 'n ekstensief bestudeerde pad wat betrek word by neuronale funksie en morfogenese. Dit is ook bestudeer in skisofrenie en outismespektrumsteurnis (Waite & Eickholt 2010). MYO16 is 'n lid van die neuronale tirosiengefosforileerde aanhegting van die P13K-familie (NYAP-familie) van fosfoproteïen. Die NYAP's vind hoofsaaklik uitdrukking in ontwikkelende neurone. Inmenging met NYAP-gene in muise beïnvloed bringrootte en neurietverlenging (Yokoyama et al. 2011).

'n Studie deur Nakayama, Kikuno en Ohara (2002) rapporteer fisiese interaksie tussen die geenprodukte van MYO16 en NRXN1. NRXN1 is 'n sinaptiese neuronale aanhegtingsmolekule wat pre- en postsinaptiese neurone verbind. Dit speel 'n belangrike rol in kognitiewe prosesse (Südhof 2008, soos aangehaal in Roos 2017). Raar en herhalende weglatings wat NRXN1 beïnvloed, is gerapporteer in pasiënte met skisofrenie en neuroontwikkelingsteurnisse. MYO16 is ook geïdentifiseer as 'n kandidaatrikogeene in 'n GWAS van outismespektrumsteurnis waar suggestiewe assosiasies in twee onafhanklike groepe gerapporteer is (Wang et al. 2009). Dit was ook die bevinding van 'n GWAS van alkoholrespons (Joslyn et al. 2010) en by die staking van die rookgewoonte (Rose et al. 2010).

Hierdie resultate bevind MYO16 as 'n nuwe kandidaatgeen vir skisofrenie.

# Familiële skisofrenie

## ■ 4.1. Genealogiese nasporing

Die potensiaal om genealogiese navorsing in die Afrikanerpopulasie te doen, is deur Karayiorgou et al. (2004) nagegaan, en daar is ontdek dat akkurate genealogiese rapportering vir tot 17 generasies moontlik is. 'n Psigiatrisie verpleegkundige wat ook betrokke was by die werwing van families vir insluiting in die studie het die aanvanklike stamboominsigting versamel. Daar is verskeie vroeë gevra om meer genealogiese insigting te bekom, insluitend plek en datum van geboorte en afsterwe van elke grootouer. Die name en geboortevolgorde van al die kinders in elke generasie is ook verkry. Insigting is verskaf deur die pasiënte en/of hul ouers. In baie gevalle was dit moontlik om stamboominsigting te verkry van drie tot vier generasies, selfs tot en met oorgrootouers (Karayiorgou et al. 2004). Om die voorafgaande generasies op te spoor, is 'n sistematiese soektog geloods. Insigting is verkry van staatsargiewe, kerkargiewe, die meester van die hooggeregshof, aktekantere, die kantoor van die registrateur van geboortes, huwelike en sterftes, en van museums. Stamboom is teruggevolg tot by die vroeë 1800's. Daarna is gebruik gemaak van *Die genealogie van ou Suid-Afrikaanse families* (De Villiers & Pama 1981) om stamboom terug

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, 'Familiële skisofrenie', in *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. 71-90, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.04>

te spoor na die oorspronklike stigtervoorouer. Hierdie bron rapporteer in groot detail die geskiedenis van alle families, tot en met die oorspronklike stigterslede. Die genealogiese inligting is genoteer in die vorm van 'n familiestamboom of stamboomkaart. Hierdie inligting is dan gestoor in 'n gerekenariseerde databasis wat soektogte vergemaklik het. Daar is aan elke persoon 'n unieke numeriese, genealogiese identiteitsnommer toegeken wat verskil het van die kliniese- en DNS-identiteitsnommers. Voor die aanvang van die naspoor van 'n individu, word die databasis nagegaan (van, eerste name van beide ouers, en die jaar van geboorte) om seker te maak dat die individu nie voorheen betrek is nie (Karayiorgou et al. 2004). 'n Genealogiese benadering was moontlik in die Afrikanerpopulasie, aangesien dit oor eeue heen 'n geïsoleerde populasie was en migrasie voorheen tot 'n minimum beperk was. Ekstensiewe genealogiese inligting was beskikbaar en toeganklikheid het die opspoor van die vloei van genetiese inligting moontlik gemaak. Indien inligting oor genealogiese verwantskap beskikbaar is, kan dit die lokusheterogeniteit vir siekte verminder. Dit verbeter ook beduidend die vermoë om verhoogde alleledeling by aangestaste individue na te speur. Deur gebruik te maak van gedetailleerde argivale navorsing, was dit moontlik om die genealogiese verband terug te trek na die oorspronklike stigterslede. In 2004 was dit moontlik om 98 van die ingeslote pasiënte in die studie genealogies na te speur. Wat opvallend was, was dat 87 van die 98 pasiënte afgestam het van 'n enkele ouerpaar wat 16 generasies voor die ondersoek geleef het (Karayiorgou et al. 2004). Ten tye van die ondersoek het die grootste deel van die stamboom wat met mekaar verbind was, 8935 individue ingesluit, versprei oor 17 generasies. Van die 2000 oorspronklike setlaars, was 644 verteenwoordig in die oorhoofse stamboom. Dit maak die feit dat die oorgrote meerderheid van navorsingpasiënte teruggevoer kon word tot een setlaar en sy vrou, nog meer indrukwekkend. Daar was 1414 individue wat afgestam het uit ingetroude huwelike. Die gemiddelde koëffisiënt vir ondertrouery in die stamboom was 0.00389 (Karayiorgou et al. 2004). Onder die individue gebore uit ingetroude huwelike, neem hierdie syfer toe na 0.0246. Ondertrouery het hoofsaaklik in vroeë generasies

plaasgevind. Die genealogie is voldoende vasgestel, aangesien die ouers van die oorgrote meerderheid van individue in generasie een tot elf voor die huidige generasie vasgestel kon word. Een uitsondering was die derde generasie voor die huidige, waar die persentasie individue met onbekende voorsate 44.4% was – ’n dramatiese toename in vergelyking met vorige en latere generasies. Hierdie bevinding reflekteer die geskiedenis van die Afrikanerpopulasie. In die periode van 1900 tot 1950 (wat die derde generasie voor die huidige sou insluit), het daar ’n dramatiese noordwaartse beweging plaasgevind ná die ontdekking van minerale. Die ekonomiese groei het tradisie laat verval, insluitend ’n verandering in die spelvorm van vanne van Afrikaanse na meer Engelse weergawes. Die naamgewingsstelsel wat voorheen in gebruik was vir kinders, het ook verander. Voor hierdie tydperk is ’n streng en voorspelbare patroon van naamgewing gevolg, wat die voorspelling van herkoms vergemaklik het. Die verandering het probleme veroorsaak in die naspur van diegene in die derde generasie voor die tydperk wat die ondersoek gedoen is (Karayiorgou et al. 2004).

Daar is verwag dat ’n substansiële porsie van aangetaste individue in die stamboom moontlik risiko-allele kan deel wat daargestel is deur een of ’n paar stigterslede. Simulasie is gebruik om die lengte van die haplotipe rondom die allele te bepaal. Die resultate het daarop gedui dat so ’n benaderingsontwerp om te soek na gedeelde haplotipes tussen aangetaste individue, in hierdie populasie moontlik is. Daar is gebruik gemaak van kaarte met mikrosatellietmerkers wat 1 cM–2 cM uitmekaar is (Karayiorgou et al. 2004).

Die vasstel van gedetailleerde genealogiese verwantskappe tussen die aangetastes, het dit moontlik gemaak om pasiënte saam te groepeer wat die genetiese basis van die siekte sou deel. Dit het die soektog na segmente van gedeelde DNS, identies deur oorerwing, op ’n genoomwye vlak moontlik gemaak. Die bevindings van die navorsing in twee fases wat hierop gevolg het, sal in die laaste deel van dié hoofstuk bespreek word.

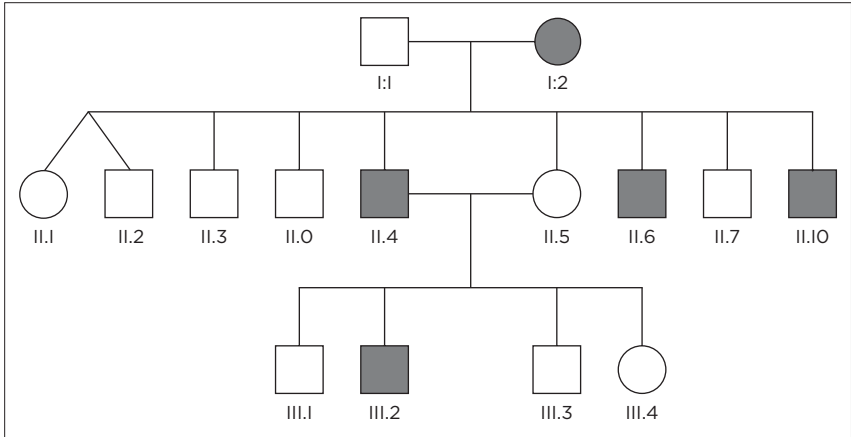
Sekere bevindings in navorsing oor gedragsgenetika is deur herhaalde studies bevestig (Plomin et al. 2016). Een só ’n bevinding

is die feit dat die meeste omgewingsbelewensisse nie gedeel word deur kinders wat saam in dieselfde gesin grootword nie. Daar is reeds in 1976 bevind dat gesinsbelewensisse belangrik is vir die kinders wat in 'n bepaalde gesin grootword, maar dat die relevante belewensisse of ondervindings uniek ervaar word deur elke kind in daardie gesin (Loehlin & Nichols 1976). Toe hierdie bevindings aanvanklik gepubliseer is, is geen ophef daaroor gemaak nie. Jare later toe opvolgnavorsing dieselfde bevindings gemaak het, is dit as kontroversieel beskou (Plomin & Daniels 1987a, 1987b). Hierdie bevindings word egter vandag algemeen aanvaar nadat herhaalde studies dit bevestig het (Plomin 2011; Tuckheimer & Waldron 2000). Sedertdien het die fokus van navorsing verskuif na die omgewingsbelewensisse wat wel gedeel word deur kinders wat saam in 'n gesin grootword. 'n Interessante uitsondering in hierdie verband is die gedeelde omgewingsinvloed wat gevind is vir intelligensie tot en met adolessensie, waarna dit afneem soos adolessente hulle eie weg in die lewe vind. Dit is aangetoon deur meta-analises (Briley & Tucker-Drob 2014; Haworth et al. 2010). Dit blyk dat omgewingsinvloede wat nie gedeel word nie, die gevolg is van baie ondervindings, maar met 'n klein effek elk. Dit kan vergelyk word met oorerwing wat veroorsaak word deur baie gene met 'n klein effek (Plomin et al. 2016). Dit herinner aan die bevindings van die genetika van skisofrenie.

## ■ 4.2. Veelvuldig aangetaste families

In 2004 het navorsers gerapporteer oor ses veelvuldig aangetaste families wat tot in daardie stadium ingesluit was in die Afrikaner-genetikastudie. Drie of meer eersterangse familieledes in hierdie families was aangetas. Hoewel die getalle klein is, het die feit dat verskeie familieledes aangetas is, die belangstelling van die navorsers geprikkel (Roos, Pretorius & Karayiorgou 2004).

In elkeen van die ses families is daar verslag gelewer oor die stamboom van die gesin (Diagram 4.1-4.6 en Tabel 4.1-4.6), hul sosiodemografiese gegewens, diagnostiese bepalings, substansmisbruik, vroeë ingrepe in pasiënte se lewens, vroeë abnormale gedrag in die eerste tien jaar van lewe en die langtermynverloop van die siekte.



**DIAGRAM 4.1:** Familie 1.

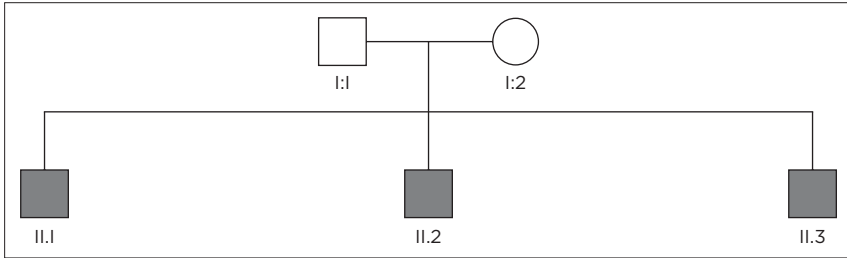
**TABEL 4.1:** Familie 1.

<b>Familie-identifisering</b>	<b>I.2</b>	<b>II.4</b>	<b>II.6</b>	<b>II.10</b>	<b>III.2</b>
Diagnose (aanvangsouderdom) en komorbiede diagnose	SAS (bip) (46 jaar) Postpartum psigose (Psigose NAS) (25 jaar)	Skisofrenieform (46 jaar) Psigose sek tot breintoestand MDS (28 jaar + 33 jaar)	SAS (bip) (36 jaar) BS (26 jaar)	SAS (bip) (24 jaar) BS (16 jaar)	Skisofrenie (18 jaar)
Ouderdom by insluiting	72 jaar	46 jaar	44 jaar	32 jaar	18 jaar
Substansmisbruik	Afwesig	Afwesig	Afwesig	Afwesig	Afwesig
VANG (1 jaar-10 jaar)	Onbekend	Afwesig	Afwesig	Afwesig	Sosiale isolasie
Vroeë letsels	Onbekend	Tuisverlossing deur vader	Afwesig	Afwesig	Onbekend
Langtermynverloop en graad van siekte	Ernstig en voortdurend	Kon nie verder opvolg	Matige deteriorasie Episodies met interepisodiese residuele simptome	Matige deteriorasie Episodies met interepisodiese residuele simptome	Kon nie verder opvolg

Bron: Roos et al. (2004).

MDS, Major depressiewe steurnis; SAS (bip), Sikosaffektiewe steurnis bipolêre tipe.





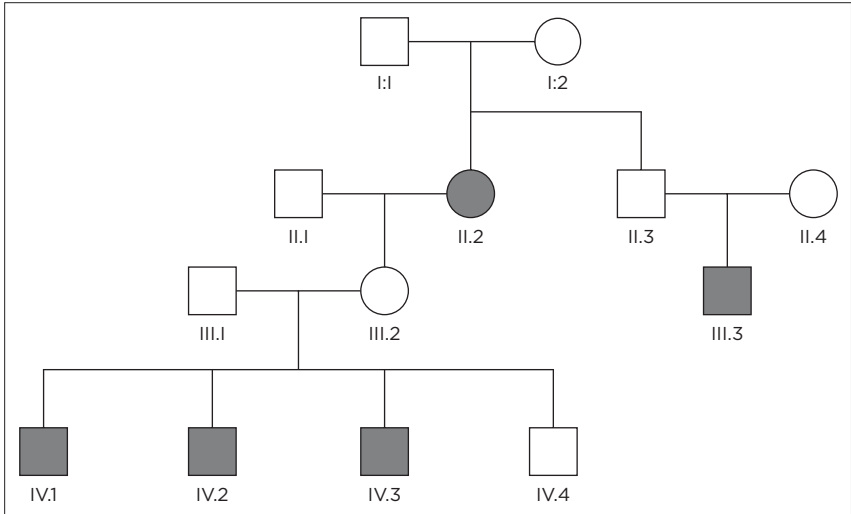
**DIAGRAM 4.2:** Familie 2.

**TABEL 4.2:** Familie 2.

<b>Familie-identifisering</b>	<b>II.1</b>	<b>II.2</b>	<b>II.3</b>
Diagnose (aanvangsouderdom) en ko-morbiede diagnose	Paranoïede skisofrenie (21 jaar)	Paranoïede skisofrenie (16 jaar) MDS (17 jaar) Kannabismisbruik (19 jaar)	Paranoïede skisofrenie (19 jaar) OKS (15 jaar) MDS (15 jaar)
Ouderdom by insluiting	25 jaar	21 jaar	20 jaar
Substansmisbruik	Afwesig	Kannabis	Afwesig
VANG (1 jaar-10 jaar)	Afwesig	Afwesig	Afwesig
Vroeë letsels	Premature geboorte 36 weke Ma: pre-eklampsie Longprobleme na geboorte	Tuisverlossing deur vader	Afwesig
Langtermyn-verloop en graad van siekte	Episodies met interepisodiese residuele simptome Episodiese skuif	Episodies met interepisodiese residuele simptome Episodiese skuif	Episodies met interepisodiese residuele simptome Episodiese skuif

Bron: Roos et al. (2004)

MDS, Major depressiewe steurnis; OKS, Obsessief-kompulsiewe steurnis.



**DIAGRAM 4.3:** Familie 3.

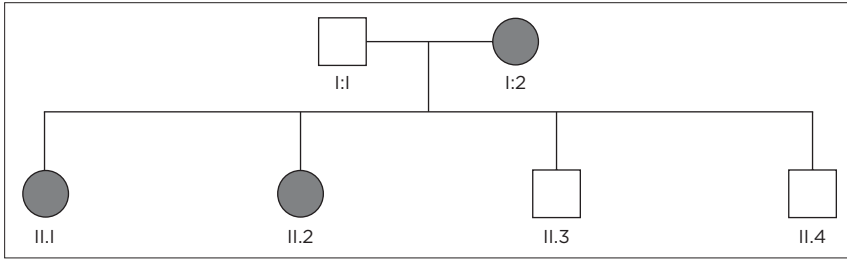
**TABEL 4.3:** Familie 3.

<b>Familie-identifisering</b>	<b>IV.2</b>	<b>IV.2</b>	<b>IV.3</b>	<b>III.3</b>
Diagnose (aanvangsouderdom) en komorbiede diagnose	Paranoïede skisofrenie (25 jaar)	SAS Bip (19 jaar) Alkoholafhanklikheid (15 – 23 jaar) Polisubstansafhanklikheid (17 – 23 jaar)	SAS Bip (19 jaar) Polisubstansafhanklikheid en psigose (20 – 21 jaar)	SAS (14 jaar)
Ouderdom by insluiting	32 jaar	28 jaar	26 jaar	58 jaar
Substansmisbruik	Afwesig	Alkohol, polisubstans en cannabis	kannabis (18 – 20 jaar) LSD (20 – 21 jaar)	Afwesig
VANG (1 jaar-10 jaar)	Skaam, ondergeskik, asosiaal	Skaam alleenloper, erge vrees vir donker	Afwesig	Leerprobleme
Vroeë letsels	Tangverlossing, verlengde kraam	Allergie tydens pokke-inenting	Afwesig	Afwesig
Langtermynverloop en graad van siekte	Matige tot erge agteruitgang met voortdurende verloop	Matige agteruitgang. Episodies met inter-episodiese residuele simptome	Episodiese skuif met interepisodiese residuele simptome	Erge agteruitgang en voortdurende verloop

Bron: Roos et al. (2004).

SAS (bip), Skisoaffektiewe steurnis bipolêre tipe.

Familiële skisofrenie

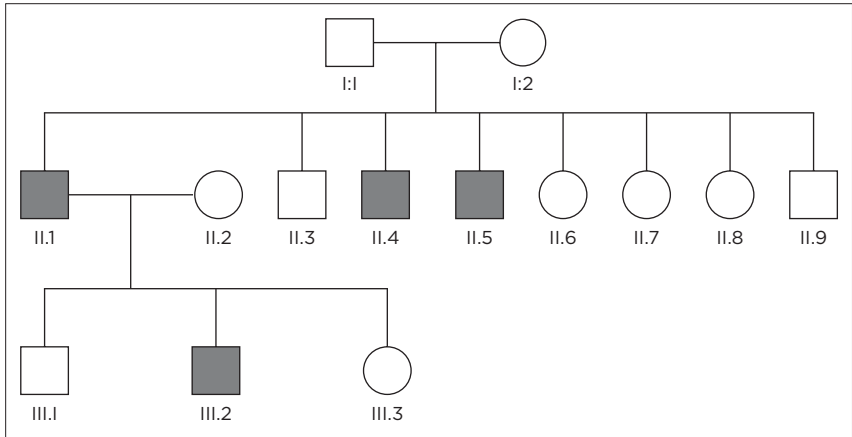


**DIAGRAM 4.4:** Familie 4.

**TABEL 4.4:** Familie 4.

<b>Familie-identifisering</b>	<b>I.2</b>	<b>II.1</b>	<b>II.2</b>
Diagnose (aanvangsouderdom) en komorbiede diagnose	Skisofrenie (55 jaar)	Skisofrenie (21 jaar)	Skisofrenie (18 jaar)
Ouderdom by insluiting	58 jaar	38 jaar	36 jaar
Substansmisbruik	Afwesig	Afwesig	Afwesig
VANG (1 jaar-10 jaar)	Afwesig	Afwesig	Afwesig
Vroeë letsels	Afwesig	Afwesig	Afwesig
Langtermynverloop en graad van siekte	Erge deteriorerende verloop	Erge deteriorerende verloop	Erge deteriorerende verloop
	Voortdurend	Voortdurend	Voortdurend

Bron: Roos et al. (2004).

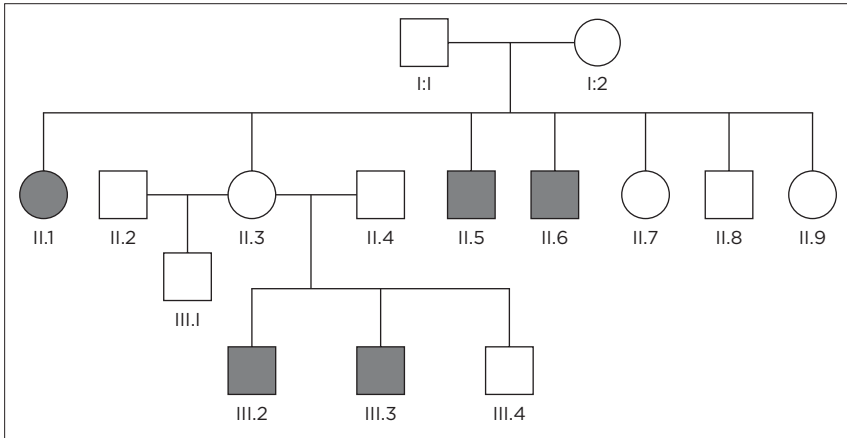


**DIAGRAM 4.5:** Familie 5.

**TABEL 4.5:** Familie 5.

<b>Familie-identifisering</b>	<b>II.1</b>	<b>II.4</b>	<b>II.5</b>	<b>III.2</b>
Diagnose (aanvangsouderdóm) en komorbiede diagnose	SAS (bip) (36 jaar)	Skisofrenieform (40 jaar)	Psigose sekondêr tot porfiria variegata (40 jaar) SAS bip	SAS (bip) (19 jaar) MDE (14 jaar) Alkohol- en kannabismisbruik (20 jaar)
Ouderdom by insluiting	58 jaar	52 jaar	50 jaar	23 jaar
Substansmisbruik	Afwesig	Afwesig	Alkoholafhanklikheid	Alkoholafhanklikheid
VANG (1 jaar-10 jaar)	Afwesig	Afwesig	Afwesig	Afwesig
Vroeë letsels	Afwesig	Afwesig	Afwesig	Afwesig
Langtermynverloop en graad van siekte	Aanhoudend met erge agteruitgang	Aanhoudend met erge agteruitgang	Aanhoudend met erge agteruitgang	Aanhoudend met erge agteruitgang

Bron: Roos et al. (2004).



**DAIGRAM 4.6:** Familie 6.

**TABEL 4.6:** Familie 6.

<b>Familie-identifisering</b>	<b>II.1</b>	<b>II.5</b>	<b>II.6</b>	<b>III.2</b>	<b>III.3</b>
Diagnose (aanvangsouderdome) en komorbiede diagnose	Skisofrenie (18 jaar)	Skisofrenie (16 jaar) Atipiese MDS (16 jaar)	Skisofrenie (16 jaar) MDS (16 jaar) PV	Skisofrenie (16 jaar) MDS (16 jaar)	Skisofrenie (16 jaar) OKS (7 – 16 jaar)
Ouderdom by insluiting	52 jaar	48 jaar	46 jaar	19 jaar	16 jaar
Substansmisbruik	Afwesig	Afwesig	Alkoholafhanklikheid	Kannabimisuik (van 16 jaar)	Kannabimisuik (van 16 jaar)
VANG (1 jaar–10 jaar)	Sosiale isolasie	Geen inligting	Geen inligting	Konsentrasie- en aandagprobleme Dagdromer	OKV-simptome
Vroeë letsels	Verlengde problematiese verlossing	Afwesig	Afwesig	Naelstring om nek (sianose by geboorte) Broeikas vir 2 dae na geboorte	Afwesig
Langtermynverloop en graad van siekte	Episodies met interepisodiese simptome	Episodies met interepisodiese residuele simptome Geringe tot matige agteruitgang	Episodies met interepisodiese residuele simptome Geringe tot matige agteruitgang	Voortdurende matige tot ernstige agteruitgang	Voortdurende matige tot ernstige agteruitgang

Bron: Roos et al. (2004).

### ■ 4.2.1. Psigiatriese diagnose en ouderdom van aanvang van siekte

In Families 2, 4 en 6 is die diagnose van skisofrenie gemaak by al die aangetaste familieledede. In die ander families is 'n diagnose van SAS gemaak, en in geïsoleerde gevalle 'n diagnose van skisofrenie. In hierdie veelvuldig aangetaste families is daar bewys van familiële ko-aggregasie tussen SAS en skisofrenie, terwyl daar nie 'n familiële verband was tussen skisofrenie en bipolêre steurnis nie.

Die diagnose van SAS in die studie is gemaak volgens die DSM-IV- kriteria (APA 1994). Die diagnostiese kriteria laat baie oor aan die interpretasie van die ondersoeker. Dit is nie maklik of altyd moontlik om die presiese duur van elke gemoedsepisode te bepaal nie. Die verwysing na 'n 'substansiële deel' met betrekking tot die tydsduur van die gemoedsepisode in verhouding tot die totale duur van die aktiewe en residuele periodes van siekte, word nie gedefinieer nie.

Die meeste van die vorige kwantitatiewe genetiese studies van skisofrenie gebruik 'n fenotipiese sindromale definisie van die siekte genaamd SAS. Hulle baseer hulle diagnose op 'n enkele leeftydidiagnose. 'n Ander benadering verg 'n diagnostiese hiërargie, met skisofrenie bo-aan die lys, gevolg deur SAS en dan bipolêre steurnis. As 'n individu vroeg in die siekteverloop simptome toon van 'n maniese of depressiewe episode, maar later voordoën met skisofrenie, word die leeftydidiagnose beskou as skisofrenie. Die vroeëre gemoedsimptome word beskou as niespesifiek en word nie behou vir verdere analise nie. 'n Hiërargiese diagnose neem al die diagnostiese aspekte van die psigotiese vergelyking in ag. Die supplementering van 'n enkele leeftydidiagnose met komorbiede psigotiese sindrome, kan waardevolle inligting verskaf oor familiële aggregasie van psigotiese simptome (Cardno et al. 2002). In hierdie beskrywing van ses veelvuldig aangetaste families het die outeurs gepoog om die hiërargiese diagnostiese formulering te volg (Roos et al. 2004).

'n Redelike gevolgtrekking, gebaseer op die beskikbare inligting, is dat pasiënte gediagnoseer met SAS bestaan uit 'n heterogene groep: sommige het skisofrenie met prominente gemoedsimptome, ander het gemoedsteurnis met prominente skisofreniesimptome, en ander het weer 'n duidelike kliniese sindroom. Die hipotese dat SAS-pasiënte beide skisofrenie en 'n gemoedsteurnis het, is nie moontlik nie, want die bepaling van die gesamentlike voorkoms van die twee steurnisse is baie laer as die insidensie van SAS (Lauriello, Erickson & Keith 2000).

In die studie van die molekulêre genetica van skisofrenie in Afrikaners, is SAS in aangetaste familieledede vir koppelingsanalise ingesluit. Daar is geredeneer dat, indien geenlokusse later geïdentifiseer word, belangrike bewyse stellig vorendag sal kom, wat meer lig kan werp op die genetiese etiologie en oordrag van SAS. Sodoende sou bepaal kon word of SAS 'n sub tipe of genetiese tussenganger is van skisofrenie of gemoedsteurnis, of 'n kombinasie van hierdie moontlikhede (Bertelsen & Gottesman 1995).

In Families 1, 4, 5 en 6 waar meer as een generasie aangetaste familieledede gehad het, is die ouderdom van aanvang van siekte vir die jongste generasie vroeër as vir die ouer generasie. In die geval van Families 5 en 6 het die familieledede in die jonger generasie met 'n vroeër aanvang van siekte en almal kannabis misbruik.

## ■ 4.2.2. Kannabismisbruik

Daar word aanvaar dat kannabis-misbruik ondergerapporteer is in die genetikastudie weens die inwinning van die inligting deur selfrapportering. Hierdie inligting is nie betroubaar nie, want middelmisbruik word meestal ondergerapporteer. Kannabisgebruik en/of -misbruik is nie bevestig deur toksikologiese siftingsondersoeke nie.

In die kwesbaarheidmodel van skisofrenie kan 'n individu kwesbaar wees vir die siekte, maar dit nie ontwikkel nie, tensy die

stressor van 'n lewensgebeurtenis as sneller dien. Bevindings van die Sweedse Loteling-langtermynstudie dui daarop dat cannabis só 'n stressor kan wees (Andréasson et al. 1987). Volgens die stresvatbaarheidsmodel verskil individue ten opsigte van hulle sensitiwiteit vir nadelige omgewingsomstandighede. Geneties sensitiewe individue is meer geneig om simptome te ontwikkel as hulle blootgestel word aan die omgewingsfaktore (Van Os & Marcelis 1998).

In die meeste van die families waar cannabis-misbruik gerapporteer is, is die aanvang van psigose op 'n vroeër ouderdom (Families 2, 5 en 6), of was dit die moontlike sneller vir die psigose, soos in Familie 3. Hoe vroeër die aanvang van die siekte is, hoe slegter is die prognose.

Psigotiese uitkomst in verbruikers van cannabis word sterker voorspel as daar 'n basislyn-leeftydgeskiedenis van cannabisgebruik is, in teenstelling met net die onlangse gebruik daarvan. Hierdie bevinding dui daarop dat die assosiasie tussen kannabismisbruik en psigose nie ten volle verklaar kan word deur die korttermyn effek van cannabis nie (Van Os et al. 2002).

Van Os et al. se hipotese is dat die neurobiologiese verandering, geïnduseer deur die tetrahidrokannabinol, in interaksie tree met 'n voorafbestaande vatbaarheid vir die deregulering van die kannabinoïede sisteem of dat ander neuro-oordragsisteme interaksie met die kannabinoïede sisteem het. Volgens hierdie hipotese sou die impak van cannabisgebruik op psigose veral voorkom in individue met 'n bevestigde vatbaarheid vir psigose (Van Os et al. 2002). Die families met verskeie aangetaste lede sou so 'n bevestigde genetiese vatbaarheid vir psigose hê.

Die DSM-IV-uitsluitingskriteria vir skisofrenie en SAS bepaal dat die steurnis nie die gevolg van die direkte effek van 'n substans (substansmisbruik of medikasie) of 'n algemene mediese toestand moet wees nie. As 'n mens die hipotese van cannabisdisregulasie van die kannabinoïede en/of neuro-oordragsisteme sou oorweeg, word die gebruik van die DSM-IV- klassifikasiesisteme problematies in genetiese navorsing. 'n Hiërargiese diagnostiese



sisteem, soos vroeër beskryf, sou van meer waarde wees (Cardno et al. 2002).

Daar is groot vooruitgang gemaak in epidemiologiese en molekulêre genetiese navorsing. Bevindings dui konstant op omgewings- en genetiese faktore in die etiologie van skisofrenie. Metodologiese onsekerhede kom gedurig na vore in die bevestiging van die rol van omgewingsblootstelling. Die populasierisiko, soos aangedui deur molekulêre genetiese variante tot sover geïdentifiseer, bly klein. Die interaksie van genetica en omgewing kan moontlik hier 'n verklaring bied. Daar is tans nog 'n beperkte aantal molekulêre genetiese bevindings ten opsigte van interaksie tussen gene en omgewing. Herhaling van hierdie navorsingsbevindings is ook nog beperk. Die belangrike konseptuele en metodologiese uitdagings van navorsing van hierdie soort interaksies in skisofrenie word tans betrek by 'n geïntegreerde, grootskaalse ondersoek van die European Network of National Networks Studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI 2014).

Terwyl hierdie studies aan die gang is, het nuwe uitdagings na vore gekom op die horison van navorsing oor interaksies tussen gene en omgewing. Dit lyk al hoe meer moontlik dat die interaksie tussen genetiese variasie en omgewingsblootstelling tot 'n groot mate gedeel word deur 'n reeks psigiatriese steurnisse (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al. 2013). Bewyse kom ook nou na vore vir die oorvleueling van fenotipes (Reininghaus, Priebe & Bentall 2013). Een voorbeeld van so 'n omgewingsblootstelling sou stressore tydens die kinderjare wees (Matheson et al. 2013). Die studie van interaksies tussen gene en omgewing moet wyer strek as individuele steurnisse en alle groot psigiatriese steurnisse ondersoek. In die proses moet die komplekse interaksie tussen gene en omgewing ontrafel word. Die vraag wat beantwoord moet word, is wat die onderliggende meganismes is wat veroorsaak dat sommige mense psigose ontwikkel, ander 'n niepsigotiese steurnis, en ander geen psigiatriese steurnis nie. Grootskaalse kruisdissiplinêre,

kruisdiagnostiese ondersoek word vereis om die volle potensiaal van navorsing ten opsigte van hierdie vorm van interaksie te benut. Die uiteindelige oogmerk is om die etiologie van skisofrenie te verklaar en om die voorkoming en behandeling van die toestand te verbeter (EU-GEI 2014).

### ■ 4.2.3. VANG (een- tot tienjarige ouderdom)

In Hoofstuk 7 word VANG in detail bespreek. Van die families onder bespreking, het Families 3 en 6 prominente VANG getoon. 'n Duidelike kenmerk van familieledede met hierdie gedrag was dat die aanvang van hulle siekte voor 20-jarige ouderdom was (met 'n reikwydte van 14 tot 19 jaar). Daar is vantevore bevind dat premorbiede sosiale inkorting meer uitgesproke is wanneer skisofrenie in die kinderjare en adolessensie 'n aanvang neem as in ander psigoses. Daar skyn ontwikkelingskontinuiteit te wees van premorbiede inkorting tot negatiewe simptome in hierdie studie (Hollis 2003). Familieledede in die Afrikanerstudie wat VANG getoon het, het ook 'n chroniese verloop met verergering van siekte gehad.

### ■ 4.2.4. Swangerskap- en geboortekomplikasies

Vorige studies het getoon dat abnormaliteite van swangerskap en komplikasies by geboorte verband hou met 'n verhoogde risiko vir volwasse skisofrenie (Isohanni et al. 2000). Voorbeelde van spesifieke faktore sluit in: vertraagde fetale groei, infeksies, swak voeding en hipoksies iskemiese skade. Baie van die vorige studies is beïnvloed deur herroeping en seleksie van faktore. Sommige kohortstudies kon hierdie resultate nie herhaal nie (Geddes & Laurie 1995). Dit bly onseker of die obstetriesse komplikasies die gevolg is van voorafbestaande fetale abnormaliteite. 'n Vorige studie toon geen bewys dat

voorafbestaande fetale abnormaliteite 'n voorloper is van obstetriesse komplikasies in die geskiedenis van individue met skisofrenie nie (McNeil & Cantor-Graae 1999; McIntosh et al. 2001).

Swangerskap- en geboortekomplikasies, sowel as vroeë letsels, is tot 'n beperkte mate gerapporteer in Families 2, 3 en 6. Vyf van die ses familieledes by wie komplikasies gerapporteer is, is mans. Inligting is verkry van die moeders en/of die pasiënt self. Studies oor obstetriesse geskiedenis en skisofrenie wat gebruik maak van moederlike geheue alleen, is vatbaar vir teenstrydighede. Die oormaat obstetriesse komplikasies gerapporteer deur die moeder kan verband hou met die abnormale gedrag van haar kind, eerder as met moederlike siekte. Studies dui daarop dat manlike skisofreniepasiënte meer of ander risikomerkers het, met ernstiger simptomatologie en 'n swakker prognose as vroulike pasiënte (Räsänen et al. 2000).

#### ■ 4.2.5. Langtermynverloop en graad van siekte

Die langtermynverloop en graad van siekte was verbasend konstant binne die spesifieke families. As voorbeeld het beide van die aangetaste manlike familieledes in Tabel 4.2 'n episodiese verloop met interepisodiese residuele simptome gehad. In Tabel 4.4 het al drie mans voortdurende, erge regressiewe verloop getoon. Die aangetaste lede in Tabel 4.5, ook almal mans, het 'n aanhoudende verloop met erge agteruitgang getoon. In Tabel 4.6 het een generasie geringe tot matige agteruitgang getoon en die volgende generasie, waarvan almal mans was, voortdurende matige tot ernstige agteruitgang.

#### ■ 4.2.6. Gevolgtrekkings

In die gevolgtrekking van die studie oor die veelvuldig aangetaste Afrikanerfamilies is daar gesê dat die versameling van veelvuldig aangetaste families belangrik bly in psigiatriese genetiese navorsing.

Die aantal families was klein (ses) en geen definitiewe gevolgtrekkings kon gemaak word nie. Hoewel oorerwing van skisofrenie duidelik is, speel dit 'n variërende rol in families (Roos et al. 2004).

Oorerwing in skisofrenie kan nie verstaan word sonder om die belang van omgewingsfaktore in ag te neem nie (Tsuang et al. 2001). Die siekte neig om te groepeer in families, nie vanweë die direkte effek van oorerwing nie, maar omdat sekere families meer vatbaar is vir die effek van bepaalde omgewingsfaktore.

Daar was bewys van familie ko-aggregasie van SAS en skisofrenie, maar nie van skisofrenie en bipolêre steurnis nie. Daar is beklemtoon dat 'n hiërargies diagnostiese benadering al die diagnostiese aspekte in ag sou neem van 'n psigose in die genetiese navorsing van skisofrenie.

Die blootstelling aan kannabis in dié genetiessensitiewe familieledede was die sneller vir die vroeër aanvang van siekte met 'n swakker prognose.

Die ontwikkeling van molekulêre genetika behoort hand aan hand te gaan met vooruitgang in die bestudering van omgewingsfaktore wat interreageer met gene. Voorkoming van fenotipes deur die teiken van omgewingsfaktore wat in interaksie tree met genotipes is moontlik en aanvaarbaar (Reininghaus et al. 2013). Die grootskaalse ondersoek van die EU-GEI, soos voorheen beskryf, probeer juis dít bewys.

### ■ 4.3. Genetiese argitektuur van familiële skisofrenie, KNV'e en koppelingskandering

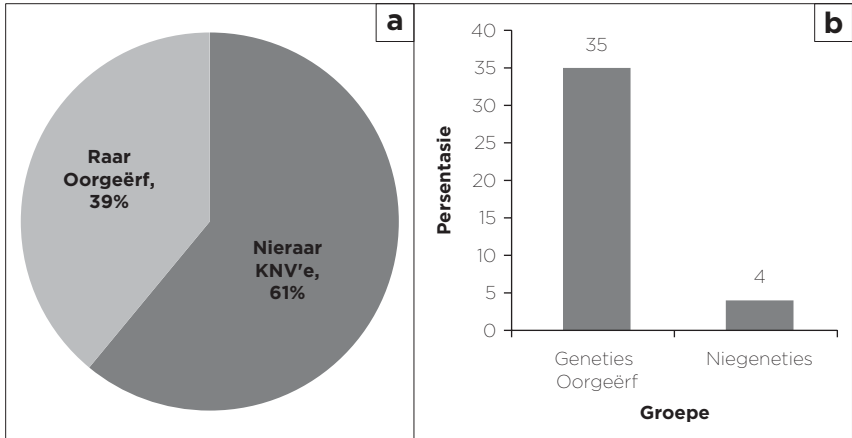
'n Sterk voorspeller van skisofrenie, is 'n eersterangse familielid met skisofrenie (Gottesman 1991). Niefamiliële (sporadiese) vorms van skisofrenie maak egter ten minste 60% van skisofreniegevalle uit (Kendler & Diehl 1993).

Genoomwye koppelingskanderings is gedoen om lokusse te identifiseer wat raar mutasies of variante bevat wat die vatbaarheid vir familiële skisofrenie verhoog. Daar is voorheen lokusse geïdentifiseer op omtrent elke chromosoom, maar slegs 'n paar gebiede is herhaaldelik in studies gevind. Een so 'n gebied is naby die telomeer van chromosoom 131 (Abecasis et al. 2004; Lin et al. 1995, 1997). Hierdie gebied is ook gekoppel aan bipolêre steurnis (Badner & Gershon 2002).

Daar is gepoog om lig te werp op die genetiese argitektuur van familiële skisofrenie deur gebruik te maak van hoëresolusie-koppelingsanalise, gekombineer met studies van fynvlak-chromosomale variasie in Afrikanerfamilies met skisofrenie (Xu et al. 2009).

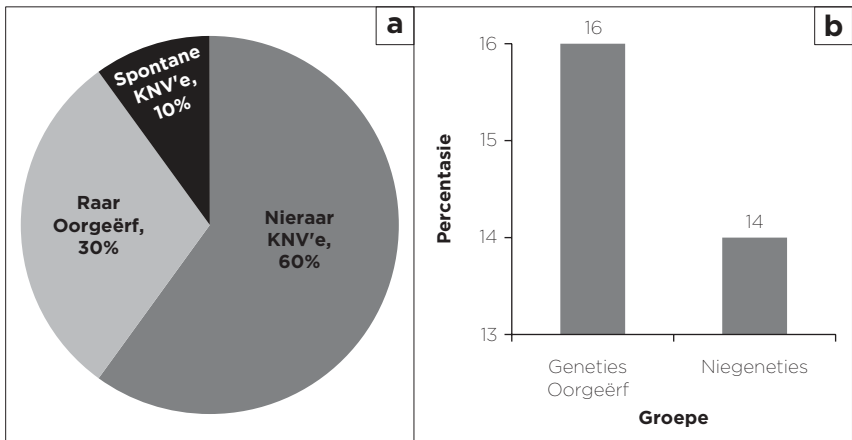
Navorsers demonstreer dat individuele, rare, oorgeërfde KNV'e meer algemeen voorkom in pasiënte met familiële skisofrenie as in onaangetaste kontrolepersone. Hierdie oorgeërfde KNV'e beïnvloed uitsluitlik genetiese gebiede. Die prevalensie van raar strukturele variante is soortgelyk in familiële en sporadiese skisofrenie. Die tipe variante in die twee groepe is egter beduidend verskillend (Xu et al. 2009) (sien ook Figuur 4.1 en Figuur 4.2).

Bykomend tot die voorafgaande bevindings, het navorsers deur die gebruik van hoëdigtheid-koppelingskanderings met 'n paneel van byna 2000 merkers, 'n gebied op chromosoom 13q34 geïdentifiseer wat beduidende genoomwye koppeling met skisofrenie toon. By families wat nie koppeling aan hierdie lokus getoon het nie, was daar bewys van koppeling aan chromosoom 1p36. Geen veroorsakende KNV'e is geïdentifiseer by een van hierdie twee lokusse nie. Dié navorsing toon sterk empiriese bewys dat veelvuldige genetiese variante, insluitend individuele, rare variante, bydra tot die genetiese risiko van familiële skisofrenie. Dit beklemtoon verskille in die genetiese argitektuur van familiële en sporadiese vorms van die siekte (Xu et al. 2009). Die familiële gevalle van skisofrenie is ondersoek om vas te stel of daar verskille in kliniese en fenotipiese veranderlikes is, wat die draers van oorgeërfde kopienommermutasies sou onderskei van



Bron: Xu et al. (2009).

**FIGUUR 4.1:** (a) Frekwensieverspreiding van raar KNV'e geïdentifiseer en nieraar KNV'e in familiële skisofreniegevalle, (b) genetiese verwantskappe van raar KNV'e in familiële skisofreniegevalle.



Bron: Xu et al. (2009)

**FIGUUR 4.2:** (a) Frekwensieverspreiding van raar KNV'e geïdentifiseer in sporadiese skisofreniegevalle, (b) genetiese verwantskappe van raar KNV'e oorgeërf in sporadiese skisofreniegevalle.

die skisofreniepasiënte daarsonder. Hierdie kliniese en fenotipiese veranderlikes het aspekte ingesluit soos die geskiedenis van ontwikkelingsvertraging of leerprobleme, intellektuele inkorting, ouderdom met die aanvang en ernstigheidsgraad van die siekte. Die analise het gefokus op indeksgevalle van families waar KNV'e waarskynlik ko-segregasie toon met die siekte en waarskynlik meer patogenies is. Onder hulle was die verhouding van mans tot vrouens dieselfde as by die algehele familieondersoekgroep. Daar was geen beduidende bewys vir ouerlike oorsprong van effekte nie. Geen van die indeksgevalle het 'n geskiedenis van ontwikkelingsvertraging of leerprobleme, of die teenwoordigheid van intellektuele inkorting gehad nie. Daar was ook nie verskille in die ouderdom van aanvang van siekte nie. Daar was suggestiewe verskille in die ernstigheidsgraad van siekte, insluitend komorbiede substansgebruik, duur van siekte, en aantal hospitalisasies. Dit dui op 'n ernstige tipe of behandelingweerstandige vorm van siekte by die draers van KNV'e (Xu et al. 2009).

# Sporadiese skisofrenie

## ■ 5.1. Spontane kopienommermutasies en sporadiese skisofrenie

Nadat hierdie studie oor die genetika van skisofrenie ongeveer 10 jaar aan die gang was, is bevindings gepubliseer oor die sterk assosiasie tussen sporadiese skisofrenie en spontane kopienommermutasies (Xu et al. 2008). In daardie stadium was dit bekend dat skisofrenie 'n sterk genetiese komponent het, maar die meer spesifieke genetiese argitektuur van die siekte was steeds onbekend (Gottesman 1991; Gottesman & Shields 1967). Hierdie bevindings sou 'n bydrae lewer tot die verklaring van die genetiese argitektuur van die siekte. Die ASAA-hipotese van skisofrenie het gelei tot verskeie assosiasiestudies, maar statisties is enige gene wat betrek is by skisofrenie nie bevestig nie (Xu et al. 2008). Die rol van raar mutasies in die kwesbaarheid vir skisofrenie is aangetoon deur verskeie observasies wat herhaal is. Daar is gerapporteer dat rare, herhalende, hoogs penetrerende, spontane kopienommermutasies by die 22q11.2-lokus nuwe

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, 'Sporadiese skisofrenie', in *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. 91-101, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.05>



gevalle van skisofrenie in die bevolking bekendstel (Karayiorgou et al. 1995; Liu et al. 2002a). Daar is ook bevindings van rare gevalle van sitogeniese abnormaliteite wat ko-segregeer met skisofrenie in families (MacIntyre et al. 2003). In daardie stadium was die volle bydrae van rare kopienommermutasies tot die sporadiese voorkoms van skisofrenie onbekend.

Die moontlikheid dat rare spontane kopienommermutasies met 'n relatief hoë penetrasie bydra tot die genetiese komponent van skisofrenie, is in 2008 ondersoek in 'n groep Afrikaner-skisofreniepasiënte (Xu et al. 2008). 'n Hele genoomskandering is op hierdie pasiënte uitgevoer. Daar is 'n aantal stappe geïmplementeer om die kopienommermutasies te identifiseer en te bevestig. Hierdie studie het bevind dat spontane mutasies 'n beduidende assosiasie toon met skisofrenie ( $p = 0.00078$ ), en dat sulke mutasies gesamentlik ongeveer agt keer meer dikwels teenwoordig is in sporadiese gevalle van skisofrenie (maar nie in familiële gevalle nie), as in onaangetaste kontroles. Raar oorgeërfde mutasies was slegs matig verryk in sporadiese skisofreniegevalle. Die bevindings van die studie het twee beduidende implikasies gehad vir die verstaan van die genetiese argitektuur van skisofrenie. Eerstens het dit aangedui dat rare spontane kiemselyn-mutasies bydra tot die kwesbaarheid vir siekte in sporadiese gevalle van die siekte. Dit het die aanvanklike observasies by die 22q11.2-locus uitgebrei en gekomplementeer (Karayiorgou et al. 1995). Dit is moontlik dat daar onderrapportering was van die tempo van nuwe kopienommermutasies vanweë die beperkte resolusie van die genoom-mikroskyfskandeerder. Hierdie nuwe mutasies sou gedeeltelik 'n verklaring bied vir die voortbestaan van skisofrenie ondanks die lae vrugbaarheid van aangetaste individue (Gottesman 1991). Tweedens het die bevindings gesuggereer dat spontane genetiese letsels by baie verskillende lokusse kan bydra tot skisofrenie. Hierdie heterogenisiteit sou 'n verklaring bied vir die probleme wat ondervind is in die soeke na genetiese variante wat 'n beduidende effek op siekterisiko het. Heterogenisiteit kan stellig meer uitgesproke wees in sporadiese gevalle van skisofrenie. 'n Deel van die spontane gebeure kan oorgeërf word, wat dan 'n

bydrae lewer tot die heterogenisiteit in familiële skisofreniegevalle. Die oorerwing hang af van die ernstigheidsgraad van die siekte en die ouderdom van aanvang van siekte. In daardie stadium het Walsh et al. (2008) gerapporteer dat raar strukturele variante wat 'n invloed het op neuro-ontwikkelingsgene in oormaat teenwoordig is by volwasse skisofreniepasiënte, sowel as by atipiese KAV-skisofreniepasiënte. Die relatiewe bydrae van spontane oorgeërfde kopienommermutasies in sporadiese versus familiële gevalle is nie nagegaan nie.

## ■ 5.2. Eksoomkartering en spontane mutasies

Die volle bydrae van unieke, spontane mutasies in Afrikaner-skisofreniepasiënte is nagegaan deur Xu et al. (2011). Die navorsers het die hipotese getoets dat spontane, proteïenveranderende mutasies duidelik bydra tot die genetiese komponent van skisofrenie. Volgendegenerasie-reeksbepalings is gebruik om spontane mutasies of ENV'e en klein insluitings of weglatings op 'n sistematiese, genoomwye manier te bestudeer. Die eksome van 53 Afrikanerfamilies met 'n diagnose van skisofrenie of SAS is geskandeer. Die families het bestaan uit aangetaste pasiënte en beide hul ouers, sogenaamde familietrio's. 'n Eksoom is deel van die genoom gevorm deur eksone waarvan die geenreeks in volwassenheid bly voortbestaan. Die pasiënte wat ingesluit is in hierdie studie het geen geskiedenis van siekte by familieledede in die eerste of tweede generasie gehad nie. Die kontrolegroep was 22 gesonde Afrikaner-familietrio's wat nie verwant aan mekaar of die pasiënte was nie. In die sporadiese gevalle van skisofrenie is 34 spontane puntmutasies en vier spontane insluitings en weglatings opgespoor. Onder die 34 spontane puntmutasies was 32 ENV'e nie sinoniem nie, en slegs twee sinoniem. Negentien van die 32 niesinonieme mutasies het 'n evolusionêr behoue oorskot betrek. Drie van hierdie insluitings en/of weglatings het gelei tot proteïenvertakkings en een het gelei tot 'n enkele aminosuurweglating. Die navorsers het ook twee ENV'e

geïdentifiseer, gelokaliseer binne voorspelbare skenker- of ontvangersplitsingsetels by die introniese gebied wat dit omsluit (Xu et al. 2011).

In die geheel het die navorsers bevind dat 27 van die 53 pasiënte (51%) minstens een spontane gebeurtenis dra. Hierdie skandering toon 'n ooreenkoms met die verhouding van niesinonieme ( $n = 32$ ) tot sinonieme ( $n = 2$ ) spontane mutasies van 16:1. Dit is 'n opvallende bevinding. 'n Niesinonieme mutasie is wanneer 'n mutasie lei tot 'n verandering in die geengekodeerde polipeptied. Sinonieme mutasies kom voor wanneer 'n mutasie nie die polipeptied-produk van 'n geen verander nie. Die verhouding van 16:1 is duidelik hoër as die 2.85:1 wat in 'n lukrake model verwag sou word. Die niesinonieme spontane puntmutasies is in 'n tienvoudige oormaat gevind (in vergelyking met die verwagte verhouding van neutrale mutasies relatief tot unieke oorgeërfde variante). Die uniek oorgeërfde variante sal waarskynlik minder bydra tot die patogenese van sporadiese gevalle van skisofrenie. Die evolusionêre behoud van hierdie mutasies is nagegaan, sowel as hulle potensiaal om die struktuur of funksie van die geproduseerde proteïene te beïnvloed. Daar is aangetoon dat die geïdentifiseerde mutasies 'n groter potensiaal het om die proteïenstruktuurfunksie te beïnvloed as die uniek oorgeërfde variante. In die kontrolegroep is sewe eksotiese, spontane ENV'e geïdentifiseer. Daar was geen invoeging- en/of weglatingkandidate in die sewe kontrolepersone nie. Van hierdie sewe variante was vier niesinonieme wanmutasies en drie sinonieme mutasies. Dit is 'n verhouding wat verwag sou word in neutrale omstandighede en baie na aan die verhouding vir normale funksionele variasie (1.14-1.45:1). Daar was verryking van niesinonieme, hoogs behoue en ontwrigtende aminosuurmutasies onder die spontane gebeure by pasiënte. Hierdie bevinding is 'n sterk aanduiding van 'n hoë moontlikheid van patogenisiteit. Dit is opmerklik dat al die mutasies wat geïdentifiseer is by sporadiese skisofreniepasiënte in verskillende gene voorgekom het. Hierdie indruk is gevorm voor die statistiese evaluering vir enige spesifieke lokus. Op een uitsondering na was

nie een van die aangetaste gene voorheen onomwonde aan skisofrenie verbind nie. Die identifisering van herhalende mutasies in dié gene dien as bewys dat dit siekte veroorsaak. Dit sou moontlik kon behels dat duisende aangetaste individue ondersoek moes word (Xu et al. 2011). Daar was 'n wanmutasie binne-in 'n gebied wat evolusionêr behoue gebly het en moontlik die patogeniese gebeure ingesluit het. Hierdie gebied staan bekend as die DGCR2-geen (DiGeorge Critical Region 2-geen). Die DGCR2 is in die 22q11.2-lokus en is van belang in terme van vorige werk wat oor die 22q11.2-lokus gedoen is (sien ook Hoofstuk 1 se bevindings). Die DGCR2 encodeer vir 'n voorgestelde transmembraan-aanhegtingsreseptor. DGCR2 is hemisigoties weggelaat vanweë die herhalende spontane mikro-uitwissings by hierdie lokus. Dié spontane puntmutasie was teenwoordig in 'n pasiënt met 'n struktureel intakte 22q11.2-lokus.

In 'n onafhanklike studie word gerapporteer oor 15 spontane mutasies in 8 uit 14 sporadiese skisofreniepasiënte. Nie een van die mutasies wat geïdentifiseer is, was sinoniem nie (Girard et al. 2011). Vier van die 15 mutasies was niekoderend. Dit is 'n syfer wat hoër is as wat ewekansig verwag sou word. Hoewel dié studie kleiner was as die studie onder Afrikaner-skisofreniepasiënte, was die koers van spontane mutasies vergelykbaar met dié van die groter Afrikanerstudie (Xu et al. 2011).

Hierdie bevindings oor spontane KNV'e, ENV'e, asook die insluiting- en weglatingverhoudings van 'n groep sporadiese Afrikaner-skisofreniepasiënte, lewer sterk empiriese bewys dat spontane mutasies patogenies teenwoordig is in meer as die helfte van sporadiese gevalle van skisofrenie (Xu et al. 2011, 2012).

KNV'e, ENV'e, en insluitings en weglatings wat 'n verskeidenheid gene betrek, dra by tot die genetiese landskap van skisofrenie (Gothelf et al. 2007). Dit sou die hipotese onderskryf dat veelvuldig herhalende variante wat uniek en spontaan voorkom, asook oorgedraagde genetiese variante, almal bydra tot die genetiese risiko van skisofrenie. Hierdie genetiese variante betrek moontlik honderde duidelike lokusse weens die kompleksiteit

van die neurale substrate wat aangetas word deur skisofrenie. Die mutasietekens is groot en sluit baie gene in. Die aantal gene betrokke, kan in die honderde beloop, maar die presiese aantal moet nog vasgestel word.

Om al die gene te identifiseer wat betrokke is by skisofrenie sal sifting van etlike duisende families nodig wees. Dit is egter moontlik dat die nuutontdekte lokusse kan dui op 'n kleiner aantal algemene biologiese paaie of neurale netwerke wat 'n algemene patroon van kliniese disfunksie of simptome genereer. Nieteenstaande uitgebreide navorsingspogings is 'n verklaring nog nie gevind nie.

Die neurale kompleksiteit wat skisofrenie onderlê, tesame met die relatief hoë mutasieverhouding, gee 'n moontlike verklaring vir die bestaan en voortbestaan van skisofrenie onder verskeie menslike bevolkings, ongeag uiteenlopende omgewingsfaktore en ernstige inkorting van die voortplantingspotensiaal van hierdie pasiënte (Girard et al. 2011).

### **5.3. Spontane geenmutasies en 'n patroon van genetiese en neurale kompleksiteit**

Is daar bewyse van ander spontane oorsake van skisofrenie? Hierdie vraag is ondersoek deur middel van 'n eksoomreeksbepaling van 146 Afrikaner-familiëtrios wat pasiënte ingesluit het met 'n diagnose van skisofrenie of SAS (Xu et al. 2012). Die bydrae van unieke spontane KNV'e tot skisofrenie is goed bevestig (Karayiorgou et al. 1995; Xu et al. 2011). In daardie stadium was die bydrae van spontane ENV'e nog nie omvattend ondersoek nie.

Addisioneel tot die 146 Afrikaner-families, is 34 onaangetaste kontroletrios nagegaan. Verder is die eksoom van 85 VSA-pasiënte ook ondersoek. Draers van unieke, spontane KNV'e (>30 kb) is uitgesluit. Die uitsluiting is gebaseer op vorige KNV-skanderings van hierdie groep pasiënte. Die navorsers het 'n analitiese pyplyn gebruik wat voorheen deur ander navorsers beskryf is, asook 'n reeks filters, insluitend die finale bevestiging deur Sanger se

reeksbepaling van alle familieleden (Xu et al. 2011). Meer as 90% van die ENV'e en 20% van insluitings of weglatings is geëvalueer. Daar was 'n ooreenkoms tussen die ouderdom van die vader by die pasiënt se geboorte en die getal spontane gebeure per afstammeling. Geen ander beduidende verskille is gevind nie. Individue met jonger vaders (22–30 jaar oud by die pasiënt se geboorte) was geneig om laer gemiddelde spontane mutasietempo's te hê as diegene met ouer vaders (Xu et al. 2012).

Gene aangetas deur spontane variante was in hierdie studie nie beduidend verteenwoordig in twee voorheen vasgestelde, uitgebreide lysse van sinaptiese gene nie. Verder het pad-analise nie enige beduidend verrykte funksionele groepe gevind nie (Xu et al. 2012). Pad-analise is gedoen deur gebruik te maak van die DAVID-annotasie-instrument. PPI het 'n beduidend groter verbintenis tussen mutasietekens getoon as wat verwag sou word by toevallige mutasies. Multigene PPI-groepe het een ingesluit wat gesentreer is op MTOR en een wat gesentreer is op CANX. Laasgenoemde het 'n ekstrasellulêre matriks en selaanhegtingsproteïene ingesluit. Dit suggereer dat diverse skisofrenie-risikogene moontlik kan uitloop op 'n korter lys van funksionele modules (Xu et al. 2012). Ondersoek is ingestel om te bepaal of verryking in funksionele spontane gebeure bepaal word deur die ontwikkelingspatroon van breinuitdrukking van die gemuteerde gene (Colantuoni et al. 2011; Kang et al. 2011). Die grootste effek is waargeneem in die hippokampus en die dorsolaterale prefrontale korteks. Dit is die twee breinareas wat in skisofrenie geïmpliseer word. Die grootste effek is waargeneem by gene wat die meeste uitdrukking vind in die prenatale periode (Barch & Ceaser 2012). Dit is van belang dat daar 'n funksionele ooreenkoms is tussen die prenatale uitdrukking van teikenorgane en die neuro-ontwikkelyngsimpak van die ooreenkomstige mutasies. Onder pasiënte met spontane mutasies was dié met mutasies in prenataal gebaseerde gene meer geneig tot veelvoudige (>3) gedragsabnormaliteite in die eerste 10 jaar van hul lewe. Hulle het ook ernstiger funksionele inkortings in die latere verloop van siekte gehad (Sobin et al. 2003).

Vyftien gedeelde gene met funksioneel spontane gebeure is geïdentifiseer toe skisofrenie met outismespektrumsteurnis vergelyk is (Iossifov et al. 2012; Neale et al. 2012; O'Rook et al. 2012; Sanders et al. 2012). Dit is oorvleueling binne kansverwagting ( $p = 0.29$ ). Dit is noemenswaardig dat 11 van die 15 gedeelde gene (73%) ingesluit is in die lys van teikens vir prenatale uitdrukkingsydigheid. Die kans dat dié oorvleueling 'n toevallige bevinding is, is baie laag ( $p = 0.004$ ). Die groot meerderheid van die teikens vir prenatale uitdrukkingsydigheid kom sterk na vore gedurende die eerste en tweede trimesters van swangerskap. Daar is oorverteenvoering van kerngene betrokke by chromatien-hermodellering, kernvervoer, transkripsiebeheer en die oordrag en afbreek van proteïene. Die teikens sluit ook gene in betrokke by interaksies van sel tot sel en van sel tot matriks. Dit is 'n onderafdeling wat interaksie toon met twee sleutel-aanhegtingsproteïene: THBS1 en ITGA6 (Christopherson et al. 2005; Georges-Labouesse et al. 1998). Laasgenoemde twee proteïene is ook betrokke by sinaptogenese, aksionale groei en kortikale laagvorming. Navorsers bevestig dat gene met sydigheid vir prenatale uitdrukking hoogs verryk is met mikro-RNA-teikens. Daar is verder bevind dat 'n nominaal beduidende verryking van hsa-miR-367- en hsa-miR-1244-teikens ook teenwoordig is (Colantuoni et al. 2011). In vergelyking hiermee sal die risiko bygedra deur teikens van postnatale uitdrukkingsydigheid verband hou met hul betrokkenheid by intrasellulêre seinprosesse (GTPase, DAG, of die kalsiummodelleringsein), wat diverse aspekte van neuronale konektiwiteit reguleer.

Die vraag wat gevra is, is watter individuele gene meer geneig sal wees om tot die risiko van siekte by te dra. Navorsers het vier gene gevind wat verander is deur twee spontane gebeure, elk in nieverwante pasiënte. Drie van hierdie gene was geïmpakteer in pasiënte uit twee verskillende getoetste bevolkings. Daar was óf spontane wanmutasie ENV (TRRAP en VP539), óf invoeging óf weglating (LAMA2). Nie een van hierdie gene was aangetas in die Afrikanergroep of die Simons Simplex Collection (SSC) kontrolegroep nie. Op grond van die aantal spontane mutasies in die datastel, sal die observasie van vier sulke herhalende gebeure

'n  $p$ -waarde van 0.002 hê. Daar is een van die vier kombinasies (in LAMA2) wat individueel statisties beduidend was ( $p = 0.017$ ).

LAMA2 encodeer die laminien-alfa-2-ketting wat een van die twee subeenhede van laminien-2 en -4 verteenwoordig. Dit bind aan ITGA6, 'n teiken vir prenatale uitdrukkingsydigheid. Homosigotiese mutasies in LAMA2 lei met variërende penetrasie tot oorerflike spierdistrofie, gekenmerk deur SSS-betrokkenheid, insluitend witstof-abnormaliteite, kognitiewe inkorting, konvulsies en neuronale migrasiedefekte (Jones et al. 2001). 'n Spontane mutasie in die isovorme LAMA1 is ook deur 'n ander studiegroep oor skisofrenie beskryf (Girard et al. 2011).

Een wanmutasie en een niekoderende mutasie ENV by beide die Afrikaner- en die Amerikaanse groep van dihidropiramidien-dehidrogenase (DPID) is geïdentifiseer (Xu et al. 2012). DPID is die aanvanklike en tydbepalende faktor in die pad van pirimidien-katabolisme (Van Kuilenburg et al. 1999). Dit moduleer die produksie van beta-alanien, 'n neuromodulator van transmissie-inhibering in die brein (Tiedje et al. 2010). Abnormale urinêre ekskresie van timien en urasien bevestig DPID-gebrek of -tekort by die mutasiedraer. Heterosigotiese weglatings wat of DPID insluit, of daarin voorkom, sowel as gewysigde uitdrukkings, is beskryf by outismespektrumsteurnis en intellektuele inkorting (Ben-David et al. 2011; Carter et al. 2011; Willemsen et al. 2011). Geen van hierdie steurnisse was teenwoordig in die draer van die DPID-mutasie nie. Dit sou dui op 'n variasie in uitdrukkingsvermoë.

Dit is opmerklik dat TRRAP en VP539 ook mutasies ondergaan in outismespektrumsteurnis (O'Rook et al. 2012).

Die geïdentifiseerde funksionele spontane mutasies is vergelyk met die spontane KNV'e voorheen geïdentifiseer in twee groepe (22 KNV'e wat 156 gene beïnvloed het) (Malhorta et al. 2011; Xu et al. 2008). Vyf gene is verander deur beide spontane ENV'e en KNV'e. Hierdie vyf gene sluit in: DGCR2, TOP3B, CIT, STAG1 en SMAP2. Twee van die geenmutasies is teenwoordig in pasiënte uit die twee verskillende bevolkings wat getoets is. Twee van dié gene val binne die 22q11.2-lokus wat vatbaarheid vir skisofrenie aandui (Xu et al. 2012).



Die voorafgaande bevindings impliseer die bydrae van 'n diverse stel spontane mutasies met 'n relatief hoë, maar onvolledige penetrasie tot die genomiese argitektuur van skisofrenie in die konteks van 'n balansmodel vir mutasieseleksie. Dit beklemtoon die belang van die gebruik van 'n familiesteekproef waarin siektegeskiedenis noukeurig omskryf is om hul rol uit te lig. In dié verband word voorspel dat, in die Afrikanergroep, ten minste 18% van sporadiese gevalle 'n spontane, patogeniese, eksoniese mutasie dra, terwyl ten minste 10% 'n spontane KNV dra (Xu et al. 2008, 2012). Met ander woorde, sulke mutasies verklaar 'n kwart tot 'n derde van alle sporadiese skisofreniegevalle. Gegewe dat die resultate van skanderings van nie-eksoniese gebiede nog na vore moet kom, toon die syfers heel waarskynlik onderrapportering. Die bevindings onder Afrikaner-skisofreniepasiënte dra by tot die verstaan van die neurale argitektuur van 'n risiko vir skisofrenie. Daar word afgelei dat die aantal lokusse vir skisofrenie meer as 850 is. Dié bevindings ontmasker die beduidende sensitiwiteit van die neurale netwerke wat die vatbaarheid vir skisofrenie onderlê tot presiese vlakke of aktiwiteit van baie diverse proteïene en seinmodules. Daar is, in die lig van die heterogenisiteit van skisofrenie, voorgestel dat die fokus op netwerke moontlik meer gelykmatig kan wees, eerder as dat dit op spesifieke neurosenders of seltipes toegespits is (Arguello & Gogos 2012).

Bevindings oor die genetika van skisofrenie is reeds diepgaande bespreek in Hoofstuk 1, maar die bepaling van siekterisiko moet nie alleen die funksie van die teikengeen in ag neem nie; die tydsberekening van die genetiese invloede is eweneens van kritiese belang. Spontane mutasies affekteer gene met diverse funksies en ontwikkelingsprofile, maar die bevindings omskryf 'n substansiële bydrae van mutasies in ontwikkelingsregulerende gene met hoër uitdrukking gedurende die vroeë en middelste fetale leeftyd. Verder is aangetoon dat sulke mutasies verryk is in die geval van volwasse pasiënte met prominente VANG. Dié bevindings word verder uitgelig in Hoofstuk 7.

Hierdie bevindings verskaf 'n meganistiese konteks waarin epidemiologiese korrelasies tussen verskeie prenatale omgewingsinvloede gedurende die eerste en tweede trimester van swangerskap en die risiko vir skisofrenie oorweeg kan word (Gilman et al. 2012). Die feit dat die uitdrukking van baie gene vir prenatale sydigheid onder streng mikro-RNS-kontrole is, kan die verband tussen mikro-RNS-disregulasie en psigiatriese steurnisse dalk verklaar (Stark et al. 2008). Die uitdagings wat oorbly, is om die betrokke biologiese prosesse en neurale netwerke te identifiseer en te bepaal hoe hulle geaffekteer word. Al hoe meer navorsing word in dié verband gepubliseer. Onbevooroordeelde netwerkbasisbenaderings sowel as dierlike en sellulêre modelle van herhalende mutasies sal vir hierdie doel waardevol wees (Karayiorgou et al. 2012).



# Geïsoleerde populasies

## ■ 6.1. Koppelingsonewewigtheid (KO) in Afrikaners

Vroeg in die genetikastudie van skisofrenie onder Afrikaners is 'n ondersoek gedoen na die agtergrondvlak van KO in die Afrikanerpopulasie. KO is die niespontane assosiasie van allele by twee of meer lokusse in 'n populasie. KO is teenwoordig wanneer die geobserveerde haplotipiese verspreiding van twee of meer merkers in 'n populasie beduidend verskil van die verwagte haplotipiese verspreiding (KO kan verkry word van die kruisprodukt van die geobserveerde alleelfrekwensie). Die toepaslikheid van die geneties geïsoleerde populasie vir die kartering van komplekse kenmerke is nagegaan (Hall et al. 2002, soos aangehaal in Roos 2008). Die provisionele kloning van gene wat algemene siektes onderlê, is een van die grootste uitdagings vir biomediese navorsing. Die tradisionele analise van ko-segregasie van siekte en genetiese merkers in stambome (koppelingsanalise) het beperkte krag waar komplekse oorerwingspatrone van toepassing is. 'n Aantal benaderings wat KO ontgin, is voorgestel om die probleem te oorkom, insluitend populasiegebaseerde, alleliese

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, 'Geïsoleerde populasies', in *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. 103-118, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.06>

assosiasiemetodes en die gekombineerde analise van koppeling- en alleliese assosiasies (Freimer, Service & Slatkin 1997; Jorde 1995; Risch & Merikangas 1996). Deur die families van stigterpopulasies na te gaan, sou beide van hierdie ontwerpe geïnkorporeer word. Die gemete KO-vlak tussen 'n merker en siekte-allele word bepaal deur verskeie elemente, insluitend die afstand tussen die merker en die siektegeen, die ouderdom van die siekte-allele, die frekwensie van die gekoppelde merkerallele, en ander minder voorspelbare kragte soos genetiese verskuiwing ('*drifting*'), tempo van populasie-uitbreiding, genetiese bottelnekke, en genetiese vermenging. Teoreties word verwag, en empiries geobserveer, dat KO afneem soos afstand toeneem. Studies toon dat die bydrae van herkombinasie tot die vlak van KO weglaatbaar klein is in 'n kort afstandreeks wanneer dit vergelyk word met ander kragte (Shifman & Darvasi 2001, soos aangehaal in Roos 2008). 'Soos die afstand toeneem, sal die toename in herkombinasiefrekwensie enige assosiasie degradeer. Gevolglik sal herkombinasie en afstand die primêre elemente word wat die vlak van KO bepaal' (Roos 2008:73).

Pasiënte uit stigterpopulasies sal heel waarskynlik segmente van 'n chromosoom met 'n siektegeen oorerf van 'n gemeenskaplike voorouer. In dié omgewing word merkerlokusse, waarvan 'n gedeelte haplotipe geïdentifiseer kan word, weer oorgeërf. Die relatief onlangse ontstaan van 'n sekere stigterpopulasie maak dit moontlik dat die chromosomale gebiede rondom spesifieke siekte-allele wat identies oorgedra is, groter sal wees as in niestigterspopulasies. Optimaal ontwerpte genoomwye skanderings wat gebruik maak van KO in stigterpopulasies met onlangse voorsate, sal minder merkers of 'n beduidend kleiner groep pasiënte vereis as soortgelyke skanderings in niestigterpopulasies (Chapman & Wijsman 1998). In die stadium toe daar met die Afrikanerstudie begin is, was daar nog baie onbeantwoorde vrae rakende die optimale ontwerp van sulke genoomwye karteringstudies. Dit het vrae ingesluit rondom die toepaslike demografiese geskiedenis van die stigterspopulasie, die toepaslike spasiëring van genetiese

merkers, en die toepaslike grense vir die bepaling van beduidendheid. Om hierdie vrae te kon beantwoord, moes die kragte wat die verspreiding van agtergrond-KO (ako) in die genoom beheer, beter verstaan word. In die studie het navorsers die verspreiding van ako in 'n groep Afrikanerfamilies nagegaan. Hierdie groep Afrikaners was afkomstig van Tshwane, Limpopo en Mpumalanga. Dit sou die groep Afrikaners insluit wat van die Kaapkolonie noordwaarts getrek het.

Die Afrikaners is in totaal ongeveer drie miljoen mense, wat afgestam het van 'n klein aantal oorspronklike setlaars. In 1652 het die eerste immigrante (skaars meer as 'n duisend), hoofsaaklik van Nederlandse oorsprong, hulle in die Kaap gevestig. In 1830 het van hulle noordwaarts getrek na die huidige Tshwane en Limpopo. Dié gemeenskappe was geografies geïsoleerd. Kulturele oorwegings, insluitend taalverskille (Afrikaanse taal afkomstig van Nederlands) en geloofspraktyke (die meeste Afrikaners was lidmate van die Nederduitse Gereformeerde Kerk) het hulle isolasie verder bevorder. Ondertrouery was algemeen, veral in die vroeëre generasies. Hoewel vermenging in onlangse jare plaasgevind het, was populasiegroei oor die afgelope 13–15 generasies hoofsaaklik die gevolg van reproduksie, aangesien immigrasie sedert stigting in daardie stadium minimaal was.

Die demografiese geskiedenis van die Afrikanerpopulasie word gesien in die buitengewoon hoë frekwensie van sekere raar mendeliese steurnisse. Daar is ook 'n buitengewoon lae diversiteit van die geassosieerde alleliese variante en 'n buitengewoon groot deel (8 cM –11 cM) van beperkte haplotipes rondom hierdie gene (Brink et al. 1987; Hayden et al. 1980; Leitersdorf et al. 1989; Rosendorff et al. 1987; Torrington & Viljoen 1991; Brink et al. 1987, soos aangehaal deur Roos 2008).

In die 2002-studie is die vlak van KO in Afrikaners ondersoek. Twee-en-sestig Afrikanerfamilies van die voortgaande studie oor die genetica van skisofrenie is betrek. Die pasiënte is afkomstig van Afrikanervoorsate wat noordwaarts getrek het.

Hierdie geneties geïsoleerde populasie is ondersoek om hulle geskiktheid te bepaal vir genoomwye koppelingstudies en KO-studies wat beoog om die gene te identifiseer betrokke by komplekse kenmerke (Hall et al. 2002). Strategieë wat verwarring sou veroorsaak in die interpretasie van KO-data is vermy.

Een belangrike bevinding van die studie is die groot aantal beduidende merker-tot-merker-assosiasies wat by 'n 3 cM–6 cM genetiese afstand aangeteken is. Dit sou inpas by beduidende bewyse van KO in Afrikaners volgens Gordon, Simonic en Ott (2000), oor 'n 5 cM-gebied in ander chromosomale areas. In hierdie studie is daar ook 'n direkte vergelyking van ako by chromosoom 18 gedoen tussen Afrikaners en vier ander populasies: twee geneties geïsoleerd, en die ander twee gemeng. Hierdie vergelyking dui op konstante hoër gemiddelde KO-waardes vir Afrikaners oor 'n genetiese afstand van 3 cM. Die laer KO wat waargeneem is in Finse populasies kan toegeskryf word aan 'n groter aantal generasies van eksponensiële groei in vergelyking met Afrikaners, wat gekenmerk is deur 'n onlangse bottelnekgebeurtenis (13–15 generasies gelede). Afrikaners het die inisiële vlak van KO behou oor groter genetiese afstande. Die behoud van ako oor groter afstande kan moontlik ook verband hou met die beperkte aantal oorspronklike stigters van die families wat ondersoek is of met vorige onopgespoorde vermenging. In daardie stadium is gehoop dat uitgebreide genealogiese navorsing sal help om die kragte te verstaan wat KO in hierdie populasie beheer.

As die resultate van die studie in sy geheel oorweeg word, blyk dit dat die Afrikanerpopulasie voldoen aan die gewenste standaard vir genoomwye skandering, soos deur uitgebreide KO vereis. In vergelyking met ouer stigterpopulasies van dieselfde grootte (soos die Finse populasie), sal beduidend minder merkers voldoende wees vir die genoomwye KO-analise van komplekse steurnisse in die Afrikaners. Die KO-bevinding, tesame met die feit dat groter groepe pasiënte versamel kan word, kan bydra tot die opsporing van KO en gevolglik makliker opsporing van gene wat matig bydra tot siekte. In hierdie geval sou die Afrikaners,

wat ongeveer drie miljoen uitmaak, nie dieselfde probleme oplewer wat gevind is by ander stigterpopulasies met uitgebreide KO, maar 'n klein populasiegrootte nie. In dié populasies is daar 'n beperkte aantal pasiënte beskikbaar vir bestudering, selfs in die geval van algemene steurnisse (Zavattari et al. 2000). Dit is die kombinasie van uitgebreide KO en die beskikbaarheid van 'n groter aantal studiepasiënte wat Afrikaners, as geneties geïsoleerde populasie, ideaal maak vir die kartering van komplekse kenmerke (Hall et al. 2002).

Daar was kommer dat bevindings oor die kartering van komplekse multigenetiese kenmerke in stigterpopulasies nie uitgebrei sou kon word na ander meer kosmopolitiese populasies nie. In daardie stadium was daar nie empiriese data wat daarvoor of daarteen sou kon getuig nie. Later in die studie is die teendeel egter bewys (sien bevindings oor MYO16 in Hoofstuk 3). Die Noord-Europese oorsprong van die Afrikaners (hoofsaaklik uit Nederland) kan bydra dat bevindings in dié populasie relevant kan wees vir baie ander Westerse populasies. Dit is moontlik dat slegs 'n subgroep van vatbaarheidsgene in die stigterspopulasie sal segregeer. Die identifisering van hierdie gene kan belangrike insig bied in die molekulêre en sellulêre paaie van die siekte en van belang wees in die ontdekking en ontwerp van nuwe geneesmiddels om die siekte te behandel.

'n Verdere kommer was die genetiese kartering van fenotipes as kliniese sindrome, eerder as kwantitatiewe kenmerke oor 'n spektrum. Die vraag was of die kliniese fenotipes in verskillende populasies met mekaar vergelyk sou kon word. Meer daaroor in Hoofstuk 2.

Verder het Hall et al. (2002) daarop gewys dat die geskiktheid van stigterpopulasies in die ontrafeling van komplekse kenmerke ander aspekte as uitgebreide ako-vlakke insluit, soos byvoorbeeld 'n meer uniforme omgewing, goeie genealogiese inligting, meer intakte families en 'n fenotipiese definisie wat makliker is om te standaardiseer.



## ■ 6.2. Omvang en verspreiding van KO in geïsoleerde populasies en die implikasies vir genoomwye studies (Service et al. 2006)

Toe die studie van Service et al. in 2006 gepubliseer is, was daar baie onsekerheid oor hoe om genoomwye assosiasiestudies te ontwerp en uit te voer (Thomas, Haile & Duggan 2005). In daardie stadium was dit nie moontlik om die hele genoom direk te ondersoek vir 'n assosiasie tussen siekte en kandidaatvariante nie. Genoomwye studies is nog indirek uitgevoer, deur die nagaan van ENP'e in KO vir die identifisering van assosiasies met ongetipeerde variante wat met 'n gegewe kenmerk verband hou. Die omvang en verspreiding van KO het die aantal ENP'e wat benodig is vir sulke studies bepaal. Die variasie in die demografiese geskiedenis tussen populasies genereer substansiële verskille in die omvang en verspreiding van KO (Stumpf & Goldstein 2003). Dit het variasie tussen populasies veroorsaak in die aantal ENP'e wat vir assosiasiestudies vereis word. Daar is voorheen voorgestel dat geïsoleerde populasies, veral populasies wat onlangs gestig is, moontlik langer stroke van KO kan hê as niestigterpopulasies (Peltonen et al. 2000; Pritchard & Przeworski 2001; Wright, Carothers & Piratsu 1999). Sulke geïsoleerde populasies sou minder merkers verg vir genoomwye assosiasiestudies of kan stellig beter genoomwye dekking gee met dieselfde aantal merkers. Die moontlike voordeel van geïsoleerde populasies was in daardie stadium nog nie gekwantifiseer nie. Die KO in 'n groter groep (200 individue) van elk van 11 goed omskrewende geïsoleerde populasies en 'n niestigterpopulasie afkomstig uit Europa, is ondersoek. Daar is gebruik gemaak van ENP-merkers wat gespaseer was regoor chromosoom 22 (Service et al. 2006).

Die 11 geïsoleerde populasies was van die volgende gebiede afkomstig:

- Antioquia in Colombia
- Asjkenasiese Jode van Oos-Europa
- Die Asore

- Costa Rica (Sentraalvallei)
- Suidwes-Nederland
- Finland: vroeë setlaars
- Finland: latere setlaars uit Kuusamo
- Finland: hele bevolking
- Newfoundland
- Suid-Afrika (Afrikaners)
- Sardinië (provinsie van Nuoro).

Saam met die elf geïsoleerde populasies is ook 'n niestigterpopulasie van Europa ingesluit. Die geskiedenis van die geïsoleerde populasies verskil in terme van faktore wat geïsoleer is en KO beïnvloed. Die populasies het verskil in terme van die mate van vermenging ten tye van stigting, grootte van die stigterpopulasie, en tydsverloop sedert stigting. Hierdie studie het 'n relatief groot aantal deelnemers gehad. Daar is 200 persone vir elke populasie ingesluit. Dit is bekend dat kleiner studiegetalle die krag van KO kan oorskat, want dit kan moontlik rare, rekombinante haplotipes uitsluit (Teare et al. 2002; Tenesa et al. 2004).

In die studie van Service et al. (2006) het die navorsers die KO in die populasie geanaliseer. Die digtheid van merkers was soortgelyk aan wat in daardie stadium beskikbaar was vir bepaling in genoomwye assosiasiestudies (Maraganore et al. 2005). Die gemiddelde heterosigositeit van merkers in die verskillende populasies was soortgelyk. Die reeks het gestrek van 0.359 (Sardinië) tot 0.373 (Antioquia). Die niestigterpopulasie was soortgelyk aan dié van Newfoundland en die Afrikanerpopulasie, en die minste soortgelyk aan die populasies van Antioquia, Kuusamo en Sardinië. Die populasies van Costa Rica en Antioquia was soortgelyk aan mekaar, sowel as aan die drie Finse populasies (Service et al. 2006).

KO-kaarte is saamgestel vir al die populasies (Maniatis et al. 2002). Met hierdie metode word afstande bepaal in KO-eenhede (KOE'e) tussen aangrensende pare ENP'e. Die KOE verteenwoordig die produk van die fisiese afstand tussen merkers en 'n parameter wat die eksponensiële afname in die

kans vir assosiasie tussen die merkers volgens die fisiese afstand sal bepaal. Die KOE-skaal het afstande wat bygevoeg word, en hierdie kaarte is soortgelyk aan herkombinasiekaarte. Die KOE-kaarte is meer robuus as die haplotipiese blokmetode in hul toepassing by die bepaling van variasiemerkerdigtheid (Ke et al. 2004). Vorige studies het getoon dat die eweredige verspreiding van merkers vir KOE-kaarte 'n eenvoudige, maar effektiewe strategie is om die toepaslike merkerdigtheid van assosiasiestudies te bepaal. Die profiele van die KO-kaarte was baie soortgelyk by al 12 populasies wat ondersoek is. Hierdie observasie is reeds voorheen gemaak (De La Vega et al. 2005; Tapper et al. 2003). Die patroon kom ooreen met gebiede van verhoogde en verlaagde herkombinasie wat algemeen is in alle populasies, soos aangetoon deur die vergelyking van koppelingskaarte (Kong et al. 2004). Hoewel die KO-kaarte vir die 12 populasies dieselfde vorm gehad het, het hulle baie verskil ten opsigte van algehele lengte. Die kortste kaart (en gevolglik die populasie met die mees ekstensiewe KO) was dié van die Finse populasie van Kuusamo. Die langste kaarte was dié van die Asore, Newfoundland, die Afrikaners en die niestigterspopulasie.

Daar is duidelike verskille tussen die populasies in die algehele omvang van KO. Die lengte van die KO-kaart in die oorgrote meerderheid van geïsoleerde populasies was ongeveer 20% – 45% minder as in die niestigterpopulasie. Die lengte van die KO-kaart verskaf 'n gids vir die minimum aantal merkers wat nodig is vir assosiasie-analise wat gelykemerker-spasiëring op die KOE-skaal vereis (De La Vega et al. 2005; Tapper et al. 2003). As slegs die lengte van die KO-kaarte in ag geneem word, dui die data daarop dat assosiasiestudies met persone van Finland, die geïsoleerde Nederlandse groep, Costa Rica, Antioquia, Sardinië en die Asjkenasiese groep ten minste 30% minder merkers benodig as studies van niestigterpopulasies. Die voordeel daarvan om te werk met sulke geïsoleerde populasies wat minder KO-gate bevat, word duidelik wanneer die addisionele merkers wat vereis word om die gate te vul, in ag geneem word. Merkerstelle wat voorgestel word vir genoomwye KO-karteringstudies, word

gespaseer op soortgelyke digthede as die huidige gebruik in analyses. Dit beteken dat karteringstelle beter genoomdekking bied vir die opsporing van KO in geïsoleerde populasies as in niegeïsoleerde populasies (Service et al. 2006).

Twee van die belangrikste bepalers van die omvang van KO in 'n populasie is die effektiewe populasiegrootte en die tydperk sedert stigting. Die populasiegrootte word sterk beïnvloed deur die aantal stigters en die uitbreidingstempo van die populasie. Hierdie faktore beïnvloed onderskeidelik die aantal verskillende haplotipes teenwoordig in die populasie en die aantal geleenthede vir die herkombinasie van merkers. In die geval van die Kuusamo-stigterspopulasie, is daar presiese historiese data wat bewys lewer van onlangse stigting deur 'n paar individue, met 'n aanvanklike populasiebottelnek en toe vinnige uitbreiding van die populasie. Dit sou inpas by die bevinding dat die KO in hierdie groep meer uitgebreid is as in enige van die ander populasies. In teenstelling hiermee, het die Newfoundlandse en Asoriese populasies relatief baie stigterslede gehad en lae tempo's van uitbreiding. Dit sou verklaar waarom laer KO in daardie populasies teenwoordig is. Vermenging en inteling is twee ander moontlike verklarings vir die variasie in lengte van KO-kaarte en die aantal KO-gate teenwoordig in geïsoleerde populasies. Genetiese vermenging ten tye van stigting is 'n moontlike bron van toename in KO in 'n populasie. Twee geïsoleerde populasies met goed gedokumenteerde aanvanklike genetiese vermenging, is Costa Rica en Antioquia (Carvajal-Carmona et al. 2003). Hierdie twee populasies toon 'n groter omvang van KO en minder KO-gate as die niestigterspopulasie. Dit is moeilik om retrospektief te ontrafel wat die relatiewe bydrae van genetiese vermenging en ander aspekte van die populasiegeskiedenis tot die KO-faktor is. Inteling is moontlik hoër in geïsoleerde populasies, hoewel die merkerheterosigositeit in hierdie studie in die verskillende populasies soortgelyk was, wat daarop sou dui dat inteling, in teenstelling met die omvang van KO, nie 'n groot faktor in die ontstaan van variasie in dié populasies is nie (Service et al. 2006).

Die vergelyking van 12 populasies, waarvan 11 geïsoleerde populasies is, dui daarop dat geïsoleerde populasies wat duidelik onlangse populasiegroei toon, veral as dit 'n klein stigterpopulasie is, oor die algemeen hoër vlakke van KO het. Hulle toon baie minder gebiede met baie lae KO. In hierdie geïsoleerde populasies sal dit moontlik wees om genoomwye assosiasiestudies te doen, met minder ENP'e as in niestigterpopulasies. Die geïsoleerde populasies sal minder gebiede toon waar assosiasie onopspoorbaar is, met kommersiële merkerstelle wat vir genoomwye studies beskikbaar is.

'n Verdere studie is gedoen oor die KO en haplotipiese homosigositeit in die 12 populasies deur gebruik te maak van hoëmerkerdigtheid-genotipering (Wang et al. 2006). Homosigositeit is 'n basiese genetiese konsep. Die identifikasie van oormatige homosigositeit in genotipiese data kan waardevolle inligting verskaf vir 'n wye reeks populasiewye genetiese ondersoeke. Dit kan moontlik ook 'n aanduiding wees van genomiese variasie wat met siekte verband hou. Die vlak van homosigositeit by 'n enkele merker dui op die ouderdom van die polimorfisme, die populasiestruktuur en -geskiedenis, en moontlik ook die effek van seleksie. Oormatig gedeelde homosigositeit van aangrensende merkers (haplotipiese homosigositeit) kan dui op selektiewe druk, KO, inteling en variasies van kopienommers.

Hoëresolusie- genotipiese data verskaf inligting wat nodig is om fynskaalse homosigositeit te evalueer. Verskeie datastelle van hoëdigtheid-genotipes toon lang stroke van homosigositeit wat teen alle verwagting in algemeen voorkom. Dit reflekteer moontlik die effek van inteling of seleksie. Die bepaling van homosigositeit in genotipiese datastelle kan ook gebruik word vir 'n verskeidenheid van statistiese analyses, soos byvoorbeeld as 'n maatstaf van KO. Een van die voordele van homosigositeit-gebaseerde maatstawwe, is dat die data nie in fases geëvalueer word nie. Dit is veral 'n nuttige kenmerk wanneer dit kom by die analyse van groot genotipiese datastelle (Hinds et al. 2005; The International HapMap Consortium 2005; Thomas et al. 2005).

In die studie van Wang et al. (2006) was die fokus op die verband tussen homosigositeit en KO. Die bevindings dui daarop dat homosigositeit konstruktief gebruik kan word om KO te meet. Dit is ook 'n eersteklas- opsporingsinstrument vir ander genetiese fenomene. Studies toon die teenwoordigheid van lang identiese stroke of homosigotiese merkers in individue wat hoëdigtheid-genotipering ondergaan het. In die studie verskaf die ondersoekers 'n model en algoritme om sulke segmente te identifiseer wat deur niespontane homosigositeit gekenmerk word. Die analise van 12 bevolkingsgroepe, wat 200 individue in elke groep ingesluit het en wat elk gegenotipeer is met 2500 merkers op chromosoom 22, dui daarop dat die oorgrote meerderheid van die niespontane homosigotiese segmente die gevolg is van KO. Dit kan dalk wees weens seleksie-effekte, maar is goed gekorreleer met die variasie in die herkombinasiefrekwensie. Navorsers moet egter versigtig wees wanneer homosigotiese haplotipes gebruik word om inteling te bepaal of om siektegene te lokaliseer, aangesien 'n akkurate oorweging van KO-vlakke gemaak moet word (Wang et al. 2006).

Genealogiese nasporing in Afrikanerfamilies is bespreek in Hoofstuk 4. Deur middel van hierdie indringende argivale navorsing is stambome teruggespoor tot in die vroeë 1800's, waarna gebruik gemaak is van 'n publikasie, *Genealogies of old South African families/Geslagsregisters van die ou Kaapse families* (De Villiers & Pama 1981), om familiestambome terug te spoor tot by die oorspronklike stigtervoorouer.

Daar is verwag dat 'n substansiële porsie van aangetaste individue in die stamboom dalk risiko-allele kan deel wat daargestel is deur een of 'n paar stigterslede. Simulasie is gebruik om die lengte van die haplotipe rondom die allele te bepaal. Die resultate het daarop gedui dat die ontwerp van benaderings om te soek vir gedeelde haplotipes tussen aangetaste individue deur gebruik te maak van kaarte met mikro-satellietmerkers wat 1 cM–2 cM uitmekaar is, in hierdie populasie moontlik is (Karayiorgou et al. 2004).

Die vasstel van gedetailleerde genealogiese verwantskappe tussen aangetastes, het dit moontlik gemaak om pasiënte saam te groepeer wat die genetiese basis vir die siekte sou deel. Dit het die soektog na segmente van gedeelde DNS, identies deur oorerwing, op 'n genoomwye vlak bemoontlik. Die bevindings van die navorsingondersoek in twee fases wat hierop gevolg het, is in Hoofstuk 4 bespreek.

## ■ 6.3. Demografiese geskiedenis van 11 geïsoleerde populasies

Hier word inligting gegee oor die 11 geïsoleerde populasies se geskiedenis. Dié inligting is waardevol vir die bepaling van die bruikbaarheid van die populasies vir assosiasiekartering. Hier word gefokus op die tydvak van stigting, populasiegrootte by stigting, en beperkte inligting oor populasiegeskiedenis.

### ■ 6.3.1. Antioquia en Costa Rica

Historiese gegewens dui daarop dat daar aanvanklik vermenging was tussen Spaanse setlaars en die inheemse bevolking. Die Spaanse setlaars was hoofsaaklik afkomstig van die Andalusië-streek. By beide hierdie populasies is daar onsekerheid oor die aantal stigters. Historiese gegewens dokumenteer nie die bydrae van Amerikaanse Indiane tot die genepoel nie. In beide populasies was die oorblywende inheemse populasie baie klein nadat die aanvanklike vermenging plaasgevind het. Daar is molekulêre bewyse van vermenging by die stigting van beide die geïsoleerde populasies (Carvajal-Carmona et al. 2003).

Antioquia en Costa Rica is 300 tot 400 jaar gelede gestig. In die studie van Service et al. (2006), waar die omvang en distribusie van KO in die 11 geïsoleerde populasies nagegaan is, het die groep van Costa Rica bestaan uit die ouers van persone met bipolêre steurnis of Tourette se sindroom. Die studiegroep van Antioquia het bestaan uit ouers van kontroletrio's.

### ■ 6.3.2. Finland

Hoewel die Finse nasie beskou word as 'n geïsoleerde populasie, het interne migrasie binne Finland 'n diverse populasie tot gevolg gehad (Varilo et al. 2003). Drie populasies van Finland is ondersoek (Rantakallio 1969):

1. die algemene Finse populasie
2. 'n groep gedeeltelik afkomstig van die vroeë stigters van Finland
3. 'n groep van Kuusamo, 'n klein subgeïsoleerde gebied met die latere stigters van Finland. (n.p.)

Die ontstaansgeskiedenis van Kuusamo is besonder goed gedokumenteer. Kuusamo is 310 jaar gelede deur 78 setlaars gestig. Uitgebreide KO is vasgestel in hierdie populasie deur die gebruik van mikro-satellietmerkers (Varilo et al. 2003).

Daar is studies wat die omvang van KO in die algemene Finse populasie vergelyk het met dié van die Verenigde Koninkryk en ander niestigterspopulasies. Baie beperkte genoomgebiede is gebruik en daar is gevind dat in Finland soortgelyke vlakke van KO as in niestigterpopulasies bestaan (Dunning et al. 2000; Eaves et al. 2000).

Die vroeë Finse populasie is hoofsaaklik gesentreer in die suidelike en westelike dele van die land. Finland is ongeveer 2000 jaar gelede gestig deur tussen 'n honderd en 'n paar duisend persone. Aan die begin van die 16de eeu het families van die vroeë Finland gemigreer na die noordelike en oostelike dele van die land (latere stigters). Die datum van die mees onlangse populasiebottelnek en die patroon van populasiegroei voordat die bottelnek plaasgevind het, het groter implikasies vir die patroon van KO as die stigtingsdatum van die spesifieke populasie. Die Finse populasie het 300 tot 400 jaar gelede 'n goed gedokumenteerde populasiebottelnek beleef. Daarna het 'n dramatiese uitbreiding in die grootte van die populasie plaasgevind. Dit is om dié rede dat hulle, vir alle praktiese



doeleindes, beskou kan word as 'n onlangs geïsoleerde populasie (Varilo et al. 2003).

In die studie van Service et al. (2006) het die groep van Kuusamo bestaan uit lukraak geselekteerde individue, asook deelnemers aan 'n skisofreniestudie. Die frekwensie van siekte in die totale studiegroep was ongeveer dieselfde as in die populasie as geheel. Die groepe wat die algemene bevolkings van Finland en Kuusamo verteenwoordig het, is nie gekies met betrekking tot enige fenotipiese kenmerke nie, maar is lukraak geselekteer. Die Kuusamo-kohort het bestaan uit alle inwoners gebore in 1966 in die twee mees noordelike provinsies van Finland.

### ■ 6.3.3. Suidwes-Nederland

Hierdie geïsoleerde groep is in die middel van die 18de eeu deur minder as 400 persone gevorm. Tot die laaste paar dekades het afstammeling van die stigters in isolasie met minimale immigrasie geleef. Immigrasiesyfers was minder as 5%. Sedert die jaar 1848 het die populasie uitgebrei van ongeveer 700 individue tot 22 000 inwoners in 2006. 'n Patroon van uitgebreide KO, soortgelyk as wat aangetoon is in Costa Rica, is vasgestel deur die gebruik van mikro-satellietmerkers (Aulchenko et al. 2004; Pardo et al. 2005). Die persone wat deel uitgemaak het van die studie van hierdie geïsoleerde Nederlandse populasie was lukrake lede van die populasie (Service et al. 2006).

### ■ 6.3.4. Asjkenasiese Joodse populasie

Hierdie populasie is baie oud. Soos die Finse populasie, het ook dié groep substansiële bottelnekke in groei regdeur sy geskiedenis ondergaan. Studies toon dat die meerderheid hedendaagse Asjkenasiese Jode teruggespoor kan word na individue wat 300 tot 400 jaar gelede geleef het (Risch et al. 1995; Slatkin 2004). Die omvang van KO in die Asjkenasiese populasie was soortgelyk as wat gevind is in die niegeïsoleerde populasie van die Verenigde Koninkryk. In hierdie studie is

385 ENP-merkers met 'n algemene minderheidsalleel gebruik (>10% frekwensie) (Dunning et al. 2000).

Diegene wat deel uitgemaak het van die Asjkenasiese groep is die ouers van persone gewerf vir 'n studie van Tourette se sindroom (Service et al. 2006).

### ■ 6.3.5. Die Asore

Die Asore was onbewoonde eilande tot die vroeë deel van die 15de eeu toe die eerste Portugese setlaars daarheen gemigreer het (Pato et al. 1997). Die aanvanklike bevolking is op 'n sistematiese wyse aangevul deur immigrante van 'n verskeidenheid Europese bestemmings. Daar is nie molekulêre bewyse van vermenging nie. Anekdotiese bewyse dui daarop dat die populasie tog gemeng kan wees (Pato et al. 1997). Die populasie het beperkte uitbreiding na stigting getoon. Dit het oor die laaste 200 jaar min of meer verdubbel (Baganha 2001). Die persone van die Asore ingesluit in die studie deur Service et al. (2006) was ouers van skisofreniepatiënte wat vir 'n studie gewerf is.

### ■ 6.3.6. Sardinië

Geïsoleerde nedersettings binne Sardinië het beduidend verhoogde vlakke van KO in vergelyking met kosmopolitiese populasies (Tenesa et al. 2004; Zavattari et al. 2000). Aan die ander kant het die algemene populasie van Sardinië soortgelyke vlakke van KO as niegeïsoleerde populasies. Nuoro is een van die oudste geïsoleerde groepe in Sardinië. Dit is 'n provinsie in Sardinië wat meer as 3000 jaar gelede gestig is. Die isolasie van hierdie area het bygedra tot verskille in alleelfrekwensies in vergelyking met ander Europese populasies. Die ouderdom van dié populasies het bygedra tot baie geleenthede vir herkombinasie tussen merkers. Die persone van die Nuoro-provinsie in Sardinië wat ingesluit is in die studie deur Service et al. (2006) is vrouens, wat deelgeneem het aan 'n voortdurende studie van die genetica van borskanker, asook hulle mans.

### ■ 6.3.7. Newfoundland

Dit is 'n onlangs geïsoleerde populasie. Die stigting was minder as 400 jaar gelede. Dit verskil van ander geïsoleerde populasies in dié opsig dat dit 'n baie groot stigtersgrootte gehad het (Bear et al. 1987). Die alleelfrekwensie van die populasie is baie soortgelyk aan dié van niestigterpopulasies afkomstig van Europa. In hierdie spesifieke geïsoleerde populasie was daar relatief min geleentheid vir genetiese wegdrywing en die meeste van hulle is verbind deur meer meiotiese stappe as in 'n vinnig groeiende populasie (Wright et al. 1999). Die groep persone van Newfoundland wat ingesluit is deur Service et al. (2006) was lukrake individue in die populasie.

### ■ 6.3.8. Afrikanerpopulasie

Dit is interessant om te sien hoe die voorafgaande inligting van tien ander geïsoleerde populasies met dié van die Afrikaners vergelyk. Die Afrikanerpopulasie is onlangs deur 'n klein bevolking gestig. Hierdie populasie toon 'n goed gestabiliseerde stigterseffek (Groenewald et al. 1998). Die populasie toon uitgebreide langreeks-KO in beperkte analises van mikro-satellietmerkers (Gordon et al. 2000; Hall et al. 2002). Die Afrikaners is baie soortgelyk aan Europese niestigterspopulasies in terme van alleelfrekwensie. Dunning et al. (2000) het bevind dat die omvang van KO in Afrikaners soortgelyk is aan wat in 'n niegeïsoleerde populasie van die Verenigde Koninkryk gevind is. Die persone uit die Afrikanerpopulasie, ingesluit in die studie deur Service et al. (2006), was ouers van pasiënte wat vir 'n skisofreniestudie gewerf is.

# Vroeë afwykende niepsigotiese gedrag in skisofrenie

## ■ 7.1. Inleiding

Vyftien jaar gelede het alle gegewens in mediese, anatomiese en neuro-anatomiese literatuur daarop gedui dat skisofrenie 'n neuro-ontwikkelingsteurnis is. Die wortels van die siekte kon teruggevoer word na die vroeë kinderjare (Geddes & Lawrie 1995; Verdoux et al. 1997; Waddington & Buckley 1996). Retrospektiewe en prospektiewe studies oor hoërisikogedrag in skisofrenie het getoon dat vroeë afwykende gedrag voorkom by kinders wat later skisofrenie ontwikkel (Cannon & Jones 1996). Hierdie afwykende gedrag is gekoppel aan vroeë neuro-ontwikkelingsabnormaliteite (Cannon et al. 1997) wat moontlik kon dui op abnormaliteite in spesifieke neurale paaie. Prospektiewe longitudinale studies van groot groepe het daarop gedui dat motoriese ontwikkeling vertraag is en spraakprobleme meer algemeen voorkom by kinders wat later skisofrenie ontwikkel (Jones et al. 1994). Wat die

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, 'Vroeë afwykende niepsigotiese gedrag in skisofrenie', in *Genetiese bevindings in 'n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. 119-144, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.07>

voorskoolse jare en vroeë skooljare betref, het studies gedui op alleen speel (Jones et al. 1994). Kognitiewe inkorting ten opsigte van verbale, nieverbale en wiskundige vaardighede is aangetoon op die ouderdomme van 8, 11 en 15 jaar (Jones et al. 1994). Wanaanpassing in die klaskamer is ook aangetoon (Done et al. 1994). Bandopname-analises het getoon dat abnormale sosiale reaksies en vreemde bewegings en houdings in kinders die latere ontwikkeling van skisofrenie akkuraat voorspel (Walker & Lewine 1990). Sosiale en akademiese inkorting in die eerste paar skooljaar het meer voorgekom in 45 toekomstige skisofreniepasiënte as in 'n psigiatriese kontrolegroep (Foerster et al. 1991).

VANG kom net voor in 'n subgroep skisofreniepasiënte (Sobin et al. 2001; Torrey et al. 1994). Dié vroeë afwykende gedrag is gekoppel aan die latere verloop van skisofrenie.

Sobin et al. (2001) het VANG ondersoek as 'n endofenotipiese merker in genetiese skisofreniestudies. Vir die bepaling van VANG in die kindertydperk is sewe afdelings van gestruktureerde vroeë rondom vroeë kinderjare, funksionering en gedrag gebruik (Sobin et al. 2001). Hierdie inligting is bygevoeg by die oorsigafdeling van die Diagnostiese Onderhoud vir Genetiese Studies (DOGS). Die inligting is verkry voor die pasiënt 'n simptoombeskrywing gerapporteer het. Spontane rapportering van vroeë ondervindings uit die kinderjare is aanvanklik ontlok. Daarna het gestruktureerde vroeë gevolg, wat sewe areas van moontlik afwykende gedrag betrek het, soos deur vorige navorsing gevind is by sommige preskisofrenie pasiënte. Die areas van afwykende gedrag het die volgende ingesluit: sosiale funksioneringsprobleme, vreemde gedrag, aggressie wat nie uitgelok is nie, erge angs, chroniese hartseer, aandaginkorting en leerprobleme. Wanneer 'n pasiënt positief gerespondeer het op een van die gebiede, het die ondersoeker vir voorbeelde van die gedrag gevra. Daar is ook vasgestel of die gedrag episodies of aanhoudend van aard was.

Hierdie vroeë afwykende gedrag moes voor 10-jarige ouderdom teenwoordig wees en moes aanhoudend voorgekom het. Enkele sporadiese gebeure, of episodiese voorkoms van afwykende gedrag gemeng met normale funksionering, asook

probleme wat na 10-jarige ouderdom na vore gekom het, is nie beskou as aanduidend van VANG nie. Die afsnypunt van 10 jaar is gebruik om te voorkom dat gedrag wat verband hou met prepuberale hormonale veranderinge ingesluit word. Verder is vroeë afwykende gedrag wat gepaardgegaan het met mishandeling, afskeping, of 'n gebroke familie, van oorweging uitgesluit (Sobin et al. 2001).

Sosiale onttrekking sou pasiënte insluit wat gerapporteer het dat hulle as kinders geen vriende gehad het nie, konstant alleen gespeel het, en/of interaksie met ander kinders aktief vermy het. Vreemde gedrag het dinge ingesluit soos skreeu-uitbarstings wat nie verband gehou het met eksterne gebeure nie, om in ander persone se huise rond te dwaal of vreemde oortuigings oor ander persone. Uitermate aggressie is aangedui deur aanvalle op ander kinders of familielede wat nie uitgelok is nie.

Erge angste word beskryf in pasiënte wat ervaar het dat hulle in hul kinderjare deur uitermate en onrealistiese vrese gedomineer is. Voortdurende hartseer verwys na die belewing van gedurige, onverklaarbare hartseer dwarsdeur die kinderjare. Sulke kinders huil gereeld sonder rede en/of is verwys na professionele persone weens hulle depressiewe gemoedstoestand. Aandaginkorting is oorweeg as teenwoordig te wees indien 'n onderwyser of professionele persoon 'n opmerking daarvoor gemaak het en die pasiënt 'n onvermoë ervaar het om aandag te skenk. Leerinkorting moes formeel gediagnoseer gewees het of die pasiënt moes gerapporteer het dat hy of sy in 'n remediërende stroom van onderwys geplaas was.

Sobin et al. (2001) bespreek probleme rondom die retrospektiewe inwin van inligting oor verskillende aspekte van vroeë kinderjare en abnormale gedrag. Baie gedetailleerde gedragsinstrumente vir die kinderjare bestaan. Die meeste van dié instrumente is egter ontwerp om voltooi te word deur ouers en/of onderwysers wat daagliks kontak het met die betrokke kind en die toepaslikheid van dié instrumente in retrospektiewe studies met volwasse pasiënte is nog nie vasgestel nie. Hierdie navorsers het verkies om die vrae oor VANG aan die

deelnemende pasiënte te stel, eerder as aan hulle ouers. Hulle noem die teenstrydighede wat opgeduik het toe die ouers aanvanklik ondervra is. Baie ouers sou min of geen feite kon herroep rakende hulle volwasse kinders se kinderjare nie. Ouers het ook dikwels 'n globale indruk gehad dat die volwasse skisofreniepasiënt op alle vlakke ingekort was. As die ouers gevra is om voorbeelde van sulke gedrag te gee, kon hulle egter nie. Hulle kon nie voorbeelde noem van die sewe spesifieke areas waarna uitgevra is nie. Daar was ook ouers wat reguit gesê het hulle wil nie inligting gee wat hulle kinders in 'n slegte lig sou stel nie. Die navorsers het tot die gevolgtrekking gekom dat inligting verskaf deur ouers van min waarde is. Die beste bronne van data vir retrospektiewe studies oor VANG moet nog bepaal word deur verskillende bronne van inligting (soos ouerverslae, kinderverslae, skolastiese en psigiatriese verslae) op te weeg en te vergelyk.

In die ondersoek van Sobin et al. (2001) is demografiese sindroom- en simptomekenmerke, en VANG in 205 volwasse deelnemers met 'n diagnose van skisofrenie en SAS ondersoek. Die ondersoekgroep was Europees-Kaukasies en woonagtig in die VSA. Sestig persent van die volwasse pasiënte het een of meer area van VANG voor 10-jarige ouderdom gerapporteer, 'n hoër persentasie as wat voorheen gerapporteer is (Offord & Cross 1969). Daar is oorweeg dat ouderdom ten tye van die ondersoek en die verloop van siekte die inwin van inligting kon beïnvloed het. Daar is egter vasgestel dat hierdie faktore nie verband met die rapportering van VANG gehou het nie. Die navorsers meld dat die pasiënte direk en diepgaande uitgevra is. Spesifieke voorbeelde van probleme en gedrag is genoteer. Hulle noem dat die meeste pasiënte spesifieke ondervindings uit hul kinderjare kon terugroep, lank voor hulle met 'n psigiatriese siekte gediagnoseer is.

Hierdie navorsers het bevind dat daar 'n verband is tussen vroeë sosiale disfunksie en 'n vroeër aanvang van skisofrenie. Dit bevestig vorige bevindings in hierdie verband (Belmont 1964; Hollis 1995) en is belangrik vir genetiese studies.

Wanneer genetiese siektes 'n baie vroeë aanvang het, is die identifisering van siektegene, sowel as spesifieke geenmutasies wat verband hou met die siekte, meer positief. Die identifisering van veelvuldige generasiestambome waar vroeë aanvang van Alzheimer se siekte prominent voorgekom het, het gelei tot rigtingbeduidende prominente ontdekking van dié presenilien (Levy-Lehad et al. 1995). Die akkurate identifisering van die aanvang van 'n komplekse steurnis is kritiek vir genetiese studies. Daar is voorgestel dat preskisosfrenie VANG moontlik kan dui op 'n ontwikkelingsprogressiewe sub tipe van die siekte (Stefan & Murray 1997). Dit sou inpas by die progressiewe neuro-ontwikkelingsmodel van skisosfrenie. In die konteks van hierdie model, sou VANG (en dan spesifiek sosiale inkorting) kon dui op siekte-aanvang en 'n moontlike genetiese vorm van die siekte (Sobin et al. 2001).

In 'n opsomming van die uitgebreide literatuur oor premorbiede kwesbaarheid vir latere psigose, kom Liu et al. (2015) tot die gevolgtrekking dat sosio-emosionele abnormaliteite 'n voorspeller is waaruit later 'n psigose sal ontwikkel (Poulton et al. 2000; Reichenberg et al. 2010). Dit is egter gevaarlik om op hierdie voorspellers staat te maak, aangesien baie van die faktore nie spesifiek tot psigose is nie (Jones et al. 1994; Owen et al. 2011). Dit sou van waarde wees indien die vroeë en spesifieke wortels van die ontwikkelingsdefekte opgespoor kon word.

'n Verdere bevinding van Sobin et al. (2001) is dat daar 'n groter kans is vir familiële skisosfrenie in pasiënte met aandaginkorting en/of leerprobleme. Dit sou 'n aanduiding kon wees dat hierdie vorm van afwykende gedrag 'n kritieke fenotipiese skakel is tussen genetiese invloede en skisosfrenie.

## ■ 7.2. VANG in skisosfrenie by VSA- en Afrikanerpasiënte

Van die navorsers betrokke by die studie oor VANG in VSA-pasiënte (Sobin et al. 2001) was ook betrokke by die studie



oor die genetica van Afrikaners met skisofrenie. In 2003 publiseer hulle die resultate van 'n vergelykende studie van VANG in Afrikaner en VSA-pasiënte met skisofrenie en SAS (Sobin et al. 2003).

In hierdie studie ondersoek die navorsers die demografie, sindroomverloop, simptome en VANG-geskiedenis van 109 Afrikanerpasiënte met 'n DSM-diagnose van skisofrenie of SAS, in vergelyking met 109 ouderdoms- en geslagsooreenkomstige VSA-pasiënte. Die navorsers wou vasstel of die insidensie van VANG dieselfde sou wees onder die Afrikanerpasiënte as by die VSA-groep en of die assosiasies tussen VANG en latere siektekenmerke sou ooreenstem.

Van die demografiese verskille tussen die VSA- en Afrikanergroep is dat die manlike Afrikanerpasiënte minder jare opleiding as die VSA-pasiënte gehad het. Op die oog af sou dit verklaar kon word deur 'n ernstiger vorm van skisofrenie met erger kognitiewe inkorting onder die Afrikanerpasiënte. Nadere ondersoek het egter getoon dat dit nie die geval was nie, aangesien die aanvangsouderdom van siekte later was by Afrikanerpasiënte as in die geval van die VSA-pasiënte. Hierdie teenstrydige bevinding in 'n meer geneties homogene groep pasiënte kan stellig verklaar word deur vertraagde herkenning van simptome en formele diagnose van die siekte in die Afrikanerkultuur. Daar kan baie redes wees waarom pasiënte met psigiatriese steurnisse nie dadelik vir behandeling geneem word nie. Verder kon die vroeëre verpligte militêre opleiding van mans in Suid-Afrika die voltooiing van gevorderde opleiding na hoërskool beïnvloed het.

Die aantal selfmoordpogings onder die VSA-pasiënte was twee maal soveel as onder die Afrikanerpasiënte. Die verklaring wat hiervoor gebied is, is dat Afrikanerpasiënte toegang gehad het tot, of woonagtig was in langtermynsorgfasiliteite. Hierdie veilige omgewing kon dié groep pasiënte beskerm teen selfmoordpogings. Sulke fasiliteite het nie meer in die VSA bestaan nie (Sobin et al. 2003).

Die bevindings rakende VANG in Afrikanerpasiënte was feitlik 'n duplikaat van die VSA-bevindings. Oor die algemeen was die frekwensie en verspreiding van gedrag in hierdie twee populasies

dieselfde. VANG is deur 69% van die Afrikaners gerapporteer, in vergelyking met 67% van die VSA-pasiënte. Afrikaners het meer erge vrese en aandag-inkorting gerapporteer. Wanneer die individuele gedragsimptome in groepe bymekaargesit is, het die getalle egter nie verskil nie. VANG in die eerste 10 lewensjaar was in beide groepe beduidend gekoppel aan latere siekte-uitkoms.

Daar was verskille tussen die twee groepe ten opsigte van spesifieke assosiasies. In die Afrikanergroep het erge vrees en/of chroniese hartseer 'n assosiasie getoon met 'n verhoogde risiko vir latere selfmoordpogings in die afwesigheid van SAS. Dit sou dui op 'n ernstiger tipe skisofrenie in dié groep. In die VSA-groep was erge vrees en/of chroniese hartseer geassosieer met SAS, en nie met selfmoordgeneigdheid nie. Hulle het ook meer sensoriese hallusinasies beleef, wat sou dui op 'n groter kliniese heterogeniteit in hierdie groep. In die Afrikanergroep was erge vrees en/of chroniese hartseer geassosieer met 'n verminderde frekwensie van latere alogie en afgestompte affek. Daar is gespekuleer dat vroeë emosionele reaktiwiteit in die Afrikaners 'n stabiele kenmerk gebly het wat tot voordeel was in die latere siekteverloop. Verder is gevind dat aandag-en/of leerprobleme in die Afrikanergroep geassosieer word met 'n latere risiko van gehoorhallusinasies. Gehoorhallusinasies word beskou as 'n ernstige simptome wat verband hou met 'n spesifieke perseptuele sisteem (McGuire et al. 1995). In die VSA-groep is hierdie gedrag slegs geassosieer met gedagteprosesversteuring. Dit is 'n meer kognitief wydlopige vorm van intellektuele inkorting. Verdere navorsing is nodig om vas te stel of dit 'n weerspieëling is van 'n minder of meer geneties homogene groepering wat aanleiding gee tot spesifieke kliniese sindroommanifestering.

'n Teenstrydige bevinding was dat vroeë aandag- en/of leerprobleme onder Afrikanerpasiënte geassosieer word met 'n beduidende afname in frekwensie van familieledes met skisofrenie. In die VSA-groep was hierdie tipe vroeë afwykende gedrag juis geassosieer met 'n familiegeskiedenis van skisofrenie, dus 'n meer familiële sub tipe van skisofrenie. Die afwesigheid van dié assosiasie by Afrikanerpasiënte het egter nie noodwendig die teenoorgestelde betekenis nie.

In Afrikanerpasiënte met sosiale inkorting was die aanvang van skisofrenie 1.96 jaar vroeër as in Afrikanerpasiënte sonder hierdie tipe VANG.

Die VSA-pasiënte het 'n assosiasie getoon tussen erge uitgesproke vrese en/of chroniese hartseer en latere sensoriese hallusinasies. Dit het voorgekom in vroulike pasiënte, maar nie in mans nie. Hierdie simptoom word geassosieer met 'n meer heterogene vorm van skisofrenie in VSA-vrouens. Die assosiasie is nie by die Afrikanerpasiënte gevind nie.

As 'n samevatting van die studies van Sobin et al. (2001, 2003) kan die volgende punte oor VANG uitgelig word:

- VANG in die eerste 10 jaar van lewe het voorgekom in ongeveer 68% van pasiënte met 'n leeftydidiagnose van skisofrenie of SAS. Dit is ook bevind deur vorige studies (Done et al. 1994; Offord & Cross 1969; Torrey et al. 1994).
- Hierdie groep pasiënte met die bykomende afwykende niepsigotiese gedrag, differensieer 'n groot en duidelike subgroep pasiënte waar die siekte dekades voor die aanvang van die volle sindromale siekte begin.
- Hierdie niepsigotiese gedrag is nie ingesluit in die huidige nosologie nie. Dié tipes vroeë afwykende gedrag word betekenisvol verbind aan latere sindroomkenmerke. Dit kan moontlik bewys lewer van voorlopers tot die volle siektesindroom.

Molekulêre bevindings ondersteun 'n genetiese basis vir dié sub tipe van skisofrenie (Liu et al. 2002a). In hierdie studie is die genetiese variasie by die 22q11 PRODH2/DGCR6-lokus verder ondersoek. 'n Ongewone patroon by dié lokus verhoog die vatbaarheid vir skisofrenie. Families is gestratifiseer volgens 'n geskiedenis van VANG (voor 10-jarige ouderdom) wat voorgekom het voor die aanvang van die sindroom. 'n Haplotipe-gebaseerde haplotipe- relatiewe risiko-analise (HHRR-analise) is op hierdie pasiënte uitgevoer. Daar was beduidende bewys in dié groep pasiënte van 'n assosiasie tussen VANG en die oordrag van die merker haplotipe van PRODH2. VANG het 2.4 keer meer voorgekom by die subgroep as by die totale volwasse skisofreniegroep.

Die studie van Sobin et al. (2003) toon ook dat die waarde en belang van VANG verskil tussen Afrikaner- en VSA-populasies. Hierdie verskille kan moontlik verband hou met die verskillende genetiese agtergronde van die spesifieke pasiëntpopulasies. In die meer heterogene VSA-groep was hierdie afwykende gedrag 'n aanduider van 'n vroeër aanvangsouderdome van siekte en 'n familiegeskiedenis van skisofrenie (Sobin et al. 2001). In die meer genetiese homogene Afrikanerpopulasie het VANG gedui op 'n verhoogde ernstigheidgraad van die sindroom, soos aangedui deur selfmoordpogings, swak skolastiese vordering en die verhoogde voorkoms van gehoorhallusinasies. Hoewel die spesifieke assosiasies tussen die twee populasies verskil het, het hulle klinies konstant voorgekom en was hulle betekenisvol. Vroeë vrese is 'n voorspeller van latere sindroomkenmerke geassosieer met erge gemoedsversteuring (selfmoord of SAS), terwyl vroeë aandag- en/of leerprobleme geassosieer is met 'n verhoogde risiko vir spesifieke tipes kognitiewe steurnisse (gehoorhallusinasies of gedagteprosesversteuring).

## ■ 7.2.1. Vraelys om VANG verder te ondersoek

1. Hoe het u oor die weg gekom met ander kinders? Het u vriende gehad? Het u dit geniet om met ander kinders te speel?  
[Indien persoon aandui dat daar isolasie of probleme was] Watter probleme het u ondervind? Wanneer (op watter ouderdom) het hierdie probleme begin?
2. Het u baie vrese gehad voor die ouderdom van 10 jaar? Dink u u het meer vrese gehad as ander kinders?  
[Indien JA] Hoekom sê u so? Waarvoor was jy bang? [Indien vrese rapporteer word] Wanneer (op watter ouderdom) het hierdie vrese begin?
3. Het u ooit probleme ondervind met aandagtoespitsing of dagdromery voor die ouderdom van 10 jaar?  
[Indien JA] Kan u hierdie probleme beskryf? Het ander persone dit opgemerk en kommentaar gelewer daaroor? Het u probleme

op skool ondervind as gevolg van aandaggebrek? Wanneer en op watter ouderdom het ander die probleme opgemerk?

4. As 'n kind voor 10-jarige ouderdom, is u ooit gediagnoseer met leerprobleme of het u probleme gehad om u skoolwerk te voltooi? [Indien JA] Watter tipe probleme het u ondervind (bv. sukkel om te lees, spraakprobleme en swak konsentrasievermoëns)? Is u ooit in 'n spesiale klas geplaas of moes u spesiale hulp kry om te help met u skoolwerk?

[Indien JA] Kan u die hulp beskryf wat aan u verleen is? Wanneer (op watter ouderdom) het hierdie probleme begin?

5. Was u ooit aggressief as 'n kind in vergelyking met ander kinders?

[Indien JA] Het u probleme as gevolg hiervan ondervind? Kan u die probleme omskryf? Het mense ooit kommentaar hieroor gelewer? [Indien JA] Wanneer en op watter ouderdom het hierdie probleme begin?

6. Het u ooit periodes gehad waar u baie hartseer was?

[Indien JA] Meer as ander kinders? Kan u dit beskryf? Wanneer en op watter ouderdom het dit begin?

7. As 'n kind voor 10-jarige ouderdom, het u goed gedoen wat ander persone gedink het vreemd of ongewoon is?

[Indien JA] Wat was dit? Wanneer en op watter ouderdom het dit begin? (Sobin 2001)

### ■ 7.3. VANG en bipolarê steurnis

Dit is nou meer as 30 jaar sedert die publikasie van die oorspronklike neuro-ontwikkelingsteorie van skisofrenie (Murray & Lewis 1987). Die outeurs se voorstelle is met die verloop van jare deeglik bevestig. Die spesifieke oorsake en meganismes betrokke by die siekte moet egter nog vasgestel word. Die neuro-ontwikkelingsoorsprong van gemoedpsigose (affektiewe psigose) is minder goed vasgestel in die literatuur (Laurens et al. 2015). Dit is bekend dat daar 'n gedeelde genetiese vatbaarheid vir skisofrenie en bipolarê steurnis is (Craddock, O'Donovan & Owen 2006; Lichtenstein et al. 2009). Daar is ook ooreenkomste in die neuropatologie van die twee steurnisse (Demjaha, MacCabe & Murray 2012; Murray et al. 2004).

Indien VANG in die kinderjare 'n moontlike endofenotipiese merker vir skisofrenie en skisoaffectiewe steurnis is, ontstaan die vraag of dit ook 'n endofenotipiese merker vir bipolarêre steurnis is. In 2005 bepaal en vergelyk navorsers die insidensie van VANG in die eerste 10 lewensjaar van Afrikanerpasiënte met bipolarêre steurnis, SAS en skisofrenie (Scholtz et al. 2005).

Geenidentifikasie in psigiatriese navorsing word bemoeilik deur die heterogene en onduidelike definisie van die kliniese fenotipe. Al word die standaard-DSM-kriteria gebruik om steurnisse te diagnoseer, is daar heterogeniteit in simptome van individue met dieselfde kliniese diagnose. Baie steurnisse kan nie geklassifiseer word deur van die standaard-DSM-kriteria gebruik te maak nie. Verfyning van die fenotipe deur gebruik te maak van endofenotipes kan van groot waarde wees. Die gebruik van endofenotipes verbeter die kans om meganismes van oorerwing te ontdek en om vatbaarheidsgene wat verband hou met 'n steurnis te identifiseer. Endofenotipes verskaf 'n manier om die 'stroomaf'-kenmerke of -fasette van 'n kliniese fenotipe te identifiseer. Só sal die 'stroomop'-gevolge van gene ook makliker vasgestel kan word. Die endofenotipe sal die pad kan merk tussen die genotipe en die gedrag wat ondersoek word. In hierdie geval: bipolarêre steurnis, skisofrenie of SAS (Gottesman & Gould 2003).

In 'n studie van Afrikanerpasiënte is die insidensie van VANG (voor die ouderdom van 10 jaar) bepaal en vergelyk in pasiënte met bipolarêre steurnis, SAS en skisofrenie. Die hipotese van hierdie studie was dat die voorkoms van VANG minder sou wees in pasiënte met bipolarêre steurnis as dié met skisofrenie en SAS (Scholtz et al. 2005). Hierdie studie, waarin sewe groepe van VANG voor die ouderdom van 10 jaar in die drie diagnostiese groepe vergelyk is, ondersteun ten sterkste die gebruik van VANG as 'n endofenotipiese merker in skisofrenie en SAS. Die frekwensie van dié gedrag was 65% in skisofrenie en 60% in SAS. Dit was statisties beduidend hoër as die frekwensie van 21% wat gevind is onder pasiënte met bipolarêre steurnis. Wat opgeval het in hierdie studie, is dat pasiënte met bipolarêre steurnis baie minder geneig is om sosialefunksie-inkorting en kognitiewe inkorting te toon as

die ander twee diagnostiese groepe. Hierdie bevindings sou inpas by vorige studies wat premorbiede intellektuele en gedragsfunksionering in die kinderjare ingesluit het. 'n Studie wat skisofrenie ( $n = 536$ ), SAS ( $n = 31$ ) en bipolarsteurnis sonder psigose ( $n = 68$ ) met mekaar vergelyk het, toon aan dat ingekorte intellek, taalontwikkeling en gedragsfunksionering spesifiek is tot die latere ontwikkeling van skisofrenie (Reichenberg et al. 2002).

In 'n uitgebreide longitudinale studie wat 50 087 manlike pasiënte ingesluit het, was laer IK (premorbid) geassosieer met verhoogde risiko vir skisofrenie, ernstige depressie en ander nieaffectiewe psigososiale, maar nie met bipolarsteurnis nie (Zammit et al. 2004).

'n Tekortkoming van die studie van Scholtz et al. (2005) was dat 'n geskiedenis van psigose nie ingewin is by die aanvanklike onderhoud van die pasiënte met bipolarsteurnis nie. Die geskiedenis van psigose in bipolarsteurnis is belangrik in die konteks van hierdie studie. Daar kan geredeneer word dat die vroeë afwykende gedrag verband gehou het met die psigose en nie noodwendig met die diagnose van bipolarsteurnis nie. Met die nagaan van kliniese lêers het 36% van pasiënte met bipolarsteurnis in die studie 'n geskiedenis van psigose gehad. Daar kan geredeneer word dat die hoër voorkoms van VANG, soos gevind in skisofrenie- en SAS-pasiënte, moontlik verband kan hou met psigose as sulks en nie beperk is tot hierdie steurnisse nie. Daar is aanbeveel dat toekomstige vergelykende studies groter getalle pasiënte met bipolarsteurnis, met psigose as 'n spesifiseerder moet insluit. Dit sal moontlik meer lig werp op die spesifieke bevindings van die studies.

Keck et al. (2003) rapporteer oor psigose in bipolarsteurnis en die fenomenologie en verloop van siekte. Die outeurs meld die verlies aan van diagnostiese spesifisiteit van enige enkele tipe psigotiese simptome. Hulle het geen beduidende verskil gevind tussen pasiënte met en sonder 'n geskiedenis van psigose ten opsigte van enige demografiese, psigososiale, werks-, of siekteverloopveranderlikes nie.

In die studie (Keck et al. 2003) het die pasiënte met bipolarsteurnis duidelik minder inkorting gehad van sosiale en kognitiewe funksionering as die ander twee diagnostiese groepe.

Verskeie ander faktore se verband met VANG in die eerste 10 lewensjaar is verder ondersoek in Afrikaner-skisofreniepasiënte, insluitend kannabismisbruik, OKV en OKS as komorbiditeit, kinderaanvangskisofrenie, voorkoms van spontane mutasies, ouderdom van vader by geboorte, asook VANG en spontane mutasies in skisofrenie.

## ■ 7.4. VANG, kannabismisbruik en skisofrenie

Kannabis word gewoonlik gerook deur hierdie pasiënte. Maar wat weet ons van nikotienafhanklikheid en skisofrenie?

Ernstige psigiatriese steurnisse en nikotienafhanklikheid kom dikwels saam voor. Persone wat ly aan skisofrenie rook meer as persone in die algemene bevolking (Harz et al. 2014). Rokers is ook meer geneig om te ly aan skisofrenie (Gage et al. 2014; Gurillo et al. 2015). Die morbiditeit en vroeë mortaliteit van individue met skisofrenie kan toegeskryf word aan rookverwante siektes (Crump et al. 2013; Olfson et al. 2015). Dit is belangrik om te verstaan waarom hierdie twee toestande saam voorkom, aangesien dit omvangryke gevolge kan inhou vir openbare gesondheidsorg (Hartz et al. 2018). In psigiatriese praktyk word skisofrenie onafhanklik van nikotienafhanklikheid gediagnoseer en behandel. Daar is bewys dat skisofrenie met komorbiede nikotienafhanklikheid ernstiger is en 'n slegter prognose het as skisofrenie by pasiënte wat nie rook nie (Gage et al. 2014; Tsoi, Porwal & Webster 2013). 'n Onlangse studie van Hartz et al. (2018) ondersteun die literatuur wat daarop dui dat genetiese faktore bydra tot die komorbiditeit tussen rook en skisofrenie (Chen et al. 2016; Gage & Munafò 2015). Verdere navorsing is dringend nodig om die komplekse verband tussen die twee steurnisse te verstaan. Die prognose van skisofrenie by persone met en sonder nikotienafhanklikheid verskil en die bewys van gedeelde etiologie van die twee toestande dui daarop dat die optimale behandeling van die skisofrenie van rokers en nierokers verskillend behoort te wees (Hartz et al. 2018).

Die verband tussen kannabis en ander veranderlikes wat die aanvangsouderdom van siekte beïnvloed, word in Hoofstuk 2



omvattend bespreek. Hier word gefokus op kannabismisbruik en VANG in die eerste 10 lewensjaar van skisofreniepasiënte.

In die studie van kannabisgebruik en/of -misbruik in Afrikaner-skisofreniepasiënte was gebruik en/of misbruik algemeen onder manlike skisofreniepasiënte: 44% van die manlike pasiënte het kannabis gebruik, teenoor 20% van vroulike pasiënte (Roos et al. 2006). Hierdie persentasies kan in werklikheid dalk selfs hoër wees, want kannabisgebruik en/of -misbruik word gewoonlik ondergerapporteer en die inligting versamel by hierdie pasiënte is nie nagegaan deur die analise van urine vir kannabinoïede nie. Daar is aangeneem dat omtrent die helfte van die manlike pasiënte en 'n kwart van die vroulike pasiënte kannabis gebruik of misbruik het. Meer mans as vrouens het swaar gebruik gerapporteer.

In hierdie studie was VANG die belangrikste faktor wat die aanvangsouderdome van siekte bepaal het. Die ouderdom waarop 'n persoon met skisofrenie vir die eerste keer met psigose gediagnoseer word, is 'n veranderlike wat verband hou met die prognose van die siekte. 'n Vroeë aanvang van siekte word geassosieer met 'n ernstiger verloop van siekte, ongeag die duur van die siekte (Veen et al. 2004). Dit is bekend dat die aanvangsouderdome van psigose beduidend verskillend is vir mans en vrouens, met die piekouderdome vir die aanvang van siekte 15–25 jaar vir mans en 25–35 jaar vir vrouens (Kaplan & Sadock 1998).

Manlike gebruikers van kannabis wat ook erge VANG gehad het, het die laagste gemiddelde ouderdom van aanvang van siekte gehad, naamlik 18.4 jaar. Hierdie groep mans het 'n duidelike subgroep van pasiënte geïdentifiseer, naamlik manlike skisofreniepasiënte met duidelike VANG in die eerste 10 lewensjaar, waar kannabisgebruik en/of -misbruik die sneller was vir die aanvang van die siekte met 'n swak prognose (Roos et al. 2006). Daar is klem gelê op die feit dat meer gedoen behoort te word omtrent die psigo-opvoeding en rehabilitasie van jong vatbare individue met skisofrenie wat kannabis gebruik of misbruik. Noudat die wetgewing wat kannabisgebruik reguleer, verander is in Suid-Afrika, is hierdie opmerking nog meer van toepassing as in 2006 toe dit gemaak is.

## ■ 7.5. VANG en komorbiede OKS en simptome in skisofrenie

OKS en obsessief-kompulsiewe simptome kom algemeen voor onder pasiënte met skisofrenie en SAS (Poyurovsky et al. 2006). Daar is ook aanduiders dat daar variasie is in die voorkoms van komorbiede OKS en obsessief-kompulsiewe simptome in skisofrenie tussen die verskillende etniese groepe (Niehaus et al. 2005). Teen hierdie agtergrond is 'n studie onder Afrikaner-skisofreniepasiënte gedoen om die leeftydvoorkoms en kliniese kenmerke van OKS en obsessief-kompulsiewe simptome na te gaan. Daar is ook gerapporteer oor die voorkoms van VANG in hierdie groep, wat die fokus hier is. Die voorkoms van OKS en obsessief-kompulsiewe simptome was 13% in hierdie groep en het verskil van ander etniese groepe (Seedat et al. 2007). Hierdie syfer het ooreengekom met die voorkoms van 12% vir OKS en obsessief-kompulsiewe simptome in skisofrenie- en SAS-pasiënte in die VSA (Karno et al. 1998).

In die Afrikanerstudie van OKS in skisofreniepasiënte het pasiënte met OKS of obsessief-kompulsiewe simptome grootliks ooreengekom met pasiënte daarsonder, buiten ten opsigte van leerprobleme. Van die skisofreniepasiënte met OKS of verwante simptome het 32% leerprobleme gehad, terwyl leerprobleme voorgekom het by 54% van pasiënte sonder OKS of verwante simptome ( $p < 0.01$ ). Oor die algemeen is bevind dat beide groepe pasiënte dieselfde insidensie van VANG in die eerste 10 lewensjaar gehad het, maar dat daar 'n hoër insidensie van leerprobleme was in die groep pasiënte sonder OKS of obsessief-kompulsiewe simptome. Die frekwensie van probleme met sosiale funksionering, gemoedsprobleme of angs, en kognitiewe inkorting in beide groepe was beduidend. Die teenwoordigheid van VANG het ooreengekom met vorige studies onder Afrikaners (Sobin et al. 2003). Dit blyk dat die teenwoordigheid van OKV of verwante simptome nie die insidensie van VANG beïnvloed nie. Die teenwoordigheid van dié soort gedrag het egter die uitkoms en prognose van die siekte beïnvloed en was 'n aanduider van 'n swak prognose in beide groepe.

## ■ 7.6. VANG en KAS

In 2008 rapporteer navorsers oor die kliniese kenmerke en premorbiede veranderlikes in KAS (voor 12-jarige ouderdom), soos waargeneem in 12 Afrikanerkinders. Hierdie kinders is ook ingesluit in die genetikastudie (Maydell et al. 2009). Hoewel die getal kinders klein was, is waardevolle inligting ingewin wat vergelyk kon word met studies in die VSA wat oor 'n langer tydperk gestrek het (Gordon et al. 1994).

Pasiënte met KAS het beduidend meer premorbiede abnormaliteite as dié met volwasseaanvangskisofrenie. Daar is ook 'n groter insidensie van skisofreniespektrumsteurnis onder eersterangse familieledede van hierdie pasiënte. Verder is daar 'n groter insidensie van sitogenetiese abnormaliteite in dié groep (Gordon et al. 1994).

Die studie van fenotipes waarby ekstreme gevalle met 'n vroeë aanvang van siekte ingesluit word, is 'n belangrike benadering om siektes te verstaan en word in verskeie mediese dissiplines gebruik (Tsuang et al. 2001). Observasies met betrekking tot verskeie siektes toon 'n assosiasie tussen die ernstigheidsgraad van 'n siekte en 'n kombinasie van relatiewe behandelingweerstandigheid en 'n vroeë aanvangsouderdome van siekte (Childs & Scriver 1986). In Alzheimer se siekte en borskanker is belangrike molekulêre genetiese bevindings gemaak in subpopulasies met 'n vroeë aanvangsouderdome van siekte (Fitzgerald et al. 1996; St-George-Hyslop et al. 1996).

Sedert die vroeë 20ste eeu is skisofrenie geïdentifiseer in kinders, hoewel klinici bewus is dat die siekte gewoonlik 'n aanvang het in adolessensie of vroeë volwassenheid (Arsenow 1994). Rigtinggewende studies deur Kolvin et al. het KAS duidelik onderskei van outismespektrumsteurnisse, en die nosologiese status van KAS gevestig (Kolvin 1971).

Die studie oor KAS in die VSA (aanvang voor 12-jarige ouderdom) toon 'n duidelike kontinuïteit in die kliniese en biologiese aspekte van KAS en volwasseaanvangskisofrenie (Gordon et al. 1994). Hierdie behandelingsweerstandige groep kinderskisofreniepasiënte

het 'n ooreenkoms getoon met chroniese siek volwasse skisofreniepasiënte (Nicolson et al. 2000). Die navorsers toon aan dat obstetriese komplikasies nie meer algemeen is in KAS nie. Ander omgewingsfaktore, soos sosio-ekonomiese status en ongewone psigologiese trauma, blyk nie 'n kliniese verklaring te bied vir die vroeër aanvangsouderdome in hierdie groep nie. Daar was ook geen bewys dat vroeë aanvang van siekte aan vroeë puberteit toegeskryf kan word nie. Die ondersoek na niegenetiese faktore vir die baie vroeë aanvang van siekte dui nie op enige faktore wat meer uitstaan as by volwasse skisofreniepasiënte nie. Op 'n indirekte basis dui die bevindings daarop dat genetiese faktore verband hou met 'n vroeër aanvang van siekte (Gordon et al. 1994).

In die groep Afrikanerpasiënte met KAS het 11 van die 12 pasiënte tot 'n mindere mate simptome van multidimensionele inkortingsteurnis (MIS) getoon. Vier pasiënte het al drie simptome van MIS getoon, naamlik vroeër aanvang van waanidees (mediaanouderdom van 11.75 jaar, teenoor 14.36 jaar vir al die pasiënte), ernstige graad van vreemde gedrag en leerinkorting. Nie een van dié vier pasiënte het taalinkorting getoon nie, terwyl dit voorgekom het by twee van die oorblywende agt pasiënte. Die pasiënte met MIS het 'n vroeër aanvang van VANG getoon (mediaanouderdom van aanvang van drie jaar, teenoor 4.75 jaar vir die totale groep). 'n Kwart van die pasiënte met MIS-simptome het ophou skoolgaan, teenoor die helfte van die totale groep. 'n Kwart het sosiale probleme ondervind, teenoor 'n derde van die totale groep. Geen van die pasiënte in die MIS-groep het behandelingweerstandigheid getoon nie, terwyl 'n derde van die totale groep behandelingsweerstand geopenbaar het. Al die pasiënte met behandelingsweerstandige skisofrenie moes ophou skoolgaan (Maydell et al. 2009).

As daar gekyk word na VANG op eenjarige ouderdom in die 12 pasiënte, het drie pasiënte die volgende getoon: 'n vroeër aanvangsouderdome van siekte (gemiddelde aanvangsouderdome van 9.67 jaar, teenoor 11.17 jaar vir die hele groep). Al drie hierdie pasiënte het mylpaalvertraging gehad, terwyl dit voorgekom het by twee derdes van die totale groep. Al drie die pasiënte het leerprobleme gehad, teenoor 7 uit 12 van die totale groep. Een

van die drie pasiënte het taal- en koördinasie-inkortings gehad. Sosiale probleme was nie teenwoordig by enige van die drie pasiënte nie.

Drie pasiënte het teen driejarige ouderdom reeds VANG gehad. Hulle het aandagprobleme, swak impulscontrole en hiperaktiwiteitsimptome gehad. Hulle het 'n vroeë aanvang van waanidees getoon, maar nie behandelingweerstandigheid nie.

Al 12 KAS-pasiënte het VANG getoon (Maydell et al. 2009). Onder volwasse skisofreniepasiënte het 68.8% VANG gehad (Sobin et al. 2003). Inkortings ten opsigte van sosiale funksionering, insluitend sosiale isolasie, aggressie en ekstreme vreemde gedrag, het by al 12 pasiënte voorgekom. Gemoed- en angssimptome het by 58% voorgekom, en so ook aandaginkorting en leerprobleme. Die insidensie van VANG was beduidend hoër in pasiënte met kinderaanvangskisofrenie as in pasiënte met volwasseaanvangskisofrenie. Die vraag wat gestel word, is of VANG alreeds 'n aanduider van siekteaanvang is nog voor die formele psigotiese simptome, soos omskryf in DSM-IV, opgemerk word. Maydell et al. (2009) beveel aan dat VANG as 'n endofenotipe vir genetiese studies gebruik word, soos ook reeds voorheen voorgestel (Sobin et al. 2003).

Uit die voorafgaande bespreking blyk dit duidelik dat VANG wat reeds op een- en driejarige ouderdom begin het, klinies verskillend voordoet. Dit kan moontlik wees weens verskillende kliniese en genetiese entiteite wat afsonderlik verder ondersoek behoort te word.

Die Afrikanerpasiënte met KAS het nie verskil van ander pasiënte met KAS wat in die literatuur beskryf word nie.

## **■ 7.7. VANG en skisofreniepasiënte met ouer vaders by konsepsie**

VANG in hierdie groep behoort verder ondersoek te word. Die verband tussen VANG in die eerste 10 lewensjare en vaderlike

ouderdom by geboorte is nagegaan in sporadiese Afrikaner-skisofreniepasiënte. Die langtermynfunksionering van dié pasiënte is ook ondersoek. Hierdie studie dra by tot 'n beter begrip van vaderlike ouderdomverwante skisofrenie (VOV-skisofrenie).

In 2012 was dit voorbladnuus in die VSA dat gevorderde vaderlike ouderdom (GVO) en spontane mutasies die risiko vir skisofrenie verhoog (bv. Carey 2012). Daar is voorgestel dat jonger mans krio-preservering oorweeg vir latere ouerskap. As daar gekyk word na meer onlangse bevindings, blyk dit dat beide faktore (ouer vaders en spontane mutasies) wel verband hou met skisofrenie, maar nie noodwendig met mekaar nie (Jaffe et al. 2014).

Epidemiologiese studies verskaf uitvoerige bewyse van 'n assosiasie tussen GVO by konsepisie en 'n hele reeks negatiewe uitkomst in afstammeling, insluitend mendeliese (enkelgeen-) afwykings soos Apert se sindroom en achondroplasia (Moloney et al. 1996; Orioli et al. 1995), asook siektes met 'n meer komplekse genetiese etiologie, soos skisofrenie en outismespektrumsteurnis (Malaspina 2001; Reichenberg et al. 2006).

Daar is 'n hewige debat oor die spontane of oorgeërfde oorsprong van die GVO-effek. Daar is verdeeldheid oor of die effek op afstammeling afkomstig is van ouderdomsverwante veranderinge in die vaderlike spermatogenese stamselle of ouderdomsonafhanklike kenmerke geassosieer met uitstelling van vaderskap (Janecka et al. 2017).

Epidemiologiese data afkomstig van verskeie groot studiegroepe dui daarop dat die risiko vir skisofrenie toeneem soos vaderlike ouderdom by konsepisie toeneem (Brown et al. 2002; Dallman & Allebeck 2002; Lee et al. 2011). Die risiko vir skisofrenie is reeds hoër by afstammeling van vaders wat in hulle middel tot laat dertigs is ten tye van konsepisie. Dit neem verder toe soos vaderlike ouderdom toeneem. Mans wat in hulle veertigs is by konsepisie het 'n twee tot drie maal hoër kans om 'n kind voort te bring wat aan skisofrenie ly as mans in hulle middel- tot laat twintigs. Dié voorspellings wissel tussen

die verskillende studiegroepe weens die heterogenisiteit van die verskillende groepe. Sommige studiegroepe is verryk met sporadiese skisofreniepasiënte wat 'n oorskatting van die GVO-effek gegee het (Janecka et al. 2017).

Presiese bepaling van die grootte van die GVO-effek is nie moontlik nie. Desnieteenstaande is die skakel tussen GVO en skisofrenie duidelik uitgewys in verskillende studies en etniese groepe ná kontrole vir sosio-ekonomiese status, vaderlike psigiatriese komorbiditeit en moederlike ouderdom (Naserbakht et al. 2011; Tsuchiya et al. 2005). In 'n Sweedse populasie het Frans et al. (2011) vasgestel dat die effek oor generasies heen strek. Na kontrole vir vaderlike ouderdom, het die ouderdom van moederlike grootouers, maar nie vaderlike grootouers nie, 'n verband getoon met 'n hoër risiko vir skisofrenie in hierdie populasie (Frans et al. 2011).

'n Ander hipotese wat in gedrang kom by GVO, is dié van 'selfsugtige spermatogeniese seleksie'. Hierdie hipotese postuleer dat stamselle met mutasies by sekere lokusse selektiewe voordeel kry bo niegemuteerde spermatogeniese stamselle en uitbrei deur te kloon. Dit lei tot 'n relatiewe verryking in die kiemselbaan (Goriely & Wilkie 2012). Navorsers stel egter voor dat verdere ondersoek en verfyning van die hipotese moontlik 'n prominente rol sal speel in die verklaring van die spontane molekulêre oorsprong van die GVO-effek (Janecka et al. 2017).

Ander meganismes wat voorgestel is om die assosiasie tussen GVO en neuropsigiatriese toestande in afstammeling te verklaar, is epigenetiese effekte. Dit is veranderinge wat in DNS kan plaasvind sonder dat sekwensie aangetas word. Onlangse bewyse toon die rol van epigenetiese merkers in die geenuitdrukking van afstammeling. Hierdie bevindings dui daarop dat vaderlik verworwe faktore wat afstammeling beïnvloed, verder strek as dit wat deur genoomsekwensie alleen veroorsaak word (Teperek et al. 2016).

Wat is dan 'n moontlike verklaring vir die assosiasie tussen GVO en skisofrenie in afstammeling? Dit blyk dat oorerwing

en spontane faktore mekaar aanvul, wat die epidemiologiese bevindings sou bevestig. Hoewel die twee aspekte gewoonlik teenoor mekaar gestel word as kompetierend, dui gegewens daarop dat beide 'n rol speel (Janecka et al. 2017).

Dit is bekend dat spontane mutasies mettertyd versamel in vaderlike spermelle en bydra tot neuro-ontwikkelingsteurnisse in afstammeling. Die fenotipe is egter hoogs poligeneties van aard, en 'n substansiële risiko-proporsie is afkomstig van variante oorgeërf van ouers. Ander faktore wat in werking tree, is seleksiemeganismes, epigenetiese veranderings en die ophoop van ander blootstellings oor 'n leeftyd (Janecka et al. 2017). Die moederlike ouderdom by konsepsie speel ook 'n rol ten opsigte van spontane en oorgeërfde risikofaktore (Goldmann et al. 2016; Mehta et al. 2016).

Met die voorafgaande literatuur oor VOV-skisofrenie as agtergrond, is die volgende navorsingsvraag met betrekking tot VOV-skisofrenie in Afrikaners gevra: Hoe korreleer ouer vaderlike ouderdom by die konsepsie van 'n kind met VANG in die eerste 10 lewensjaar en die spesifieke vlak van funksionering van die betrokke kind in sporadiese gevalle van skisofrenie in 'n groep Afrikaners? (Liebenberg et al. 2016). Die bevinding wat uitstaan, is dat sosiale disfunksie dikwels by sulke kinders in die eerste 10 lewensjaar voorkom. Dit dui daarop dat geringe afwykende sosiale funksionering in die pasiënt se eerste 10 lewensjaar deel kan uitmaak van die risikopad tussen GVO en skisofrenie.

Uit die literatuur is dit bekend dat pasiënte met skisofrenie en hulle eersterangse familieledede ingekorte sosiale funksionering toon. Die gevolg is dat ingekorte sosiale funksionering beskou word as 'n intermediêre fenotipe vir die siekte (Roos 2017). Navorsing het voorheen aangetoon dat die risiko-paaie tussen GVO en skisofrenie ten minste gedeeltelik die effek van geringe afwykende sosiale funksionering insluit (Weiser et al. 2008).

Suksesvolle sosiale interaksie betrek interpersoonlike sensitiwiteit, of sensitiwiteit vir die gevoelens, affek en gedrag van ander. Dit sluit ook die vermoë in om sosiale aanwysings ('cues') op te tel en daarop te reageer en sodoende 'n gunstige



respons by ander uit te lok. Beide die vermoë om akkuraat te oordeel en geoordeel te word, dien as aanpassingsfunksies in sosiale interaksies (Ambady, Haloohan & Rosenthal 1995). Dit is moontlik dat inmenging met enige deel van hierdie proses, sosiale interaksies en funksionering sal beïnvloed. In die kinderjare kan dit daartoe lei dat ander kinders nie met 'n kind met ingekorte sosiale funksionering wil speel nie. Sulke pasiënte kan sosiale interaksie as stresvol beleef en verkies om alleen te wees. Dit is dan ook wat die eerste vraag van die vroeë afwykende gedragsvraelys probeer ontlok: 'Hoe het u oor die weg gekom met ander kinders? Het u vriende gehad? Het u dit geniet om met ander kinders te speel?' En, indien die persoon aandui dat isolasie of probleme voorgekom het: 'Watter probleme het u ondervind? Wanneer (op watter ouderdom) het die probleme begin?'

Ingekorte sosiale funksionering was reeds voor die aanvang van psigose teenwoordig in Afrikanerpasiënte met ouer vaders. Ons weet egter min oor die prosesse wat die ontstaan van ingekorte sosiale funksionering voorafgaan en later tydens die ontwikkeling van die volledige kliniese beeld plaasvind. Of die tekorte aan interpersoonlike sensitiwiteit lei of bydra tot ingekorte sosiale funksionering, of dit net onderhou, is nog onduidelik (Miller & Lenzenwerger 2012). Hierdie outeurs werp lig op sosiale funksioneringsprobleme in pasiënte met skisofrenie. Hulle ondersoek interpersoonlike sensitiwiteit in skisotipes. Die relatiewe spesifisiteit van die tekorte in die skisotipe groep kan moontlik die eerste stap wees om 'n klas van interpersoonlike sensitiwiteitstekorte te identifiseer wat kan dien as 'n potensiële endofenotipe vir skisofrenie.

### ■ 7.7.1. Hoe pas sosiale funksionering in by die konsep van sosiale kognisie in skisofrenie?

Sosiale kognisie verwys breedweg na die navorsingsgebied wat die prosesse ondersoek wat sosiale funksionering onderlê. Dit

fokus spesifiek op daardie kognitiewe prosesse wat betrokke is by die waarneming en interpretasie van relevante interpersoonlike inligting (Ostrom et al. 1994). Adollesente wat 'n genetiese risiko vir skisofrenie het, toon inkortings ten opsigte van sosiale vaardigheid. Hierdie inkortings hou nie verband met die teorie van sosiale kognisie nie soos gerapporteer deur Gibson et al. (2010).

Meta-analise dui daarop dat die sosiale kognitiewe funksie in pasiënte met skisofrenie duidelik ingekort is (Chung, Barth & Strube 2014). Tekorte in sosiale kognisie word geassosieer met swakker funksionele uitkomst in skisofrenie en dra by tot uitkomst wat verder strek as neurokognisie (Mehta et al. 2013a). Sosiale kognitiewe inkorting is relatief stabiel dwarsdeur die siekteverloop (Horan et al. 2012). Hierdie inkortings word ook waargeneem gedurende remissies (Mehta et al. 2013b), asook in familieledede (Lavoie et al. 2013). Al dié bevindings dui daarop dat sosiale kognitiewe inkorting 'n eienskapmerker vir skisofrenie verteenwoordig wat verband hou met 'n genetiese aspek. Daar is teenstrydighede in elke groep van sosiale kognisie wat ondersoek is en wat verdere ondersoek vereis (Pinkham 2014). Die feit dat leervermoëns ook aangetas was in die groep Afrikanerpasiënte se vroeë lewensjare sou inpas by 'n neuro-ontwikkelingsparadigma van skisofrenie (Liebenberg et al. 2016). Bevindings dui daarop dat individue wat beter vaar met take wat te doen het met interpersoonlike sensitiwiteit, oor beter interpersoonlike vaardighede beskik en beter aanpas as persone wat swakker vaar in sulke take (Ambady, La Plante & Johnson 2001). Diegene wat swak vaar met take wat verband hou met interpersoonlike sensitiwiteit het duidelike interpersoonlike en funksionele inkorting (Toomey et al. 2002). In die Afrikanerstudie is funksionering in ses areas geëvalueer. Daar was 'n duidelike negatiewe liniêre verband ( $p = 0.067$ ) tussen die funksioneringstelling vir interpersoonlike verhoudings en vaderlike ouderdom by geboorte. Die verband tussen sosiale aanvaarbaarheid en vaderlike ouderdom was egter nie statisties beduidend nie ( $p = 0.9093$ ). Die outeurs noem dat dieselfde resultate verwag is vir sosiale aanvaarbaarheid as vir

interpersoonlike verhoudings. Daar is gepostuleer dat die evaluasie van sosiale aanvaarbaarheid gedoen is deur toesighouers, wat bygedra het tot beter evaluasies. Dit kan wees dat die toesighouers gewoon is aan interaksies met pasiënte en hulle sosiale aanvaarbaarheid hoër ag as dié van buitestaanders. Sosiale aanvaarbaarheid sal miskien laer wees as nietoesighouers en/of versorgers die pasiënt sou evalueer.

Uit hierdie studie was dit onduidelik of sosiale disfunksie vroeg in die lewe van VOV-skisofreniepasiënte gesien kan word as 'n fenotipiese karakterkenmerk van die groep. Verdere navorsing is nodig om te verklaar hoe sosiale disfunksie vroeg in die lewe van dié pasiënte ooreenkom met interpersoonlike probleme ná die aanvang van psigose in die neuro-ontwikkelingsteurnis (Liebenberg et al. 2016).

## ■ 7.8. VANG en spontane mutasies in skisofrenie

Navorsers het genoomwye skanderings uitgevoer om spontane KNV'e en enkelnukleotiedvariante (ENV'e) op te spoor in 'n duidelike groep van Afrikanerfamiliëtrie's, bestaande uit 'n individu met skisofrenie en sy en/of haar biologiese ouers. Hierdie skanderings het gedui op 'n beduidende rol van spontane KNV'e en ENV'e in die genetiese argitektuur van skisofrenie (Xu et al. 2008, 2009, 2011, 2012). Malherbe et al. (2015) wou bepaal of daar fenotipiese verskille is tussen pasiënte met KNV'e, ENV'e en dié daarsonder. Fenotipiese veranderlikes is in drie breë kategorieë ondersoek, naamlik: (1) kliniese veranderlikes; (2) premorbiede veranderlikes; en (3) siekteverloop en funksionele uitkomst. In hierdie bespreking word gefokus op die premorbiede niepsigotiese veranderlikes en hoe die ander veranderlikes daarmee verband hou.

'n Spontane mutasie is 'n genetiese verandering wat vir die eerste keer teenwoordig is in 'n familielid vanweë 'n mutasie in 'n kiemsel (ovum of sperm). Gene aangetas in skisofrenie en SAS kan opgespoor word deur die waarneming van spontane

mutasies in aangetaste persone van andersins gesonde families (sporadiese gevalle). Die navorsers het 'n verhoogde persentasie van pasiënte met leerprobleme (67%) geïdentifiseer in die ENV-groep (Malherbe et al. 2015). Pasiënte met 'n geskiedenis van twee of meer vroeë afwykende gedragspesifiseerders in die ENV-groep het beduidend ouer moeders en vaders gehad as die groep sonder enige spontane mutasies ( $p$ -waardes van 0.013 en 0.015, onderskeidelik). Dit, tesame met die neiging tot 'n laer totale telling op die Skaal vir Vlak van Funkionering (SVVF), soos gesien in die groepe met KNV'e en ENV'e, dui daarop dat die gekombineerde gebruik van die SVVF en VANG-vraelys 'n hoër voorspellingwaarde het vir die onderliggende genetiese vatbaarheid vir skisofrenie.

Daar moet beklemtoon word dat dit 'n loodsstudie was. Gevolglik was die pasiëntgetalle klein en moet die bevindings versigtig geïnterpreteer word totdat opvolgstudies met groter getalle pasiënte uitgevoer is (Malherbe et al. 2015).

Die SVVF-skaal is in hierdie studie gebruik as 'n maatstaf vir lewenswerklike funksionele uitkomst. Die totale SVVF-tellings het 'n gradiënt getoon van ernstiger disfunksie in pasiëntgroepe met KNV'e, gevolg deur die ENV-groep, en dan die groep sonder mutasies. Interpersoonlike verhoudings en lewensvaardighede was die ergste aangetas.

VANG kom slegs voor in 'n subgroep van skisofreniepasiënte. Leerprobleme, as een van die sewe areas van afwykende gedrag, was beduidend meer algemeen in pasiënte met spontane ENV'e. Hierdie bevinding stem ooreen met literatuur wat daarop dui dat skisofrenie 'n neuro-ontwikkelingsteurnis is met prominente wortels in die kinderjare.

## ■ 7.9. Samevattende opmerkings oor VANG in skisofrenie

Skisofreniepasiënte met die teenwoordigheid van VANG sou inpas by 'n progressiewe neuro-ontwikkelingsmodel van

skisofrenie. Die VANG in hierdie pasiënte, en spesifiek sosiale inkorting, kan reeds dui op siekte-aanvang en 'n sterk genetiese vorm van skisofrenie (Sobin et al. 2001). Verder kom VANG net voor in 'n subgroep van skisofreniepasiënte en is dit gekoppel aan die latere verloop van siekte. 'n Verband is ook aangetoon tussen vroeë sosiale disfunksie en 'n vroeë aanvang van skisofrenie.

Molekulêre bevindings ondersteun 'n genetiese basis vir 'n VANG-tipe skisofrenie. Daar is 'n assosiasie aangetoon tussen VANG en die oordrag van die merker haplotipies van PRODH2 op chromosoom 22 (Liu et al. 2002a).

Ander bevindings oor VANG in Afrikanerskisofrenie behoort verder ondersoek te word:

- VANG as endofenotipiese merker in skisofrenie en SAS, maar nie in bipolêre steurnis nie (Scholtz et al. 2005)
- manlike skisofrenie pasiënte met VANG, waar kannabis die sneller vir siekte was, het 'n swak prognose met vroeë aanvang van siekte (Roos et al. 2006)
- VANG kom prominent voor by kinderaanvangskisofrenie (Maydell et al. 2009)
- sosiale disfunksie (as deel van VANG) vorm 'n intermediêre fenotipiese risikopad tussen GVO en skisofrenie (Liebenberg et al. 2016)
- twee derdes van pasiënte met spontane ENV'e het ook leerprobleme as deel van VANG (Malherbe et al. 2015).

# Nader aan die siekbed

## ■ 8.1. Kommunikasie van wetenskaplike bevindings in die kliniese omgewing

Hoogs tegniese en wetenskaplike inligting is in die voorafgaande hoofstukke bespreek. Die vraag ontstaan of hierdie inligting wel oorgedra moet word in die kliniese omgewing en, indien wel, hoe dit gedoen moet word.

Die term ‘genetiese raadgewing’ word dikwels gebruik om die aktiwiteit te beskryf waartydens die herhalingsrisiko van ’n siekte bespreek word (Gershon & Alliey-Rodriguez 2013). ’n Meer akkurate definisie sou wees om dit te beskryf as die proses waartydens persone gehelp word om die mediese, psigologiese en familiële implikasies van die genetiese bydrae tot ’n siekte te verstaan en daarby aan te pas (National Society of Genetic Counselors’ Definition Task Force et al. 2006). Met hierdie definisie as agtergrond, is genetiese raadgewing hoogs toepaslik by psigiatriese siektes, en ook spesifiek by skisofrenie.

Die behoefte aan ingeligte genetiese raadgewing in psigiatrie is groter as ooit tevore. Kennis oor genetika brei vinnig uit.

**How to cite:** Roos, J.L., 2019, ‘Nader aan die siekbed’, in *Genetiese bevindings in ’n groep Afrikaners met skisofrenie*, pp. 147–190, AOSIS, Cape Town. <https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135.08>

Die genetika, asook genetiese raadgewing, behoort 'n integrale deel uit te maak van alle geestesgesondheidswerkers se opleiding (Nurnberger et al. 2019). Ons sien dat die publiek na die psigiatriese praktyk kom met toetsresultate wat direk aan hulle gegee is. Hierdie resultate is heel dikwels baie misleidend vir die persoon wat dit ontvang het. Soos die genetiese argitektuur van skisofrenie duideliker word, sal die noodsaaklikheid van kennis oor genetika in die psigiatriese praktyk toeneem. Daar is aangetoon dat genetiese raadgewing vir psigiatriese steurnisse suksesvol is (Moldovan, Pinteana & Austin 2017). Dit word ook beklemtoon dat genetiese raadgewing 'n beduidende rol kan speel in die teenwerk van 'n kultuur van genetiese ooptimisme. Verbruikers verkeer dikwels onder die indruk dat genetiese raadgewing antwoorde en oplossings vir al hulle vrae sal bied. Dit is egter nie so eenvoudig nie. Genetiese raadgewing kan jong volwassenes wat 'n hoë risiko vir psigose het, help om die beperkings van genetiese toetse beter te verstaan (Friesen et al. 2016).

Die doelstellings van genetiese raadgewing sou die volgende insluit (Moldovan et al. 2017):

- fasilitering van 'n beter begrip van 'n siekte
- akkurate risikobepaling
- suksesvolle aanpassing by siekte.

Genetiese raadgewing bied 'n geleentheid om skadelike wanopvattinge oor die oorsaak van skisofrenie die nek in te slaan. Sulke ingrepe moet versigtig hanteer word om te voorkom dat ander idees wat mense dalk kan mislei en ontstel in die proses posvat. So kan daar miskien skuldgevoelens wees dat 'n siekte 'oorgedra' is. Daar kan stellig ook die beskouing wees van genetiese determinisme (Austin & Honer 2005). Genetiese raadgewing bied ook aan familieledede 'n geleentheid om te praat oor hul belewenis van 'n siek familielid. Die belewenis van 'n siek familielid, in hierdie geval 'n broer, is treffend beskryf deur Alastair Campbell tydens die openingstoespraak by die Schizophrenia International Research Society (SIRS) se kongres

in Florence, Italië, in April 2018. Campbell was 'n voormalige persoonlike sekretaris en direkteur van kommunikasie vir die Verenigde Koninkryk se destydse eerste minister, Tony Blair. Die impak van sy broer se eerste psigotiese episode op die Campbell-familie word soos volg beskryf (Campbell 2018, vertaal deur J.L. Roos):

Ons het almal tye in ons lewe wanneer ons, reeds met die beleving daarvan, weet dat dit die res van ons lewe sal definieer. Ek het dit geweet die oomblik toe ek en my pa by die militêre hospitaal instap en ek my broer Donald daar sien lê. Hy was bang, agterdogtig, het vreemde prente op die muur geteken en ons vertel wat Jesus gesê het toe hulle vroeër gepraat het. Ek het geweet dit is só 'n oomblik. Ons het net daar gestaan, geskok tot in ons diepste wese. Dit was 'n moeilike tyd. Dit is nie kritiek teenoor die dokters of verpleegkundiges nie. Dit was 'n tyd toe dienspligtige mans en vroue die diens vroeg wou verlaat het. Hulle wou hulself uitkoop uit militêre diens. Die vermoede het bestaan dat sommige persone psigiatriese siekte naboots om uit hul diensplig te kom. In daardie stadium was elektro-konvulsiewe behandeling die voorkeurbehandeling en Donald het genoeg daarvan gehad. Ek is bewus van die potensiële voordele van dié behandeling, maar weens die omvang daarvan het my broer dit as vreesaanjaend beleef. My ma het dikwels gesê haar lewe het verander die sekonde toe sy die telefoonoproep gekry het om haar in te lig hy is gediagnoseer met skisofrenie en dit het nooit weer terugverander nie. (n.p.)

Raadgewingsessies sal dalk die eerste kans wees wat familieleden het om met 'n professionele mediese persoon oor skisofrenie te praat. Aangetaste mense kan dalk die behoefte hê om te praat oor die implikasies van familiële psigiatriese siekte. Hierdie opvoeding kan persepsies rakende siekteverloop, prognose en behandelingsmoontlikhede opklaar. Die potensiële gevare van die oordra van risiko-inligting moet ook oorweeg word. Daar kan diskriminasie wees deur gesondheids- en lewensversekeringsmaatskappye of deur werkgewers. Daar kan verhoogde stigmatisasie en angstigheid wees weens toetsresultate wat dui op 'n verhoogde risiko vir siekte in die persoon self of in familieleden (Smith et al. 1996).



## ■ 8.2. Familiestudies, oorerflikheid en herhalingsrisiko van skisofrenie

Bewyse van die oorerflikheid van skisofrenie kom van 'n versameling familie-, tweeling- en aannemingstudies, regdeur die 20ste eeu. Hierdie voorspellingsyfers word opgesom in psigiatriese standaard-handboeke.

Oorerflikheid word klassiek bepaal deur die vergelyking van monosigotiese en disigotiese tweelingkonkordansiesyfers. Dit kan ook bepaal word deur ander familieverbande te vergelyk. Wat ook van belang is, is die relatiewe risiko (gekwantifiseer deur  $\lambda$ ). Dit is die verhoogde vatbaarheid van sommige individue met 'n spesifieke risikofaktor vir 'n bepaalde steurnis in vergelyking met die algemene bevolking. Die  $\lambda$  vir die verband van risiko vir skisofrenie in eersterangse familieledede van 'n indeksgeval en individue in die algemene bevolking, is omtrent 10, en vir bipolêre steurnistipe 1 is dit 8-10 (Risch 1990).

Empiriese inligting betreffende leeftyd-risiko (morbiede risiko) vir 'n siekte in 'n familie, gee 'n basiese bepaling van die

**TABEL 8.1:** Herhalingsrisiko vir skisofrenie gebaseer op verwantskap met aangetaste individu.

Herhalingsrisiko	Verwantskap	Persentasie
Empiriese risiko vir ontwikkeling van skisofrenie vir familieledede van 'n persoon met skisofrenie	Algemene populasie	1%
Eersterangse familieledede	Twee aangetaste ouers	45%
	MS-tweeling	40% - 48%
	DS-tweeling	10% - 17%
	Kinders	13%
	Ouers	6% - 13%
	Sibbe	6% - 9%
	Halfsibbe	3% - 6%
Tweedrangse familieledede	Kleinkinders	3% - 5%
	Ooms/tantes	2% - 3%
	Neefs/niggies	2% - 4%
	Sib se kinders	2% - 3%

Bronne: Harper (1998); McGuffin, Owen and Gottesman (2002).

waarskynlikheid van siekte. Hierdie inligting kan bruikbaar wees wanneer vroeë opduik oor die risiko vir 'n individu of vir sy en/of haar familielede. Vir die meeste komplekse siektes, insluitend skisofrenie, bly empiriese risikosyfers die beste basis vir risikobepalings vir siektes in families (Nurnberger et al. 2019).

Empiriese risiko-syfers is egter opsommende voorspellers en nie direk van toepassing op 'n individuele familie nie. Die risiko's word bepaal volgens 'n gekose studiepulasie en is nie spesifiek tot die familie wat ondersoek word nie. Die gebruik van ons huidige diagnostiese sisteem kan moontlik lei tot die insluit van 'n heterogene groep steurnisse wat gekombineer word weens gedeelde diagnostiese entiteite. Hierdie feit maak dit weereens onwaarskynlik dat die herhalingsrisiko direk van toepassing op 'n spesifieke familie is. Die kompleksiteit van risikobepalings word verder bemoeilik deur die teenwoordigheid van komorbiede diagnoses in pasiënte of in familielede. Empiriese risikosyfers wat komorbiditeit insluit, bestaan nie. 'n Belangrike aspek in die bespreking van risiko in die opvoeding oor klassieke enkelgeenoorerwing en komplekse multifaktoriale oorerwing in skisofrenie, is die effek van verskeie gene, tesame met omgewingsrisikofaktore. Hoewel gene bydra tot skisofrenie, is die uitdrukking van die fenotipe en die waarskynlikheid dat skisofrenie sal ontwikkel, moeilik om te voorspel (Finn & Smoller 2006).

### ■ 8.3. Die teorie van geïndividualiseerde evaluering by empiriese risikosyferbepalings

Empiriese herhalingsrisikosyfers is die grondslag waarop geïndividualiseerde risiko-evaluering gebaseer word. Data is net beskikbaar vir 'n beperkte aantal familieverbandes. Daar is beperkte data beskikbaar as daar veelvuldige steurnisse in 'n familie is. Dit is ook die geval as familie aan beide moeders- en vaderskant aangetas is. Die risiko vir 'n psigiatriese steurnis varieer volgens 'n aantal faktore. Hierdie

faktore word dikwels nie in ag geneem as empiriese risiko's bepaal word nie. 'n Kritiese evaluering van al hierdie faktore is nodig alvorens daar op empiriese risikosyfers besluit kan word (Austin 2010).

Soos by enige komplekse steurnis, moet geïndividualiseerde herhalingsrisiko bepaal word ná aanpassing van empiriese data, gebaseer op kenmerke, insluitend die individue vir wie die risiko bepaal word. Ander aangetaste familieledede moet in ag geneem word, asook die aantastingspatroon in die familie. Dit is belangrik om te besef dat 'n proses van deduksie gebruik word om geïndividualiseerde risiko te bepaal. Die neem van 'n besluit oor risiko, gebaseer op familiegeskiedenis en ander faktore, is nie dieselfde as die maak van 'n siektediagnose gebaseer op die teenwoordigheid van sekere simptome nie. Hierdie onderskeid moet duidelik gemaak word deur die taal wat die genetiese raadgewer gebruik. Dié onderskeid is belangrik om te voorkom dat onaangetaste individue gebrandmerk word as 'pasiënte sonder simptome' (Austin et al. 2008).

Austin en Peay (2006) verskaf 'n breedvoerige bespreking van die beperkings van empiriese risikobepaling en die teorie rondom die individualisering van die risiko's. Empiriese herhalingsrisikofaktore vir individue kan die risiko van individuele families dalk nie reflekteer nie. Hierdie syfers kan stellig hoër of laer wees, afhangende van die manier van oordrag in 'n gegewe familie, sowel as die konfigurasie en komorbiditeit in die aangetaste familie. Verskeie faktore kan van hulp wees om te bepaal of sekere families in die hoër of laer risikoreeks val:

- 'n groter aantal aangetaste familieledede dui dikwels op 'n hoogs genetiese vorm van die siekte en dus 'n hoër risiko vir die hervoorkoms daarvan
- vroeë aanvang van siekte kan dui op 'n groter genetiese lading
- die geslag van die aangetaste individu en familieledede wat 'n risiko loop.

As gekyk word na die varieerbaarheid en die kompleksiteit van die faktore wat die risiko in 'n spesifieke familie kan beïnvloed, is dit in die meeste gevalle nie moontlik om die geïndividualiseerde risiko te bepaal nie. Dit is belangrik om die beperkings van beskikbare inligting tydens genetiese raadgewingsessies uit te lig. Daar moet ook 'n bespreking wees oor hoe daar besluit is oor risiko, die spektrum van diagnoses wat nagegaan is tydens die evaluasie van ondersteunende familiestudies, en wat die verskil is tussen empiriese en individuele risikobepalings. Dit is altyd beter om 'n reeks risikobepalings te gee, vergesel van die bykomende faktore, soos bo genoem. Dit is ook belangrik vir die raadgewer om te besef dat die waargenome impak en/of risiko en die omvang van moontlikhede van persoon tot persoon baie kan verskil (Austin & Peay 2006).

'n Omvangryke bespreking van genetiese risiko vir psigiatrisie steurnisse kan baie tydrowend wees en in 'n algemene psigiatrisie praktyk is daar nie altyd tyd daarvoor nie. In Suid-Afrika is daar 'n beperking op die verwysing na genetiese raadgewers in die staatsektor weens die klein aantal genetiese raadgewers beskikbaar (Fourie et al. 2015).

Ná genetiese raadgewing behoort die volgende duidelik te wees aan die pasiënt en familielede (Austin & Peay 2006):

- die genetiese en omgewingsfaktore betrokke by psigiatrisie steurnisse is kompleks van aard en daar is nie eenvoudige verklarings in dié verband nie
- dit is baie belangrik dat akkurate diagnoses gemaak word vir herhalingsrisikoraadgewing
- die beperkings verbonde aan empiriese risikosyferbepaling
- spesifieke inligting oor die psigiatrisie toestand – in die geval van skisofrenie sou aspekte soos herhalingsrisiko van siekte, simptome, verloop van siekte en behandelingsmoontlikhede bespreek word
- moontlike keuses, gebaseer op die risiko-inligting
- addisionele bronne van inligting en ondersteuning vir persone wat 'n risiko loop om die siekte te ontwikkel of oor te dra aan ander persone.

## ■ 8.4. Algemene genetiese variante

Algemene genetiese variante (met 'n voorkoms van 1% of meer in die algemene bevolking) speel 'n groot rol in psigiatriese steurnisse. Hierdie variante het egter 'n klein effek (relatiewe risiko van 1.1 of 'n toename in risiko van 10% in draers), terwyl raar variante 'n groter effek kan hê. Die effek van algemene variante kan gekombineer wees. Dit is moontlik dat major psigiatriese steurnisse die gevolg kan wees van 'n kombinasie van variante in honderde of selfs duisende gene (Nurnberger et al. 2019).

Genetiese heterogenisiteit is algemeen in psigiatriese steurnisse wat poligeneties van aard is. Variante wat siekte moontlik kan beïnvloed, kom ook wyd verspreid in die algemene bevolking voor. Dit is slegs wanneer die aantal en effek van hierdie variante 'n sekere drempel oorskry dat 'n persoon aangetas sal word. Die genetiese profiel van enige aangetaste persoon sal ook verskillend wees van die genetiese profiel van die meeste ander aangetaste individue.

Die algemene variante se effek kan bepaal word deur genoomwye assosiasiestudies (GWAS). Hier word die merkers wat die effek optel, regoor die hele genoom gespaseer. Groot ondersoekgroepe word gebruik. 'n Onlangse GWAS oor skisofrenie het meer as 30 000 gevalle ingesluit (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). In hierdie GWAS is meer as 100 onafhanklike genetiese lokusse geïdentifiseer. Die analise van dié bevindings is steeds aan die gang en derhalwe is dit nog onseker hoe dit sal bydra tot begrip van die patofisiologie van skisofrenie.

Funksionele allele wat die mees beduidende GWAS-lokus onderlê, is geïdentifiseer (Sekar et al. 2016). Dit was die eerste stukkie in die legkaart van die patofisiologiese meganisme van skisofrenie. Die mees beduidende lokus lê binne die major histoversoenbaarheidskompleks- (MHC-) lokus op chromosoom 6. Hierdie lokus is bekend vir sy rol in immunititeit en bevat menslike leukosiet-antigeen-gene (MLA-gene). Allele is geïdentifiseer van

MLA-gene wat verband met skisofrenie hou (Sekar et al. 2016). Hierdie allele verhoog kompliment-4A- (K4A-) RNA-vlakke in die brein wat lei tot die verhoogde besnoeiing van sinapse. Kompliment-4 (K4) is 'n ingeboude immuniteitstelselbaan wat patogene en sellulêre oorskot vinnig herken en elimineer.

Komplimentreseptore in die brein word verteenwoordig deur mikroglia. Mikroglia is die vagoitiese immuniteitselle van die sentrale senuweestelsel. Die neuron-mikroglia-interaksie dra via die komplimentkaskade by tot die patogenese van skisofrenie. Dit sou 'n verklaring bied vir die ouderdom van aanvang van skisofrenie en die abnormale kortikale verdunning en verlaagde aantal sinaptiese strukture by kortikale piramidale neurone in mense met skisofrenie. Skisofrenie ontstaan of vererger weens oormatige en ontoepaslike besnoeiing deur die mikroglia gedurende vroeë adolessensie en vroeë volwassenheid (Sekar et al. 2016).

Daar is ook ander maniere hoe GWAS-data gebruik kan word om psigiatriese steurnisse beter te verstaan. Algemene variant-oorerwing van steurnisse kan kwantitatief verstaan word deur die gebruik van die genoomwye komplekse kenmerkalanalise (Yang et al. 2011). Hierdie metode demonstreer substansiële algemene variantoorerwing vir verskeie steurnisse (Cross-disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al. 2013). Ko-oorerflikheid word hierdeur bewys. So is daar byvoorbeeld 'n oorvleueling van 70% in algemene genetiese vatbaarheidmerkers van skisofrenie en bipolarsteurnis. 'n Ander metode wat gebruik word in navorsing is poligenetiese risikotellings (Fullerton et al. 2015). Met hierdie telling word die effek van veelvuldige lokusse saamgevoeg in 'n enkele bepaling van risiko. Daar is ook 'n analise van verskillende paaie, wat 'n kombinasie insluit van verskeie lokusse, om die patofisiologie beter te verstaan. Onlangse data dui daarop dat die kliniese gebruik van die poligenetiese risikotelling in die toekoms kan volg (International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen) et al. 2017; Zheutlin & Ross 2018).

## ■ 8.5. Raar genetiese variante

Rare genetiese variante kom in minder as 1% van die populasie voor. Die oorgrote meerderheid van rare variante sal 'n klein effek hê. Sommige rare variante het egter 'n groot effek wanneer dit kom by kwesbaarheid vir 'n siekte. Van die mees prominente bevindings betrek KNV'e, klein weglatings of duplikasie van genetiese materiaal, wat opgespoor word met molekulêre tegnieke. Die 22q11-weglatting word geassosieer met major psigiatriese steurnisse, onder meer skisofrenie (sien ook Hoofstuk 1) (Gershon & Alliey-Rodriquez 2013).

KNV'e kan ook voorkom in gesonde mense. KNV'e kom na vore wanneer genetiese materiaal verlore raak, in die verkeerde plek ingevoeg word, of wanneer dit onvanpas gedupliseer word. Die meeste van hierdie variante word nie oorgeërf nie, maar is die gevolg van spontane DNS-mutasies. Hierdie gebeure kan lukraak by konsepsie plaasvind, of later gedurende ontwikkeling (New Genetic Frontier. A new theory about why psychiatric disorders are so heterogeneous 2008). Die vroegste psigiatriese steurnis wat in hierdie verband geïdentifiseer is, is Downsindroom. In dié sindroom is daar 'n addisionele kopie van chromosoom 21. Baie ander duidelike weglatings of dupliserings is later geïdentifiseer en word ook geassosieer met siekte. So is daar ook skadelose variante teenwoordig in individue sonder siekte. 'n Ander klassieke voorbeeld is die ontwrigting van die DISC1-geen in 'n gebalanseerde 1q43:11q14-translokasie, geassosieer met skisofrenie en ander vorms van psigiatriese steurnis in 'n groot Skotse stamboom (New Genetic Frontier 2008).

KNV'e kan moontlik bydra tot skisofrenie en ander psigiatriese steurnisse op 'n meer spesifieke manier. KNV'e is dikwels uniek aan 'n individu. Hierdie strukturele variante kan baie van persoon tot persoon verskil. Dit verklaar stellig waarom dit so moeilik is om spesifieke genetiese patrone vir psigiatriese steurnisse op te spoor (New Genetic Frontier 2008).

## ■ 8.6. KNV'e en skisofrenie

Daar is 'n assosiasie gerapporteer tussen skisofrenie en KNV'e by 1q21-, 15q11.2-, 15q13.3-, 16p11.2-, 22q- en neurexin1-lokusse (St Clair 2009). Hierdie studie het die volgende gewys oor KNV'e en skisofrenie:

- Die draers van sommige spontane en oorgeërfde KNV'e het, veral as hulle geen funksie ontwig nie, 'n hoë risiko om skisofrenie te ontwikkel. Hierdie tipe skisofrenie is nie fenotopies verskillend van skisofrenie soos dit voordoer by psigiatriese klinieke nie. In 'n klein groep van dié pasiënte kan daar moontlik ook geassosieerde kenmerke wees, soos leerprobleme of velokardiofasiale sindroom. In hierdie gevalle word die skisofrenie beskou as sindromies deur sommige navorsers (St Clair 2009).
- Weglatings en/of duplikasies van KNV'e by 1q21-, 15q11.2-, 15q13.3-, 16p11.2- 22q- en neurexin-lokusse verhoog die risiko vir 'n breë reeks van psigiatriese steurnisse beduidend, insluitend skisofrenie, intellektuele inkorting, outismespektrumsteurnis, bipolarêre steurnis en aandagegebrek-hiperaktiwiteitsteurnis.
- Dié bevindings help om te verklaar waarom sommige gevalle van skisofrenie familieel, en ander gevalle sporadies voorkom. Sporadiese gevalle van die siekte is meer waarskynlik weens spontane genetiese gebeure. Hierdie hoë insidensie van spontane gebeure verklaar ook die welbekende observasie van 'n hoër risiko van skisofrenie in die kinders as in die sibbe van iemand met skisofrenie (St Clair 2009).
- Hierdie bevindings rondom KNV'e het belangrike implikasies vir genetiese raadgewing. Die risiko van skisofrenie in sibbe van individue met skisofrenie is ver minder as die persoon wat 'n spontane KNV dra. Baie KNV'e ontwig verskeie gene waarvan slegs een 'n persoon moontlik kan predisponer tot skisofrenie. Dit sou ook gedeeltelik die swak fisieke gesondheid van sommige persone met skisofrenie verklaar.
- KNV'e verklaar 2% - 4% van skisofrenie se genetiese las. Soos meer nuwe lokusse opgespoor word deur hoëresolusie-platforms, kan die syfer dalk styg na 10% - 20%.



- Die presiese aard van die KNV'e moet nog bepaal word. Daar moet ook nog vasgestel word wat die genetiese en/of epigenetiese en omgewingsfaktore is wat die penetrasie en uitdrukking van KNV'e beïnvloed, met ander woorde, waarom die KNV'e bydra tot 'n breë reeks van neuro-ontwikkelingsteurnisse (St Clair 2009).

## ■ 8.7. Epigenetika en geenuitdrukking

Die konstitusionele genoomvolgorde waarmee 'n persoon gebore word, bly redelik stabiel. Geenuitdrukking kan verander namate iemand ouer word. Ander faktore wat 'n rol kan speel, sluit in: geslag, dieet, seisoen, tyd van dag, substansmisbruik en voorgeskrewe medikasiegebruik. Daar is 'n wye reeks van omgewingstimuli wat ook 'n rol speel. Kannabisgebruik en migrasie is in vorige hoofstukke uitgelig. Epigenetiese gebeure sluit in metilasie van gene en veranderinge in histoonproteïene wat in interaksie is met gene. Daar is ook ander chemiese veranderinge wat geenuitdrukking beïnvloed. Hierdie effekte kan voortduur dwarsdeur 'n lewe en in sekere gevalle selfs oorgedra word na 'n volgende generasie (Champagne 2016). Dit is moontlik om geenuitdrukking in baie perifere weefsel te meet, insluitend bloed en speeksel. Bloedgeenuitdrukking blyk parallel te wees met die bringeenuitdrukking vir sommige gene (Glatt et al. 2005). Daar is egter baie verskille wat aangeteken is (Walton et al. 2016). Veranderinge in geenuitdrukking kan ook waargeneem word in selle wat uit 'n kultuur gemaak is, afkomstig van weefsel van pasiënte met psigiatriese steurnisse (vel- of bloedselle). Hierdie selle bied 'n geleentheid vir die konstruksie van in vitro-modelle van psigiatriese steurnisse (Mertens et al. 2015).

Die verstaan van epigenetika kan 'n bruikbare hulpmiddel wees by die genetiese raadgewing van pasiënte, veral as dit kom by die interaksie tussen genetika en die omgewing in die risiko vir die ontwikkeling van skisofrenie (Nurnberger et al. 2019).

## ■ 8.8. Etiese en sosiale aspekte van genetiese raadgewing by skisofrenie

Dit is belangrik dat ons nie die eugenetiese beweging van die vroeë 20ste eeu sal vergeet nie. Eugenetika was 'n misplaaste poging om sosiale kontrole by menslike voortplanting te implementeer. Persone met verskeie psigiatriese en ontwikkelingsteurnisse is aangeraai om vrywillige sterilisasie te ondergaan in die VSA en in Europa (Kevles 1995). Onder die Nazi-regime in die 1930's en 1940's is eugenetiese praktyke gebruik om eutanasiëprogramme in psigiatriese hospitale te regverdig (Lifton 1986, 2017).

Daar is altyd die gevaar dat genetiese inligting misbruik en misverstaan kan word. By die Hadamar psigiatriese fasiliteit naby Frankfurt in Duitsland is duisende pasiënte met skisofrenie aan eutanasië blootgestel. Die skisofrenie is gediagnoseer deur psigiaters. Daar is geglo dat nuwe generasies van afstammelingen, wat skisofrenie sou oordra, in die proses uitgewis sou word (Lifton 1986). Hierdie tragedie het plaasgevind weens 'n misverstand oor die bevindings van genetikavorsing en hoe dit toegepas kan word in kliniese praktyk. Daar is steeds ernstige gevalle van stigmatisering en gevolglike diskriminasie op grond van 'n persoon se genetiese samestelling. Ernstige diskriminasie kan voorkom op verskeie vlakke, insluitend by die oorweging van 'n aansoek om 'n betrekking en die goedkeuring van versekeringspolisse (DeLisi 2014).

Daar is steeds baie miskonsepsies oor genetiese faktore in mediese en psigiatriese toestande. Pasiënte kan bekommerd wees dat 'my kinders dit sal kry as dit geneties is', of dat 'dit nie behandel kan word as dit geneties is nie'.

Genetiese toetse wat verband hou met psigiatriese steurnisse en die behandeling daarvan, word al hoe meer prominent in navorsing en kliniese praktyk. Hierdie inligting kan vir ander redes gebruik word as waarvoor dit aanvanklik ingewin is. In dié verband is Amerikaanse wetgewing wat diskriminasie op grond van genetiese inligting verbied (United States of America Genetic

Information Non-Discrimination Act [GINA] 2008) van groot belang. Belangegroepes wat deur hierdie wet beskerm word, sluit in persone met psigiatryse steurnisse, persone wat 'n risiko loop vir sulke siektes, en die familieledes van beide groepe (GINA 2008). Hierdie wetgewing se hoofafdelings is 'Title 1' en 'Title 2'. 'Title 1' dek versekering en 'Title 2' die werkkonteks. 'Title 1' verbied versekeraars om genetiese inligting aan te vra van hul kliënte. Hulle mag ook nie versoek dat hul kliënte genetiese toetse moet ondergaan of genetiese inligting bekom van ander bronne om dekkingsbesluite te neem of premies te bepaal nie. 'Title 2' verbied werkgewers om werkers te verplig om genetiese toetse te ondergaan om siektemoontlikheid vas te stel. Hulle mag ook nie genetiese inligting wat tot hulle beskikking kom, gebruik om werksbesluite te neem of 'n werkskontrak te termineer nie. Oortreding van beide 'Titles' kan lei tot groot geldelike boetes (Appelbaum 2010).

As daar gekyk word na die kenmerke van die genetika van skisofrenie wat sover bekend is, lyk dit of diskriminasie teen persone op grond van genetiese toetse nie so maklik is nie, selfs sonder die GINA-wetgewing in Suid-Afrika. Kandidaatgene vir skisofrenie het oor die algemeen min voorspellingswaarde. Dit kan wees omdat die manifestasie van skisofrenie afhang van beide die onderliggende genetiese geneigdheid en die blootstelling aan spesifieke omgewingsomstandighede. Dit word die 'geenomgewinginteraksie'-hipotese genoem (Rutter, Moffitt & Caspi 2006). Die genetiese komponent van skisofrenie sal afhang van verskeie mutasies, soms selfs relatief niespesifieke tipes wat kumulatief bydra tot die aanvang van siekte (Walsh et al. 2008). Hieruit sou dit volg dat uitgebreide inligting oor iemand se genoom en psigososiale invloede nodig sal wees om te kan voorspel of so iemand skisofrenie sal ontwikkel. GINA se impak in die VSA, en ook wêreldwyd, sal in die geval van skisofrenie meer beperk wees as in ander velde van medisyne.

Aan die ander kant kan inligting met betrekking tot familiegeskiedenis baie bruikbaar wees om risikokategorieë vir nabye familieledes te identifiseer. Die sib van iemand met

skisofrenie het 'n ongeveer 9% kans om self skisofrenie te ontwikkel (Gottesman 1991). Die effek van stigmatisering moet nie onderskat word nie, selfs wanneer 'n persoon 'n enkele, lae-impak-geen dra wat geassosieer word met skisofrenie, en veral in die werkomgewing waar beleidsbepalers nie beskik oor gesofistikeerde insig in genetica nie. Al het GINA beperkings, is dit baie belangrik vir die beskerming teen diskriminasie, selfs op die basis van die kans om skisofrenie te ontwikkel. Wanneer vrae oor genetiese toetsing na vore kom, moet pasiënte bewus gemaak word van GINA en verwante wette in die VSA. Hulle moet besef watter beskerming GINA aan hulle bied. In die Suid-Afrikaanse konteks is daar die Geestesgesondheidsorgwet van 2002, wat duidelik bepaal dat daar nie onregverdig gediskrimineer mag word teen pasiënte op grond van 'n psigiatriese steurnis nie, en dat verbruikers dieselfde gesondheidsorgdienste moet ontvang as enige ander gesondheidsorgverbruiker (Suid-Afrika 2002). Verdere ontwikkeling van GINA-verwante wetgewing in die Suid-Afrikaanse konteks sal in die toekoms nodig wees (Roos, Lombard & Ladikos 2011).

Na die publikasie in 2014 van die Skisofrenie-werkgroep van die Psigiatriese Genomiese Konsortium se bevindings oor GWAS in skisofrenie, is daar wyd daarvoor gerapporteer in die media (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). Die biologiese insigte ten opsigte van 108 skisofrenie-geassosieerde genetiese lokusse is bespreek. Daar is bespiegel dat baie bevindings in hierdie studie die potensiaal het om nuwe insigte in die etiologie van skisofrenie te bied.

Pasiënte en hulle families wou weet hoe hierdie bevindings hulle siekte beïnvloed. Die genetiese en familieraadgewing vir skisofrenie het baie verander sedert meer onlangse bevindings oor die genetica bekend geword het. Die verantwoordelikheid vir genetiese risikokommunikasie het geskuif van genetiese spesialiste na algemene praktisyns (Lautenbach et al. 2013). Hierdie oorgang is verder gedryf deur beperkte toegang tot en beskikbaarheid van genetiese spesialiste. Fourie et al. het in 2015 gerapporteer dat daar slegs 18 geregistreerde genetiese

raadgewers in Suid-Afrika was. Drie van die 18 raadgewers was in daardie stadium interns. Volgens die Genetiese Diensplan vir Suid-Afrika (Kromberg, Sizer & Christianson 2013), is die aanbevole verhouding van genetiese raadgewer tot persoon 1:500 000. Dit kom neer op meer as 100 genetiese raadgewers vir Suid-Afrika. In 2015 was daar egter slegs twee poste vir genetiese raadgewers beskikbaar in die Wes-Kaap. Beide was deelydse kontrakposte (vier dae per week). Die Gauteng Provinsie het vier permanente poste gehad en KwaZulu-Natal een. In die VSA is daar 2500 geregistreerde genetiese raadgewers (Fourie et al. 2015).

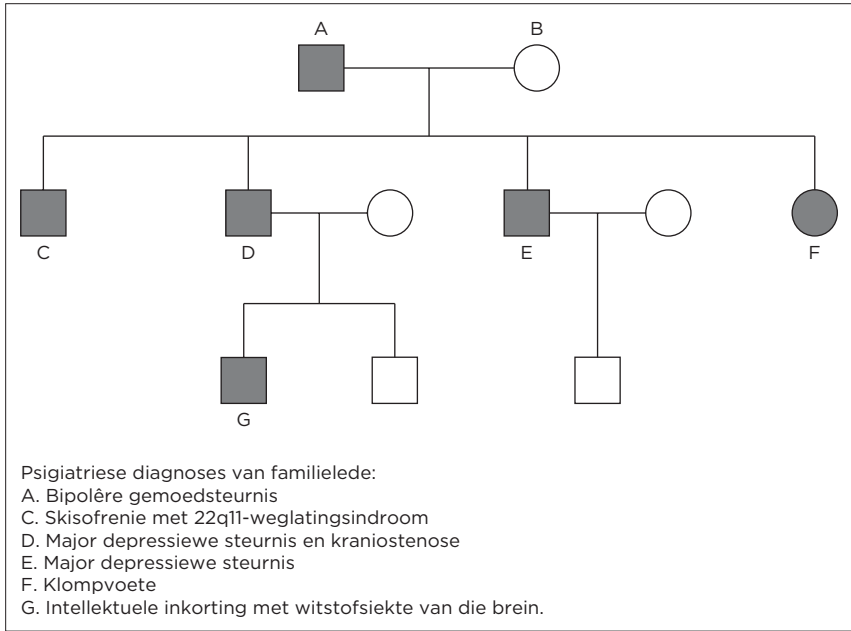
Genetiese inligting is uniek aan 'n betrokke individu en het implikasies vir nabye familieleden. Aan die ander kant sal genetiese risikofaktore selde inligting verskaf wat inherent verskillend is van inligting verskaf deur ander risikobepalers wat algemeen in gesondheidsorg gebruik word (Lautenbach et al. 2013). Psigiaters en algemene praktisyns verskaf daagliks inligting oor risikovoorspellers vir skisofrenie. Dit sluit in die risiko vir 'n terugval, selfmoord en komorbiede substansgebruik. Gevolglik sal psigiaters en algemene praktisyns al hoe meer betrokke moet raak by genetiese raadgewing ten opsigte van skisofrenie.

## ■ **8.9. Hipotetiese gevallestudie van 'n 22q11-weglatingsindroomtipe skisofrenie en familieleden met ander psigiatriese steurnisse**

### ■ **8.9.1. Bespreking van 'n hipotetiese gevallestudie om etiese aspekte, asook konflik en stigma binne 'n familie uit te lig**

Die gevallestudie lig die etiese aspekte uit wat die genetiese raadgewer van 'n pasiënt met skisofrenie moet opweeg. Familieleden se reg tot genetiese inligting, sowel as konflik en stigma binne 'n familie, word beklemtoon.

Die stamboom van 'n familie word uitgebeeld in Figuur 8.1. Die psigiatriese diagnoses van die vader (A), sibbe (C-F) en kleinkind



Bron: Roos (2016:2).

**FIGUUR 8.1:** Stamboom van pasiënt (E).

(G) word genoem. Die familie kan beskryf word as 'n familie met 'n sindroom van onbekende oorsaak. Genoomwye sekwensiëring is op alle familieledede gedoen.

Meneer E. het die psigiater vir genetiese raadgewing genader weens sy vader en sibbe se psigiatriese diagnoses en die feit dat sy broer se kind intellektuele inkorting het met 'n witstofsiekte van die brein. Hy wou genetiese raadgewing inwin rakende die verwekking van verdere kinders en sulke kinders se kans op 'n psigiatriese steurnis.

Die vader meneer A. is 'n professionele persoon en het ekstensiewe navorsing op die internet gedoen en is bekend met spontane mutasies in skisofrenie en ander relevante genetiese aspekte. Me F. is sy jongste dogter wat binnekort gaan trou en wat nie bewus was van al die genetiese toetse op familieledede nie. Die broer D. het nie belanggestel in verdere genetiese toetse nie.

Die vader het gesê broer E. kan verdere genetiese raadgewing aanvra, solank as wat die ander familielede nie betrek word nie.

Behalwe die beskikbaarheid van genetiese inligting op die internet, het kommersiële maatskappye opgeskiet wat DNS-toetse direk aan die publiek bemark. Dit sou skynbaar mense se nuuskierigheid oor hulle herkoms bevredig. Sommige individue sal hulle geneesheer nader met die resultate, terwyl ander die resultate self sal evalueer. Besluite gebaseer op hierdie uitslae kan lewensveranderende gevolge hê (DeLisi 2014).

By die aanvang van 'n sessie oor genetiese raadgewing is dit kritiek om te weet wat die persoon of familie wil bereik met die inligting wat hulle deur die genetiese toetse bekom. Watter kennis het hulle alreeds en hoe ingelig is hulle? Dit is belangrik om vas te stel wat die verwagtings van die toetsresultate is.

Navorsers besef dat skisofrenie se genetica kompleks en nie mendelies van aard is nie. Daar is verskille in opinies tussen verbruikers, klinici en navorsers. Hierdie verskille kan lei tot beperkte insig in die risiko vir familielede wat beskik oor die gerapporteerde genetiese variante (DeLisi 2014). Die risiko vir skisofrenie is meer as 'n eenvoudige numeriese bepaling. Dit is eerder 'n persepsie van wat ondervind gaan word, en hoe ernstig dit gaan wees (Austin 2010). In die meeste gevalle waar persone risiko-inligting gaan soek, gaan dit oor die neem van voortplantingsbesluite (soos in die geval van E.). Die manier hoe hierdie risiko-inligting oorgedra word, het 'n duidelike impak op 'n persoon se lewensbesluite. As dit kom by die oordra van inligting oor komplekse steurnisse soos skisofrenie, is dit dikwels moeilik (Lautenbach et al. 2013). So kan me F. se toekomstige eggenoot besluit om nie voort te gaan met die huwelik nie, of meneer E. se vrou kan sy familie blameer vir die psigiatriese siekte by hulle seun en die risiko by toekomstige kinders.

Die genetiese argitektuur van skisofrenie is nog onbekend. Daar is steeds geen bewese risikofaktore wat konstant herhaal in onafhanklike studies wat die risiko vir siekte bevestig nie. As so 'n risikofaktor wel bestaan, sou die risiko so laag wees dat 'n toets

daarvoor nie bruikbaar sou wees nie. Daar moet nie aangeneem word dat risiko sinoniem met voorspelling is nie – dit bepaal nie wie siek sal word, al dan nie. Risikofaktore verhoog slegs 'n persoon se kanse om siek te word (Roos 2016).

Daar is twee belangrike datastelle van risikofaktore vir skisofrenie:

- die algemene allele wat skyn 'n baie klein risiko in te hou in die algemene bevolking
- die raar KNV'e wat 'n hoë risiko vir siekte inhou.

KNV'e wat bestaan in die genoom is óf spontaan óf oorgeërf. KNV'e is raar, maar wanneer patogenies (wanneer dit voorkom in die funksionele deel van 'n geen) veroorsaak hulle 'n hoë risiko vir die ontstaan van siekte. Verskeie KNV'e is al aangetoon, soos die groot KNV op chromosoom 22q11 (soos by pasiënt C. in die gevallestudie) en een op chromosoom 7q36.3. Die meeste van die KNV'e wat geïdentifiseer is by skisofrenie was in uitgebreide studies van nieverwante persone en daar is nog nie bewys dat dit die siekte binne families veroorsaak nie. KNV'e neig ook om eerder spontane mutasies te wees as om in families te loop (Xu et al. 2011).

Die genoomwye sekvensiëring by hierdie familie het gelei tot die versameling van 'n groot hoeveelheid genetiese data. Dit laat die vraag ontstaan: As 'n maatskappy sifting vir skisofrenie sou doen, is hulle verplig om pasiënte in te lig oor ander risikofaktore wat moontlik na vore kom, soos byvoorbeeld vir borskanker of Alzheimer se siekte? Heel dikwels was daar nie 'n versoek om hierdie inligting te bekom nie. Die American College of Medical Genetics and Genomics het aanbevelings vrygestel vir 24 steurnisse wat sistematies aan die pasiënt verklaar moet word. In hierdie stadium sluit dit mediese toestande in wat klinies behandelbaar sou wees en wat tot voordeel van die pasiënt sou kon wees. Dit is die enigste toevallige bevindings wat gekommunikeer moet word. Dit sluit nie die genetiese risikovariasie vir skisofrenie in nie (Green et al. 2013).

Sou die kind G. die reg hê op die genetiese toetse vir skisofrenie as hy die risiko-ouderdom vir die siekte bereik? As die situasie sou voorkom dat kind G. (met intellektuele inkorting) psigotiese



simptome ontwikkel, behoort hy getoets te word vir die risiko van skisofrenie?

Sommige psigiaters glo dat, as daar nie premorbiede behandeling is nie, daar geen kliniese voordeel is aan genetiese inligting en dat dit gevolglik nie eties van waarde is nie. Aan die ander kant, as die kind simptome is in 'n prodromale stadium, kan die risiko-inligting van belang wees. Die gevaar kom by vals negatiewe resultate en 'n vals sin van vertroue dat medikasie en ander voorkomende maatreëls nie nodig sal wees nie (DeLisi 2014).

As dit veronderstel word dat een van die sibbe (C-E) oor 'n oorgeërfde 22q11.2-KNV beskik en die paar raak swanger, sou antenatale of prenatale sifting aangedui wees? 'n Weglating van 22q11.2 dra by tot ongeveer 68% van die risiko vir skisofrenie, hoewel daar nie soveel waarde geheg word aan toetse met 'n effekgrootte wat te klein vir kliniese bruikbaarheid is nie. In die toekoms sal gemiddelde risikofaktore in genetiese raadgewing vir 'n poligenetiese komponent bruikbaar word. Die etiese gebruik van hierdie faktore sal oorweeg moet word by swangerskapsbeplanning en die terminasie van 'n swangerskap (DeLisi 2014).

Families moet bewus gemaak word dat oorerflikheid, as 'n indeks van genetiese invloed, min verklaringswaarde het as dit nie oorweeg word binne die konteks van interaksie met sosiale omgewingsfaktore nie. Dit sluit in vroeë lewensproblematiek, grootword in 'n oorbevolkte omgewing, minderheidsgroepposisie en kannabisgebruik. Longitudinale navorsingstudies is nodig om die geen-omgewing-interaksie beter te verklaar. Daar moet nog bepaal word hoe die uitdrukking ten opsigte van kwesbaarheid in die algemene populasie lei tot meer ernstige psigopatologie (Van Os et al. 2010).

Daar kan gedebatteer word dat dit familieleden se plig is om sibbe in te lig indien hulle 'n risikofaktor vir 'n mendeliese steurnis dra. Die etiese implikasies is minder duidelik in die geval van skisofrenie-risikofaktore. KNV'e kan miskien hoogs penetrerend wees, maar ook spontaan ontstaan en nie van 'n ouer oorgedra wees nie. Dit beteken dat ander familieleden nie 'n verhoogde risiko vir skisofrenie loop nie (DeLisi 2014).

Die vraag wat ontstaan, is of DNS-toetse vir risikobepaling enigsins sin maak in die geval van skisofrenie? Ondersteun wetenskaplike bewyse die kliniese bruikbaarheid van sulke genetiese toetse? Daar is groot etiese probleme wat eers oorkom moet word en deur die regering geregleer moet word om hierdie ontploffende geldmaakindustrie te beheer (DeLisi 2014).

Die epidemiologiese konsep van blootgestelde bydraende risiko ('*exposed attributable risk*') kan potensieel bruikbaar wees in die genetiese raadgewingsituasie. Dit is die proporsie van 'n individu se risiko wat bygedra word deur 'n spesifieke risikofaktor wat die persoon besit. Die blootgestelde bydraende risiko kan opgaan tot 98% vir 22q11-weglating KNV. Die blootgestelde bydraende risiko vir enige spontane KNV is 79% vir bipolêre steurnis, 84% vir skisofrenie en 87% in outismespektrumsteurnis (Gershon & Alliey-Rodriguez 2013).

By 'n aangetaste persoon met 'n KNV, geassosieer met een of meer van hierdie siektes, is die hoogste risiko afkomstig van die KNV. Daar is 'n ooreenkomstige afname in risiko vir familieledes sonder die KNV. Blootgestelde bydraende risiko het onmiddellike implikasies vir genetiese raadgewing by die drie steurnisse hier oorweeg vir die nieweglaatbare proporsie van gevalle met spontane KNV'e of raar geassosieerde KNV'e.

In die gevallestudie is daar een sib wat ly aan skisofrenie, terwyl nie een van die ander sibbe skisofrenie het nie. Die sibbe kan stellig begaan wees oor hulle eie risiko vir skisofrenie of dié van hulle kinders. Indien die sib met skisofrenie 'n spontane KNV-mutasie het, is die risiko vir die ander sibbe wat nie die KNV het nie, nie verskillend van die algemene bevolkingsrisiko nie. In hierdie geval is die risiko van siekte in die familie gebaseer op hulle genotipe, vergelykbaar met die populasierisiko (1%) en nie die gewone risiko in sibbe vir skisofrenie (3%) nie.

Familie se regte tot genetiese inligting en konflik en stigmatisering binne die familie kom in die gevallestudie na vore. Vir 'n professionele persoon wat werk in geestesgesondheidsorg is sulke narsistiese beserings en konflik binne die familie daaglikse

psigoterapeutiese uitdagings. Die inhoud van die genetiese toetsresultate is spesifiek aan die persoon of familie wat genetiese berading versoek. Die psigodinamiese en interpersoonlike aspekte wat na vore kom, is nie verskillend van die reaksie op siekte en problematiese situasies nie, en die hantering daarvan verskil ook nie. Die uitdagings van genetiese raadgewing en die stigmatisering wat daarmee gepaardgaan, is oorkombare, psigoterapeutiese, tegniese uitdagings (Gershon & Alliey-Rodriguez 2013).

Onder klinici betrokke by psigiatriese genetikavorsing is die huidige aanvaarbare praktyk in die VSA dat 'n persoon inligting kan verskaf oor die gesondheidstoestand van familieledede. Die persone wat die inligting verskaf, kan identifiserende inligting terughou of hulle kan die familie kontak en toestemming verkry vir verdere toetsing en onderhoudvoering. Hierdie benadering beskerm die privaatheid van familieledede. Dit kan die effektiwiteit van die bestudering van uitgebreide familiestambome egter inperk (Gershon & Alliey-Rodriguez 2013).

Opsommend kan opgemerk word dat onlangse genetiese bevindings gelei het tot duidelike veranderings by genetiese en familie-raadgewing oor skisofrenie. Raadgewing aan individue oor hulle nasate se genetiese risiko moet beide die meer algemene, maar minder patogene ENP-risiko's en die minder algemene, maar meer patogene KNV-risiko's in ag neem. In die geval van geassosieerde ENP'e in GWAS van bipolêre steurnis en skisofrenie, is die werklike risiko vir siekte by persone wat die risiko-allele het, klein. Die risiko varieer van 1.01% tot 1.10%, in vergelyking met die bevolkingsrisiko van 1%. Dit is nie 'n betekenisvolle risikoverskil vir iemand wat genetiese raadgewing ondergaan nie. As daar rede is om te glo dat 'n KNV betrokke is, dan verander die risikobepaling. By individue met spontane KNV'e is die risiko 4.3% vir bipolêre steurnis en 6.1% vir skisofrenie. Hierdie syfers is beduidend hoër as die ENP-risiko, maar steeds van matige omvang. As dit kom by raar KNV'e, geassosieer met dié steurnisse, is die risiko vir siekte hoër. Dit kan opgaan tot 82% vir bipolêre steurnis, skisofrenie en outismespektrumsteurnis in 'n persoon met 22q11-weglating. Oor die algemeen is spontane

KNV'e nie raar gebeurtenisse nie. As resultate oor KNV'e in die toekoms herhaal word in bipolarêre steurnis en skisofrenie, kan verwag word dat die genotipering van pasiënte en familieledede standaardprosedure sal word by genetiese raadgewing. Die sifting vir KNV'e het reeds standaardprosedure geword vir outismespektrumsteurnis, waar die data oor spontane en raar KNV'e vergelykbaar is met dié van bipolarêre steurnis en skisofrenie (DeLisi 2014).

## ■ 8.10. Hoë genetiese lading in 'n familie en moontlike voorspellers van psigose in 'n 10-jarige dogter

In 'n wetenskaplike brief (Roos et al. 2011) is gerapporteer oor 'n 10-jarige Afrikanermeisie (A) wat verwys is vir insluiting in die genetikastudie. Op 16-jarige ouderdom is sy gediagnoseer met 'n psigiatriese steurnis. Hierdie gevallestudie wys op die belangrikheid van VANG as voorloper tot psigose, hoë genetiese lading in 'n familiekonteks, en gereelde psigiatriese opvolging voor 'n psigose ontwikkel.

A. is op die ouderdom van 10 jaar verwys na die genetiese studie. Sy was 'n graad 4-leerder by 'n privaat skool. Beide ouers is gediagnoseer met 'n psigotiese steurnis: die ma met SAS van die bipolarêre tipe en die pa met paranoïede skisofrenie. Haar geboorte en ontwikkelingsmylpale was normaal. Sy is tussen die ouderdom van twee en drie jaar deur 'n familielid versorg. Sy het emosioneel nie goed aangepas nie en het slaap- en eetprobleme ondervind.

Die volgende VANG voor 10-jarige ouderdom is gerapporteer:

- sosialiseringsprobleme
- dagdromery
- vreemde gedrag
- periodes van uitermate hartseer
- vrees vir die donker
- aandag- en konsentrasieprobleme.

Sy het by die skool gesukkel met konsentrasie, lees en spel. Sy het haar graad 2-skooljaar gedruip. Na die dood van haar ma en 'n nabye vriend het haar skoolwerk verder agteruitgegaan. 'n Kinderpsigiater het 'n major depressiewe steurnis en aandaggebrek-hiperaktiwiteitsteurnis gediagnoseer. Sy is behandel met citalopram 10 mg en metielfenidaat. Die citalopram (antidepressant) is gestaak, want sy het meer hiperaktief daarop geword. Die onderwyseres het verkies dat sy op die metielfenidaat bly, want dit het haar hantering by die skool vergemaklik.

Daarna is alle kontak met psigiatryese dienste verbreek vir vyf jaar.

Op 16-jarige ouderdom is sy opgeneem in 'n psigiatryese staatshospitaal as psigoties. In daardie stadium was haar hoogste skoolkwalifikasie graad 7. Sy het tuis by 'n versorger gebly. Sy kon nie funksioneer as 'n versorger by 'n voorskoolse sentrum nie. Sy het kannabis vanaf 13-jarige ouderdom op 'n gereelde basis begin rook, en was ook betrokke by polisubstansmisbruik. Op 14-jarige ouderdom is sy verkrag deur 'n ouer man. Sedert die aanvang van kannabismisbruik het sy psigotiese simptome beleef. Dit het onder meer vervolgingswaanidees en gehoorhallusinasies ingesluit. Hierdie simptome het met verloop van tyd vererger. Sy het 'n depressiewe gemoed gehad en manie slegs 'n paar dae op 'n keer beleef. Haar selfsorg was swak en sy wou net slaap.

In daardie stadium is 'n psigiatryese diagnose gemaak van SAS van die bipolêre tipe en polisubstansmisbruik in 'n persoon met grenslyn-persoonlikheidstrekke. Toe hierdie pasiënt op 10-jarige ouderdom geëvalueer is, was sy nie psigoties nie. Sy is beskou as 'n hoë risiko vir psigose en daar is aanbeveel dat sy gereeld psigiatryes geëvalueer moes word om 'n psigiatryese toestand vroegtydig te diagnoseer en te behandel.

Haar risiko vir psigose was hoog om die volgende redes:

- beide ouers is gediagnoseer met psigose (skisofrenie en SAS)
- sterk teenwoordigheid van VANG
- vreemde tipe psigotiese gedagtes het voorgekom, bv. sy kon haar ma se siekte proe

- 'n antidepressant (citalopram) kon 'n moontlike manie sneller
- omgewingsfaktore het die verlies aan 'n moederfiguur ingesluit.

Elk van hierdie faktore het bygedra tot die ontwikkeling van die psigose. Teen die tyd wat sy aangemeld het, het meer as twee jaar verloop waartydens die psigose onbehandeld was. Dit is bekend dat hoe langer 'n psigose onbehandeld bly, hoe swakker is die prognose. Empiriese risikobepalings word gebruik in die voorspelling van komplekse siektes soos skisofrenie. Spesifieke genetiese toetse is nie beskikbaar om die siekte te diagnoseer nie. Risikobepalings dat 'n psigose sal ontwikkel berus op empiriese risikosyfers. Hierdie syfers is afkomstig van beskikbare data van familiestudies (Finn & Smoller 2006). Uit die aard van die saak is dié empiriese risikosyfers opsommende voorspellers wat nie noodwendig toegepas kan word op hierdie spesifieke familie nie. Gene kan moontlik bydra tot die risiko vir 'n psigose, maar die uitdrukking van die fenotipe en die waarskynlikheid dat die psigose na vore sal kom, is moeilik om te voorspel (Finn & Smoller 2006). Wanneer risikovoorspellingsyfers vir skisofrenie verstrekkend word, behoort 'n reeks van risikoprofiel, afkomstig van verskeie bronne, versamel te word. 'n Vergelyking met die algemene populasierisiko behoort ook verskaf te word (Tsuang, Stone & Faraone 2001). Empiriese risikosyfers word verkry van eenvoudige familieverwantskappe (Harper 1998; McGuffin et al. 2002). As beide ouers aan skisofrenie ly, soos in die geval van A., sal die kind 'n empiriese risikosyfer van 45% hê om skisofrenie te ontwikkel (Harper 1998). VANG in kinders voor 10-jarige ouderdom, wat dan later skisofrenie ontwikkel, is gerapporteer in prospektiewe en retrospektiewe hoërisikostudies van skisofrenie (Sobin et al. 2003). VANG word beskou as 'n geldige endofenotipe vir skisofrenie en sou dui op vroeë neuro-ontwikkelingsabnormaliteite.

A. het sterk kenmerke getoon van al drie hoofafdelings van die VANG-skaal, naamlik ingekorte sosiale funksionering, gemoeds- en/of angssimptome, en kognitiewe inkorting. Die vreemde

gedagte wat sy beleef het (dat sy haar ma se siekte kon proe), kon deel uitmaak van die aanvang van psigose. Beskikbare siftingsinstrumente om pasiënte te identifiseer wat 'n ultrahoë risiko loop om skisofrenie te ontwikkel, is niespesifiek. Slegs 25%-50% van persone geïdentifiseer deur hierdie siftingsinstrumente as hoërisiko-gevalle, sal binne een tot twee jaar met 'n psigose gediagnoseer word (Kuehn 2010). Depressie kan gesien word as 'n integrale deel van die siekteproses wat lei tot psigose. 'n Beduidende afname in psigososiale funksionering, veral in jongmense, kan die eerste teken wees van 'n ernstige psigiatriese toestand (Salokangas & McGlashan 2008). Die maniese verskuiwing wat A. beleef het terwyl sy met citalopram behandel is, is kenmerkend van pasiënte waar daar 'n vinnige sikliese verloop van siekte is. Hierdie middels kan die siekteverloop vererger (Ghaemi 2008).

Die assosiasie tussen kannabisgebruik en die aanvang van psigose is sterker by persone met 'n predisposisie tot psigose. Die gebruik van kannabis voor die ouderdom van 16 jaar het 'n baie sterker effek as by latere aanvang van gebruik (Korver et al. 2010). Dit is duidelik dat vroeë kannabisgebruik 'n risikomodifiërende faktor is vir die ontwikkeling van 'n latere psigose (McGrath et al. 2010).

Daar word gemaan teen die voorskryf van antipsigotiese middels alvorens die aanvang van 'n psigose by 'n psigiatriese onderhoud gediagnoseer is. In die geval van A. het al die gevaarligte geflikker dat 'n psigose sou ontwikkel. Die maatreëls wat in plek gestel is om behandeling so vroeg as moontlik te begin, is verontagsaam.

Alvorens daar nie definitiewe wetenskaplike verklarings vir en bewys van die risikoprofiel is nie, sal voorkomende behandeling, soos wat moontlik is by kardiovaskulêre siekte, nie vir skisofrenie moontlik wees nie. Psigiaters sien uit na die dag wanneer hierdie faktore in plek is. Hopelik het die navorsing oor die genetika van skisofrenie in Afrikaners 'n tree in die regte rigting gegee.

## ■ 8.11. Fenotipiese kenmerke van persone met skisofrenie wat spontane mutasies dra

Soos die navorsing oor die jare gevorder het, is gevra hoe van hierdie bevindings nader aan die siekbed van skisofreniepasiënte toegepas kan word?

Genotipe-fenotipekorrelasiestudies het moontlik geword vanweë tegnologiese vooruitgang in genomika.

In Afrikaner-skisofreniepasiënte is gevind dat rare geenontwrigtende KNV'e, ENV'e en klein insluitings en weglatings 'n substansiële bydrae tot skisofrenie lewer (Xu et al. 2008, 2011, 2012).

Die fenotipe in skisofrenie is heterogeen. As hierdie fenotipe ontrafel kan word deur te kyk na geenspesifieke subtipes, kan dit die begrip van siektepatofisiologie vergemaklik. Hieruit kan die ontwikkeling van biomerkers en ander behandelingsmetodes volg. 'n Geenspesifieke skisofrenie-subtipe is beskryf in Hoofstuk 1 (22q11.2-weglating).

Om hierdie proses aan die gang te sit, is 'n loodsstudie gedoen onder Afrikaner-skisofreniepasiënte om die fenotipiese kenmerke na te gaan van pasiënte wat spontane mutasies dra. Daar is gepoog om 'n genotipe-fenotipiese korrelasiestudie te doen (Malherbe et al. 2015).

Uit die rare aard van die mutasies wat ondersoek is, was die getal pasiënte wat bestudeer is klein. Die bevindings moet dus met groot versigtigheid gehanteer word. Herhaling van bevindings in groter groepe pasiënte in die toekoms sal van waarde wees. Die saamgevoegde waarde van sekere tipes genetiese mutasies, soos spontane KNV'e en ENV'e, prikkel navorsers se belangstelling.

Spontane mutasies is 'n genetiese verandering wat die eerste maal voorkom in een familielid vanweë 'n mutasie in die kiemsel (eier- of spermsel) van een ouer, of in die embryo self. Die



ontwrigte gene wat met skisofrenie geassosieer word, kan na vore kom weens spontane mutasies in aangetaste persone van andersins gesonde families. Hier word verwys na sporadiese gevalle van skisofrenie (Roos 2017).

'n Vorige genomweye skandering is gedoen vir spontane KNV'e en ENV'e in 'n goed omskrewe groep trio's van Afrikanerfamilies in Suid-Afrika. Trio's verwys hier na 'n individu met skisofrenie en die persoon se biologiese ouers (Xu et al. 2008).

Die studie van Malherbe et al. (2015) het skisofrenie ontleed na aanleiding van die teenwoordigheid van spontane mutasies en gepoog om die korrelasie tussen die genotipe en fenotipe verder te ondersoek. Fenotipiese veranderlikes, oftewel kliniese veranderlikes, is regoor drie breë kategorieë ondersoek, naamlik premorbiede veranderlikes, siekteverloop, en funksionele uitkomst. In hierdie proses is klinies kwalitatiewe veranderlikes nagegaan. Premorbiede veranderlikes het neuro-ontwikkelingsaspekte vertolk, terwyl die siekeverloop en funksionele uitkomst geëvalueer is deur die Spesifieke Vlak van Funksionering Evalueeringskaal (SVFS).

Die bevindings rakende premorbiede veranderlikes is reeds in Hoofstuk 7 bespreek. Alvorens die resultate van die ander twee kategorieë van hierdie studie verder bespreek word, moet die SVFS beskryf word. Dié skaal word gebruik om die daaglikse lewenswerklike uitkomst in pasiënte met skisofrenie te meet. Die skaal word voltooi deur die versorger of toesighoudende terapeut van die pasiënt, wat bewus is van die pasiënt se daaglikse funksionering in die 'regte' wêreld.

SVFS is 'n multidimensionele gedragsopname met 43 items. Die skaal evalueer die pasiënt se huidige funksionering en gedrag in ses areas, naamlik: fisieke funksionering, persoonlike versorgingsvaardighede, interpersoonlike verhoudings, sosiale aanvaarbaarheid, aktiwiteite in gemeenskapslewe, en werksvaardighede. Elk van die areas word geëvalueer op 'n vyf-punt-Likertskaal, en die totale telling strek van 43 tot 215. Hoe hoër die totale telling is, hoe beter is die algehele funksionering

van die pasiënt (Schneider & Struening 1983). Hierdie skaal word gevolglik gebruik om lewensvaardighede omvattend te kwantifiseer.

In die studie van Malherbe et al. (2015), waar die genotipe van skisofrenie (KNV'e, ENV'e en afwesigheid van mutasies) vergelyk is met funksionering en gedrag in die ses areas, is daar bevind dat werksvaardighede die ernstigste aangetas is in skisofreniepasiënte met spontane KNV'e.

Die funksionering van skisofreniepasiënte met ENV'e en dié sonder mutasies was op dieselfde vlak. Hierdie bevindings dui op 'n groter vlak van disfunksie geassosieer met die teenwoordigheid van spontane KNV'e. Dit word verklaar deur die feit dat KNV'e 'n groter aantal gene beïnvloed, met gevolglik groter funksionele inkorting. Die gebruik van die SVFS het dit moontlik gemaak om die funksionering baie spesifiek te kan kwantifiseer. Inkorting in die uitvoering van kritiese daaglikse funksionele vaardighede is welbekend in skisofrenie (Wiersma et al. 2000). Hierdie studie het dit moontlik gemaak om die vlak van funksionele inkorting in 'n spesifieke area te korreleer met die teenwoordigheid van KNV'e by die skisofreniepasiënte.

Die totale SVFS-tellings het 'n gradiënt van ernstigheid van funksionele inkorting gevolg. Skisofreniepasiënte met spontane KNV'e was die mees disfunksionele groep, gevolg deur die groep met ENV'e, en dan die skisofreniepasiënte waar mutasies nie teenwoordig was nie. Interpersoonlike verhoudings en lewensvaardighede was die ernstigste aangetas in die KNV-groep. Die gekombineerde gebruik van die SVFS en die VANG-kontrolelys het 'n hoër voorspellingswaarde vir onderliggende genetiese vatbaarheid.

Verdere bevindings van die studie was dat die opvolgleeftyddiagnose by hierdie pasiënte met skisofrenie stabiel gebly het oor 'n periode van meer as tien jaar. Die gemiddelde ouderdom van die vaders by konsepsie was hoër vir pasiënte wat spontane ENV'e gedra het. Dit sou inpas by die literatuur wat 'n toename in die aantal mutasies in die kiemsellyn aantoon by vaders met 'n

hoër ouderdom (Kong et al. 2012). Behandelingweerstandigheid het nie gekorreleer met die spontane mutasiestatus van die pasiënte nie.

In hierdie studie is waardevolle fenotipiese kenmerke geïdentifiseer in skisofreniepasiënte wat spontane mutasies dra. Die nagaan van resultate by 'n groter aantal pasiënte sal van waarde wees.

## ■ 8.12. Verhoogde risiko van selfdood in skisofreniepasiënte met koppeling aan chromosoom 13q

Voorheen is 'n genoomwye 2-cM-koppelingskodering gedoen op 'n uitgebreide groep Afrikanerfamilies. Koppelingsanalise is 'n standaardprosedure om die posisie te identifiseer van gene wat genetiese siekte veroorsaak (Xu et al. 2009).

In die genoomwye 2-cM-koppelingskandering het die 13q32-34-lokus na vore gekom as die duidelikste koppelingslokus in die Afrikaners. Fyn kartering van hierdie lokus het die MYO16-geen (MyosinXVI-geen) uitgewys as 'n kandidaatgeen wat 'n bydrae lewer tot skisofrenie (Rodriguez-Murillo et al. 2014). Die MYO16-geen toon ook interaksie met NRXNI, 'n sinaptiese neuronale bindingsmolekule wat presinaptiese en postsinaptiese neurone aanmekaar heg, en 'n belangrike rol in kognitiewe prosesse speel.

In die aanvanklike studie is 'n genoomwye 9-cM-koppelingskandering by 143 Afrikanerfamilies gedoen (Karayiorgou et al. 2004), wat koppeling geïdentifiseer het by chromosoom 13q ( $n = 51$ ), 1p ( $n = 23$ ) en gekombineerd 13q+1p ( $n = 18$ ). Dit was nadat non-parametriese en parametriese koppelingsanalises gedoen is (Abecasis et al. 2004).

In die ondersoek van Malherbe et al. (2017), is die fenotipiese kenmerke van die pasiënte met koppeling aan chromosoom 13q, 1p en kombinasie 13q+1p nagegaan. Die fenotipiese kenmerke het ingesluit: diagnose, selfdood en selfdoodgeneigdheid, voorgeskrewe

medikasie, en substansmisbruik. Funkionering oor 'n opvolgtydperk van 15 jaar is ook nagegaan in die drie groepe pasiënte.

In hierdie studie was daar 'n beduidende verband tussen genetiese koppeling regoor die drie groepe en diagnose. SAS-diagnose was 4.16 keer meer algemeen in pasiënte met 'n 13q-genetiese koppeling in vergelyking met 1p-koppeling ( $p = 0.0416$ ) (Malherbe et al. 2017). Van die 20 pasiënte wat gediagnoseer is met SAS het 11 aan die bipolêre tipe gely en nege aan die depressiewe tipe.

SAS het nog altyd 'n uitdaging gebied aan psigiatrie se klassifikasiesistiem. Daar is onsekerheid oor die grense van hierdie steurnis met betrekking tot skisofrenie en gemoedsteurnis (Jager et al. 2011). Waar pas SAS presies in? Is dit meer soos skisofrenie of is dit 'n tipe gemoedsteurnis? Psigiatriese fenotipes word tans gedefinieer volgens die DSM, die beskrywende kriteria van die American Psychiatric Association (APA) 2013. Die bruikbaarheid van beskrywende kriteria in biologiese navorsing word bevraagteken. Die navorsingdiagnostiese kriteria (NDK) (Spitzer, Endicott & Robins 1978) onderskei beter tussen hierdie steurnisse, gebaseer op die gemoedspatruon en psigotiese simptomatologie, as die DSM-klassifikasiesistiem. Die NDK se definisie fokus op die temporale samevoeging van die major gemoedsindroom met spesifieke tipes psigotiese kenmerke. In die DSM-IV is SAS hersien as 'n longitudinale diagnose, eerder as 'n eenmalige (*'cross-sectional'*) diagnose (APA 2013). Volgens DSM-IV kan SAS slegs gediagnoseer word as die kerngemoedsepisode vir die duur van die siekte teenwoordig is. Dit sou in kontras wees met skisofrenie met gepaardgaande gemoedsimptome. SAS kom ewe veel voor as skisofrenie en is epidemiologies relevant (Jager et al. 2011). Genetiese epidemiologie ondersteun 'n sterk genetiese komponent vir SAS, met soortgelyke oorerflikheid as skisofrenie en die spektrum van bipolêre gemoedsteurnis. Die genetiese variante wat die vatbaarheid vir SAS beïnvloed, is makliker om te identifiseer as in die geval van bipolêre steurnis of skisofrenie op sigself.

Byna die helfte van pasiënte met SAS het 'n geskiedenis van selfdoodpogings, in vergelyking met 24.1% van pasiënte gediagnoseer met skisofrenie. Meer voltooide selfdood het voorgekom in pasiënte met koppeling aan chromosoom 13q as met koppeling aan chromosoom 1p (Malherbe et al. 2017). 'n Psigologiese outopsieverlag is saamgestel vir al die pasiënte wat selfdood gepleeg het (Heilä et al. 1997).

Die risikofaktore, geïdentifiseer in die studie van Malherbe et al. (2017), sluit in faktore soos vorige selfdoodpogings, middel- en alkoholmisbruik, nikotienafhanklikheid, komorbiede groep B-persoonlikheidstrekke, manlike geslag, selfdoodgeneigdheid, depressie en angs. Dit sou inpas by risikofaktore vir selfdoodgedrag in skisofrenie- en SAS-pasiënte in 'n vorige studie van Potkin et al. (2003). In dié studie was daar nie 'n beduidende verband tussen genetiese koppeling en voorskryfmedikasie wanneer antipsigotiese monoterapie met kombinasie terapie vergelyk is nie. Persone met SAS was meer geneig om kombinasie terapie te gebruik ( $p = 0.0156$ ). Dit is belangrik om te besef dat klosapien, in vergelyking met olansapien, 24% meer sukses toon in die vermindering van die relatiewe risiko vir selfdoodgedrag in SAS- en skisofrenie pasiënte, insluitend die aantal selfdoodpogings en hospitalisasies om selfdood te verhoed (Meltzer et al. 2003). Klosapien het nie 'n rol in die studie van Malherbe et al. (2017) gespeel nie.

Enkele opsommende opmerkings kan gemaak word oor hierdie studie van fenotipiese kenmerke van skisofrenie- en SAS-pasiënte met koppeling aan spesifieke chromosome. Pasiënte met 'n genetiese 13q-koppeling word 4.16 keer meer met SAS gediagnoseer as pasiënte met 'n 1p-koppeling. Meer SAS-pasiënte het 'n geskiedenis van selfdoodgeneigdheid gehad as pasiënte met skisofrenie. Dit is bekend dat SAS-pasiënte neig om 'n groter risiko vir selfdood te hê as skisofrenie pasiënte (Radomsky et al. 1999). Meer voltooide selfdood is gevind by pasiënte met koppeling aan chromosoom 13 as by dié met 1p-koppeling. SAS bied 'n uitdaging aan die psigiatriese nosologie (Jager et al. 2011). Hierdie bevindings dui op 'n kategorie van SAS waar genetiese variante wat vatbaarheid beïnvloed, makliker opgespoor kan word as

die genetiese faktore wat 'n risiko vir skisofrenie en bipolarê gemoedsteurnis inhou. Skisofrenie- en SAS-pasiënte met koppeling aan chromosoom 13q het prominente selfdood-ideeë, en selfdoodgedrag kan die finale uitkoms wees. Koppelingsanalise kan dié pasiënte vroeg in die verloop van die siekte identifiseer en verseker dat 'n omvattende benadering gebruik word om morbiditeit en mortaliteit te voorkom. Tegnologiese vooruitgang in koppelingsanalise kan moontlik in die toekoms die identifikasie van pasiënte bespoedig (Roos 2017).

### ■ 8.13. VOVS-skisofrenie en sosiale funksionering vroeg en later in die lewe

Die identifikasie van risikofaktore vir skisofrenie het twee faktore opgelewer wat konstant nagevors word. Die een is 'n positiewe familiegeskiedenis (Gottesman 1991), en die ander GVO by die manlike ouer van die persoon wat later skisofrenie ontwikkel (Kong et al. 2012; Malaspina et al. 2008). GVO is 'n belangrike bron van nuwe mutasies by mense. Dit ontstaan weens oneffektiewe herstelprosesse en die versameling van herhalingsfoute gedurende gametogenese met gevorderde ouderdom (Gorrelly et al. 2003; Heffner 2004).

Die rol van GVO in skisofrenie is van belang vanweë die hoë insidensie van spontane mutasies in skisofrenie (Rees et al. 2012). Hierdie bevinding van spontane mutasies word nie konsekwent deur studies aangedui nie (Buizer-Voskamp et al. 2013). Dit is moontlik dat spontane puntmutasies of defektiewe epigenetiese regulasie van paterne gene beter verstaan sou kon word deur KNV-analise, veral in neuro-ontwikkelingsteurnisse (Malaspina et al. 2008). Dit is tog belangrik om te noem dat een studie gevind het dat verhoogde paterne ouderdom nie met spontane draers van KNV'e geassosieer is nie (Kirov et al. 2012).

Daar is nie duidelikheid oor die definisie van GVO nie. Sommige outeurs betwyfel of daar 'n duidelike afsnypunt is waarna 'n vader

se ouderdom as gevorderd beskou kan word. Die operasionele definisie VOV-skisofrenie stel voor dit is persone sonder 'n familiegeskiedenis van skisofrenie of psigose waar die vader van die pasiënt se ouderdom bo 35 jaar was tydens konsepisie (Rosenfield et al. 2010). Die literatuur stel 'n liniêre risikoverhoging vir 'n steurnis voor met verhoogde vaderlike ouderdom. Miller et al. (2010) stel 'n J-vormige kurwe voor vir die verhouding tussen vaderlike ouderdom en die risiko vir skisofrenie. In 'n meta-analise van vaderlike ouderdom en skisofrenie-risiko waarin manlike kinders en vroulike kinders vergelyk is, is bevind dat daar 'n beduidende toename in die risiko vir skisofrenie is in afstammeling met verhoogde vaderlike ouderdom ( $\geq 30$  jaar ouderdom). Daar is ook 'n beduidende toename in die risiko vir die siekte gevind in die afstammeling van jonger vaders ( $\leq 25$  jaar). Dit is geassosieer met 'n verhoogde risiko vir manlike afstammeling, maar nie vir vroulike afstammeling nie. Die risiko-persentasie in alle studiebevolkings was 10% vir vaderlike ouderdom  $> 30$  jaar by konsepisie, en 5% vir vaderlike ouderdom  $\leq 25$  jaar by konsepisie (Miller et al. 2010).

Nuwe mutasies kan moontlik verklaar waarom skisofrenie bly voortbestaan in die bevolking ondanks die beduidende reprodutiewe agterstand van aangetaste persone (Malaspina et al. 2001).

Beide intra-uteriene en postnatale epigenetiese meganismes kan ook 'n rol speel by die effek van vaderlike ouderdom en die risiko vir skisofrenie. Gratten et al. (2016) het modelle van bevolkingsgenetika, gebaseer op empiriese observasies van sleutelparameters, gebruik om die genetiese verband tussen vaderlike ouderdom en die risiko vir psigiatriese steurnisse te ondersoek. Hierdie parameters het ingesluit: mutasietempo, voorkoms en oorerflikheid. Volgens dié modelle bied ouderdomsverwante mutasies 'n onwaarskynlike verklaring vir die meeste van die verhoogde risiko van psigiatriese steurnisse in die kinders van ouer vaders. Hierdie navorsers het 'n swak korrelasie gevind tussen die ouderdom van die vader by geboorte van sy eerste kind en afstammeling se vatbaarheid vir psigiatriese

steurnisse wanneer epidemiologiese observasies in ag geneem word. Hierdie resultate dui daarop dat genetiese risikofaktore wat gedeel word deur ouer vaders en hulle kinders 'n meer aanvaarbare verduideliking is vir die risiko van kinders van ouer vaders as spontane mutasies. Op die basis van beskikbare empiriese data stel hulle 'n model voor waar ouderdomverwante mutasie nie meer as sowat 10%–20% van die verhoogde risiko verklaar nie.

Ingekorte sosiale funksionering word beskou as 'n intermediêre fenotipe vir skisofrenie, aangesien pasiënte met skisofrenie en hul naaste familie ingekorte sosiale funksionering toon. Navorsingsresultate wat verband hou met sosiale funksionering en GVO by skisofrenie in Afrikaners dui daarop dat die risiko minstens gedeeltelik 'n nadelige effek van ingekorte sosiale funksionering insluit (Liebenberg et al. 2016).

Verskeie gene en omgewingsfaktore beïnvloed die risiko om skisofrenie te ontwikkel. Hierdie faktore kan ook bydra tot die manifestasie van ander psigiatriese toestande of intermediêre fenotipes, soos ingekorte kognitiewe vermoëns en sosiale funksionering. Die nadelige effek van die risikofaktore manifesteer as psigiatriese steurnis (skisofrenie) wanneer dit 'n sekere ernstigheidsdrempel oorskry (Weiser et al. 2008). Gevolglik hoef GVO nie noodwendig 'n risikofaktor vir 'n spesifieke psigiatriese steurnis, soos skisofrenie, te wees nie. Dit kan egter 'n risiko vir breinwanfunksionering meebring wat moontlik, by uitsondering, die drempel vir 'n kliniese diagnose oorskry.

Die navorsingsvraag wat oor Afrikaner-skisofreniepasiënte gestel is, was of GVO by geboorte van pasiënte korreleer met vroeë gedragsabnormaliteite (insluitend ingekorte sosiale funksionering) in die eerste tien jaar van lewe en ook met die spesifieke vlak van funksionering (SSVF) in volwassenheid in sporadiese gevalle van skisofrenie en SAS. Nadat 'n model van logistieke regressie toegepas is, is daar 'n beduidende negatiewe verband gevind tussen vaderlike ouderdom by geboorte en sosiale disfunksie as vroeë gedragsabnormaliteit. Verdere



regressie-analise het gedui op 'n beduidende negatiewe verhouding tussen vaderlike ouderdom by geboorte en interpersoonlike verhoudings later in pasiënte se lewe. Vroeë sosiale disfunksie kan 'n fenotipiese kenmerk van VOV-skisofrenie verteenwoordig. Verdere navorsing is nodig om die verband tussen vroeë sosiale disfunksie en ingekorte interpersoonlike verhoudings later in die lewe te verklaar (Liebenberg et al. 2016).

## ■ 8.14. Sporadiese SAS van die bipolêre tipe en genetiese studies van skisofrenie

Familiegeskiedenis en diagnostiese spesifikasie identifiseer sporadiese SAS van die bipolêre tipe as 'n meer homogene skisofreniesubtype vir genetiese studies (Van der Merwe et al. 2018).

Familiegeskiedenis van skisofrenie is al gebruik in genetiese studies deur middel van verskeie modelle. Spontane genetiese gebeure speel 'n groter rol in sporadiese gevalle van skisofrenie (waar daar geen familiegeskiedenis van die siekte is nie). Poligenetiese variasie van klein effek speel skynbaar 'n groter rol in familiële gevalle van die siekte. Deur te onderskei tussen familiële en sporadiese gevalle van die siekte, het navorsers gepoog om 'n meer homogene fenotipe van skisofrenie te identifiseer (Van der Merwe et al. 2018). Die resultate sou gebruik kon word in genetiese studies van die toestand. Hierdie bevindings kan daarop dui dat daar twee paaie is wat lei na skisofrenie: een deur die direkte genetiese vatbaarheid aangedui deur positiewe familiegeskiedenis, en die ander deur omgewingsinvloede wat die gene of paaie ontwig wat die fenotipiese manifestasies van skisofrenie onderlê (Merikangas et al. 2014). Kombinasies hiervan is ook moontlik. Toekomstige studies wat diskrimineer tussen genetiese merkers en subfenotipes van sporadiese en familiële gevalle van skisofrenie kan dié hipotese ondersoek.

As agtergrond moet besef word dat skisofrenie gesien word as 'n heterogene groep siektes (Bergen et al. 2014). Vervolgens is

onderskei tussen sporadiese en familiële skisofrenie in Afrikaner-genetikastudies (Xu et al. 2008, 2009, 2011). Hierdie onderskeid is een van verskeie strategieë wat gebruik kan word om 'n meer homogene groep pasiënte te identifiseer vir bestudering (Jablensky 2006).

Dit is moeilik om akkuraat vas te stel of daar 'n familiegeskiedenis van die siekte is. Dit is veral die geval in populasies waar daar nie ondertrouery was nie. In sulke gevalle was die families gewoonlik nie gebonde aan een plek nie en is historiese data van familielede dikwels moeilik bekombaar. Van dié probleme is makliker om op te los in 'n stigterspopulasie, hoewel sporadiese gevalle steeds foutief geïdentifiseer kan word.

In 'n poging om die komplekse, heterogene, kliniese voordoening van skisofrenie in 'n meer homogene vorm te omskryf, is baie faktore oorweeg. Dit sluit kliniese sowel as omgewingsfaktore in, soos geslag, geboorte en/of perinatale invloede, seisoen van geboorte, vroeë prepsigotiese kinderjare, afwykende gedrag, substansmisbruik, komorbiditeit, ouderdom van aanvang van siekte, en selfdoodgeneigdheid (Gómez-Durán, Martín-Fumadó & Hurtado-Ruíz 2012; Scherr et al. 2012). Hierdie studies was nie suksesvol nie. Tot dusver kon die onderskeid tussen sporadiese en familiële gevalle nie lig werp op 'n meer homogene fenotipe van skisofrenie nie.

Ondanks die uitkoms van vorige navorsingstudies het Van der Merwe et al. (2018) weer gepoog om 'n meer homogene fenotipe vir genetiese studies te identifiseer deur die vergelyking van verskeie kliniese, sosiodemografiese en omgewingsveranderlikes van familiële en sporadiese vorms van die siekte.

Hierdie studie het gebruik gemaak van 'n observasionele deursnee-ontwerp.

Die inligting van die Afrikaner-skisofreniestudie se databasis is gebruik. Hierdie databasis bevat gedetailleerde inligting van alle persone ingesluit in die studie, versamel deur voltooiing van die DOGS. Beskikbare inligting sluit in: mediese data, vraelyste oor

vroeë ontwikkeling, familiegeskiedenisdata, medikasiegebruik, asook inligting verkry van ander bronne en mediese lêers waar nodig (Karayiorgou 2004). Uit hierdie uitgebreide databasis is 'n subgroep van 384 deelnemers vir die studie geïdentifiseer. Die insluitingskriteria was: (a) pasiënte het voldoen aan DSM-kriteria vir skisofrenie of SAS (soos beskryf deur die DOGS) (Nurnberger et al. 1994) Familiële gevalle het 'n eerste-, tweede- of derdegraadse familielid gehad wat met skisofrenie of SAS gediagnoseer is.

Die navorsers het gepoog om 'n meer homogene fenotipe vir genetiese navorsing vas te stel deur vergelykings te tref tussen verskeie sosiodemografiese en kliniese veranderlikes in 'n volwasse populasie met 'n leeftydidiagnose van skisofrenie of SAS. Die hoofveranderlike vir vergelyking was die teenwoordigheid van 'n familiegeskiedenis van siekte, al dan nie. Die pasiënte is geselekteer vanuit die Afrikanerpopulasie in Suid-Afrika.

'n Familiegeskiedenis kan redelik akkuraat vasgestel word in die Afrikanerpopulasie vanweë die noue familiebande, beperkte bevolkingsbeweging, en die beskikbaarheid van families se mediese en/of psigiatriese gegewens in langtermyn- psigiatriese fasiliteite.

Vir die meeste van die kovariante wat vergelyk is, het die sporadiese en familiële subgroepe van die gekombineerde skisofrenie en/of SAS-groep nie verskil nie. Hierdie veranderlikes het ingesluit: ouderdomvanaanvangvansiekte, kliniesesimptomatologie, komorbiede diagnoses, geboorte- en/of perinatale insidente, selfdood en/of selfdoodgeneigdheid, en seisoen van geboorte. Die enigste veranderlike wat 'n verskil getoon het, was VANG, wat meer algemeen in die familiële groep voorgekom het. Hierdie vroeë afwykende gedrag in die eerste tien jaar van lewe was gekoppel aan die latere ontwikkeling van skisofrenie (Sobin et al. 2003). Laasgenoemde bevinding sou sin maak vanuit 'n genetiese oogpunt waar familiële predisposisie die gevolg is van veelvuldige, geringe genetiese faktore wat lei tot 'n genetiese lading met gevolglik vroeë manifestasies van abnormale gedrag wat manifesteer oor 'n verlengde neuro-ontwikkelingsverloop.

Die oorweging van slegs skisofreniediagnose (nie SAS nie), het nie beduidende verskille opgelewer tussen familiële en sporadiese gevalle nie. Ouderdom van aanvang van siekte, kliniese simptomatologie, komorbiditeit, geboorte- en/of perinatale insidente, selfdood en seisoen van geboorte het steeds nie beduidend verskil tussen sporadiese en familiële groepe nie. Vorige studies beskryf 'n assosiasie tussen familiële skisofrenie en vroeë ouderdom van aanvang van siekte (Scherr et al. 2012), asook geboortekomplikasies (Gilbert et al. 2003), onderskeidelik. Nie een van hierdie bevindings kon deur die huidige studie bevestig word nie. Vorige bevindings van meer negatiewe simptome in gevalle van familiële skisofrenie (Ritsner et al. 2005) kon ook nie hier herhaal word nie. Die enigste statisties beduidende verskil tussen pasiënte met 'n familiegeskiedenis en dié daarsonder in die huidige studie, was dat hulle meer beduidende, vroeë afwykende gedrag getoon het in die eerste tien jaar van lewe, lank voor die aanvang van die psigose. Hierdie bevinding het sterk na vore gekom, ook in die SAS-gevalle.

Toe die groep met SAS alleen oorweeg is, het verskeie statisties beduidende verskille tussen die sporadiese en familiële groepe na vore gekom. Hierdie verskille was beduidend teenwoordig in SAS van die bipolêre tipe, maar afwesig in die depressiewe sub tipe. Ouderdom van aanvang van siekte in die SAS-bipolêre groep was beduidend laer in die sporadiese groep as in die familiële groep. Dieselfde groep het meer hallusinasies in hulle simptomeprofiel gehad en 'n omgekeerde korrelasie, waar 'n laer ouderdom van aanvang van siekte gekorreleer het met 'n toename in die aantal kliniese simptome. Hierdie bevinding stem ooreen met vorige navorsing wat 'n assosiasie toon tussen gehoorhallusinasies en vroeër ouderdom van aanvang van siekte (Bauer et al. 2011). Die teenwoordigheid van hallusinasies verhoog die siekte se ernstighedsgraad en die risiko vir swak prognose, insluitend selfdood en afname in funksionering (Joseph et al. 2017).

Die navorsers het bevind dat sporadiese SAS-pasiënte van die bipolêre tipe 'n hoër kans het om enkellopend te wees, en 'n 2.9

keer hoër kans vir selfdoodpogings as vir selfdood-ideeë. Die sporadiese SAS-groep in sy geheel het 'n matig beduidende, hoër geneigdheid getoon om substansie te misbruik, veral cannabis. Vorige navorsers wat veranderlikes se verband met die graad van erns van siekte en prognose in skisofrenie ondersoek het, het onder meer huwelikstatus (Agerbo et al. 2004), substansie-misbruik (Buckley et al. 2009) en selfdood (Gómez-Durán et al. 2012) as risikofaktore vir 'n swakker prognose geïdentifiseer.

Die finale gevolgtrekkings van hierdie studie is:

- Sporadiese SAS-gevalle van die bipolêre tipe vorm 'n meer homogene groep met 'n vroeër ouderdom van aanvang van siekte, meer hallusinasies, en groter geneigdheid tot enkelopende status, wat alles dui op 'n swakker prognose en ernstiger siekte-omvang. Die groep het meer selfdoodpogings en substansie-misbruik getoon, wat ook geassosieer word met 'n swakker prognose.
- Sporadiese SAS-gevalle van die bipolêre tipe kan gebruik word om die genetiese argitektuur van skisofrenie te verklaar. Hierdie diagnostiese entiteit behoort as aparte diagnose in genetiese studies bestudeer te word (Van der Merwe et al. 2018).

## ■ 8.15. Hoe dink ons oor skisofrenie in die era van genomiese medisyne?

Weinberger (2019) plaas die rol van gene in psigiatrie in perspektief deur die lewe te beskryf as 'n Monopoly-bordspel. Gene sal nooit bepaal watter treinstasies of hotelle 'n speler sal besit nie. Gene is die enigste blokkie op die Monopoly-spelbord wat met sekerheid bekend is. Gene is die 'go'-blokkie op die bord. Hulle verteenwoordig die biologiese gereedskap waarmee 'n persoon die spel speel. Dit is die onderliggende basis van individuele kenmerke wat interreageer met die omgewing en lei tot persoonlike wins of weerstand, of tot verlies. Wat deur een persoon ervaar word as uitermate stres, is 'n opwindende uitdaging vir iemand anders. Waar liggaamlike opvoeding byvoorbeeld 'n stresvolle omgewing skep vir een leerder op

skool, is dit 'n opwindende uitdaging vir die toekomstige Springbokswemmer.

Dit is al vir meer as 100 jaar bekend dat psigiatriese sindrome in families voorkom. Die meeste menslike kenmerke en kliniese sindrome het 'n duidelik genetiese komponent. Genetiese navorsing wat verband hou met skisofrenie toon dat individuele, risiko-geassosieerde, algemene, genetiese variante slegs 'n klein fraksie van individuele kwesbaarheid verklaar (Weinberger 2019).

In die publikasies oor genetiese bevindings omtrent skisofrenie in Afrikaners, word daar dikwels gesê dat die bevindings tot die ontwikkeling van nuwe behandelings vir skisofrenie sal lei. So 'n ontwikkeling sal gebaseer wees op die verklaring of verheldering van die fundamentele basis van skisofrenie. In medisyne, in die geheel beskou, het min van hierdie ontdekkings van siekte-geassosieerde gene egter gelei tot die ontdekking van nuwe behandeling. Hoewel die genetiese bevindings oor skisofrenie dus waarskynlik nie sal lei tot kitsveranderinge in terapie nie, sal die insig in die meganisme van psigiatriese siekte, wat vanuit genetiese inligting verkry word, 'n meer suksesvolle benadering bied tot terapeutiese ontdekking (Weinberger 2019).

Die genetiese navorsingslandskap oor skisofrenie het baie verander oor die afgelope dekades. Tans is die bevindings van genoomwye assosiasiestudies (GWAS) baie prominent. In GWAS word die DNS-genotipes van persone met skisofrenie vergelyk met kontrolegevalle. Die Psychiatric Genomics Consortium het meer as 40 000 individue met skisofrenie vergelyk met meer as 64 000 kontroles. Vyftig sentrums regoor Europa en die VSA het bygedra tot die groot aantal persone ingesluit in die studie. 'n Totaal van 145 lokusse wat gene bevat wat die vatbaarheidsrisiko vir skisofrenie verhoog, is reë oor die genoom geïdentifiseer (Pardiñas et al. 2018; Schizophrenia Working Group of the PGC 2014). Individuele GWAS-beduidende ENP'e het min of geen rol gespeel as voorspeller van 'n persoon se risiko om skisofrenie te ontwikkel nie (Schizophrenia Working Group of the PGC 2014). Dit is ook belangrik om te beseef dat vergelykings met ander

populasiegroepe soortgelyke studies van daardie groepe sal verg. Voorlopige bevindings van Asiatiese groepe toon, ondanks 'n matige ooreenkoms in terme van lokusse en effekgrootte, ook duidelike verskille (Li et al. 2017). Verder moet besef word dat ENP'e wat naby of binne die fisieke grens van 'n geen lê, nie noodwendig 'n faktor is in die biologie van daardie geen nie (Weinberger 2019).

Daar is waardevolle lesse geleer uit die navorsing oor algemene risikovariante se resultate:

- Enkele gene voorspel nie risiko nie.
- Daar is baie biologiese paaie wat tot risiko lei, soos in alle poligenetiese siektes.
- GWAS-lokusse is nie spesifiek tot skisofrenie nie.
- Baie van die ENP'e geassosieer met skisofrenie, beïnvloed die epigenetiese staat van 'n persoon se genoom.
- Die meeste gene in die GWAS-beduidende lokusse betrek nie dieselfde gene wat geïmpliseer is by die vroeëre hipotese oor die biologie van skisofrenie nie (Weinberger 2019).

## ■ 8.16. Raar variante en skisofrenie

Baie navorsing oor Afrikaner-skisofreniegenetika het bevindings gehad oor raar variante. Hoe beïnvloed hierdie bevindings klinici wat risikovoorspelling vir skisofrenie betref? As agtergrond kan genoem word dat eksoom- en heelgenoom-sekwensiestudies ontdek het dat 2%–3% van skisofreniepasiënte oor raar variante in hul genoom beskik. Hierdie variante het 'n effek op proteïenuitdrukking of -sekwensie. Oor die algemeen het dié variante 'n groter invloed op risiko as individuele ENP'e (Fromer et al. 2014; Kirov et al. 2014; Marshall et al. 2017).

Dit is ook bekend dat ongeveer 0.5% van individue met 'n diagnose van skisofrenie 'n 22q11-hemiweglating het (Kirov et al. 2014). In Hoofstuk 1 is bevindings oor 22q11-weglating breedvoerig bespreek. Daar is ook bevind dat individue met skisofrenie-geassosieerde KNV'e meer intellektuele inkorting het as pasiënte sonder hierdie genetiese variante.

By SETD1A, die enigste geen wat statisties bewys is 'n risikofaktor te wees vir skisofrenie, gebaseer op 'n proteïenveranderende ENV, is 'n geskiedenis van ontwikkelingsinkorting (byvoorbeeld epilepsie en intellektuele inkorting) tipies (Singh et al. 2016).

Dié bevindings laat die vraag ontstaan of die psigose in hierdie gevalle 'n primêre verskynsel is wat gebaseer is op die genetiese variant, of 'n sekondêr geassosieerde kenmerk wat saam met die intellektuele inkorting voorkom (Singh et al. 2016). Dit beklemtoon weer die probleem van onakkurate fenomenologie gebaseer op 'n sindroomdiagnose.

Nieteenstaande bogenoemde beperkings was die ontdekking van algemene en raar variante, geassosieer met skisofrenie, rigtinggewend. Dit het groot oplewing in biologiese navorsing veroorsaak, maar hoe raak dit die klinies-psigiatryse gemeenskap nou? Die klinici het met hierdie navorsingsinligting 'n poging aangewend om 'n meer sinvolle voorspelling te maak van genomiese risiko met die daarstelling van 'n poligeniese risikotelling (PRT). PRT word reeds toegepas in baie vertakkings van medisyne. Hier word 'n telling aan 'n individu toegeken wat die persoon se genomiese risiko vir 'n spesifieke kenmerk kwantifiseer. PRT word bepaal deur die somtotaal van al die allele (geweeg deur hul individuele kansverwagting) wat geassosieer is met 'n siekte in die nuutste GWAS-datastel vir daardie siekte. So word daar in skisofrenie ENP'e oorweeg in 145 onafhanklike lokusse wat bydra tot die risiko van siekte, soos bepaal deur die nuutste GWAS van skisofrenie (Schizophrenia Working Group of PGC 2014). 'n Telling word aan 'n individu toegeken op die basis van hoeveel van die spesifieke risikogeassosieerde allele teenwoordig is vir die ENP gevind in die individu se genoom. Dié tellings kan ook bepaal word deur ENP'e wat statistiese assosiasie toon by verskillende p-waarde-afsnypunte.

Twee persone kan dieselfde PRT hê, maar nie dieselde allele wat die telling gee nie. PRT is 'n oorwoë maatstaf van genomiese risiko. Dit is gebaseer op 'n eenvoudig saamgevoegde model.



Die PRT vir skisofrenie neig ook om verhoog te wees by individue met verskeie ander psigiatriese toestande, veral in die teenwoordigheid van psigotiese kenmerke (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the PGC 2018; The Brain Storm Consortium et al. 2018). Aangesien PRT 'n maatstaf is van algehele genomiese risiko, maak dit sin dat die skisofrenie-PRT geassosieer word met aspekte van vroeë kinderontwikkeling, insluitend intellektuele en emosionele ontwikkeling en skoolvordering (Mistry et al. 2017; Riglin et al. 2017; The Brain Storm Consortium et al. 2018; Van Os et al. 2017).

Genetiese navorsing het baie rou inligting gegeneer oor die risiko vir skisofrenie. Dit is belangrik om weer te beklemtoon dat gene nie vir psigopatologie encodeer nie. Om vas te stel wat dit vir 'n brein beteken om 'n verhoogde risiko vir skisofrenie te hê, is 'n meer komplekse en uitdagende probleem as om genetiese vatbaarheidlokusse te vind. Desondanks is gene belangrik in die opsig dat dit 'n geldige invalshoek voorsien om die biologie van siekte beter te verstaan. Gene wat verband hou met risiko vir skisofrenie is die boustene vir nuwe insigte en nuwe terapeutiese intervensies vir skisofrenie (Weinberger 2019).

# Notas

Hoofstuk 5 is hersien uit Roos, J.L., 2014, 'Nuwe bevindings oor die genetiese argitektuur van skisofrenie: Die bydrae van studies onder Afrikaners', *Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Natuurwetenskap en Tegnologie* 33(1), Art. #396, 1-9. <https://doi.org/10.4102/satnt.v33i1.396> die oorspronklike bron ooreenkomstig die CC-BY lisensie.

Hoofstuk 8 is gedeeltelik hersien uit Roos, J.L., 2017, 'Van laboratoriumbank tot siekbed: Genetiese bevindings in skisofrenie', *Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Natuurwetenskap en Tegnologie* 36(1), Art. #1431, 1-8. <https://doi.org/10.4102/satnt.v36i1.1431> die oorspronklike bron ooreenkomstig die CC-BY lisensie.



# Verwysings

- Abecasis, G.R., Burt, R.A., Hall, D., Bochum, S., Doheny, K.F. Dundy, S.L. et al., 2004, 'Genomewide scan in families with schizophrenia from the founder population of Afrikaners reveals evidence for linkage and unipaternal disomy on chromosome 1', *The American Journal of Human Genetics* 74(3), 403-417. <https://doi.org/10.1086/381713>
- Agerbo, E., Byrne, M., Eaton, W.W. & Mortensen, P.B., 2004, 'Marital and labor market status in the long run in schizophrenia', *Archives of General Psychiatry* 61(1), 28-33. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.28>
- Alevizos, B., Lykouras, L., Zervas, I.M. & Christodoulou, G.N., 2002, 'Risperidone induced obsessive-compulsive symptoms: A series of 61 cases', *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22, 461-467. <https://doi.org/10.1097/00004714-200210000-00004>
- Ambady, N., Haloohan, M. & Rosenthal, R., 1995, 'On judging and being judged accurately in zero acquaintance situations', *Journal of Personality and Social Psychology* 77, 538-547.
- Ambady, N., La Plante, D. & Johnson, E., 2001, 'The slice judgement as a measure of interpersonal sensitivity', in J.A. Hall & F.J. Bernieri (eds.), *Interpersonal sensitivity: Theory and measurement*, pp. 89-101, Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, NJ.
- American Psychiatric Association (APA), 1994, *Diagnostic and statistical manual*, 4th edn., American Psychiatric Association Author, Washington, DC.
- American Psychiatric Association (APA), 2013, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM 5)*, 5th ed., American Psychiatric Publishing, Arlington, WA.
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A. & Rydberg, U., 1987, 'Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts', *The Lancet* 2(8574), 1483-1486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)92620-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)92620-1)
- Angermeyer, M.C. & Dietrich, S., 2006, 'Public beliefs about and attitudes towards people with mental illness: A review of population studies', *Acta Psychiatrica Scandinavica* 113(3), 163-179. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00699.x>
- Appelbaum, P.S., 2010, 'Genetic discrimination in mental disorders. The impact of the genetic information non-discrimination act', *Psychiatric Services* 61(4), 338-340. <https://doi.org/10.1176/ps.2010.61.4.338>
- Arguello, P.A. & Gogos, J.S., 2012, 'Genetic and cognitive windows into circuit mechanisms of psychiatric disease', *Trends in Neurosciences*, 35(1), 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.007>
- Asarnow, J.R., 1994, 'Annotation: Childhood onset schizophrenia', *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 35, 1345-1347.
- Asarnow, J.R., Tompson, M.C. & McGrath, E.P., 2004, 'Annotation: Childhood-onset schizophrenia. Clinical and treatment issues', *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 45(2), 180-194. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00213.x>

- Aulchenko, Y.S., Heutink, P., Mackay, I., Bertoli-Avella, A.M., Pullen, J., Vaessen, N. et al., 2004, 'Linkage disequilibrium in young genetically isolated Dutch population', *European Journal of Human Genetics* 12(7), 527-534. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201188>
- Austin, J.L., 2010, 'Reconceptualizing risk in genetic counselling: Implications for clinical practice', *Journal of Genetic Counseling* 19(3), 228-234. <https://doi.org/10.1007/s10897-010-9279-z>
- Austin, J.L. & Honer, W.G., 2005, 'The potential impact of genetic counselling for mental illness', *Clinical Genetics* 67(2), 134-142. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00330.x>
- Austin J.L., Palmer C.G.S., Rosen-Sheidly, B., Veach, P.M., Gettidge, E., Peay, H.L., 2008, 'Psychiatric disorders in clinical genetics II: Individualising current risks', *Journal of Genetic Counseling* 17, 18-29.
- Austin, J.L. & Peay, H.L., 2006, 'Applications and limitations of empiric data in provision of recurrence risks for schizophrenia: A practical review for health care professionals providing clinical psychiatric consultations', *Clinical Genetics* 70(3), 177-187. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00658.x>
- Babovic, D., O'Tuathaigh, C.M., O'Connor, A.M., O'Sullivan, G.J., Tighe, O., Croke, D.T. et al., 2008, 'Phenotypic characterization of cognition and social behavior in mice with heterozygous versus homozygous deletion of catechol-O-methyltransferase', *Neuroscience* 155(4), 1021-2029. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.006>
- Baddeley, A., 1992, 'Working memory', *Science* 225(5044), 556-559. <https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Badner, J.A. & Gersohn, E.S., 2002, 'Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia', *Molecular Psychiatry* 7(4), 405-411. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001012>
- Baganha, M.J., 2001, 'Population', in N. Valério (ed.), *Portuguese historical statistics*, Instituto Nacional de Estatística, Lisabon.
- Balla, A., Sershen, H., Serra, M., Koneru, R. & Javitt, D.C., 2003, 'Subchronic continuous phencyclidine administration potentiates amphetamine-induced frontal cortex dopamine release', *Neuropsychopharmacology* 28(1), 34-44. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300019>
- Barch, D.M. & Ceaser, A., 2012, 'Cognition in schizophrenia: Core psychological and neural mechanisms', *Trends in Cognitive Sciences* 16(1), 27-34. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr283>
- Barzilai, A., Biton, S. & Shiloh, Y., 2008, 'The role of DNA damage response in neuronal development, organization and maintenance', *DNA Repair* 7(7), 1010-1027. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2008.03.005>
- Bassett, A.S. & Chow, E.W., 1999, '22q11 deletion syndrome: A genetic subtype of schizophrenia', *Biological Psychiatry* 46(7), 882-891. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00114-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00114-6)
- Bassett, A.S., Chow, E.W., AbdelMalik, P., Gheorghiu, M., Husted, J. & Wekberg, R., 2003, 'The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome', *The American*

- Journal of Psychiatry* 160(9), 1580–1586. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1580>
- Bassett, A.S., McDonald-McGinn, D.M., Devriendt, K., Digilio, M.C., Goldenberg, P., Habel, A. et al., 2011, 'Practical guidelines for managing patient with 22q11.2 deletion syndrome', *The Journal of Pediatrics* 159(2), 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>
- Bateson, G. (ed.), 1961, *Perceval's narrative: A patient's account of his psychosis, 1830–1832*, Stanford University Press, Palo Alto, CA.
- Bauer, S.M., Schanda, H., Karakula, H., Olajossy-Hilkesberger, L., Rudaleviciene, P., Okribelashvili, N. et al., 2011, 'Culture and the prevalence of hallucinations in schizophrenia', *Comprehensive Psychiatry* 52(3), 319–325. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.06.008>
- Bear, J.C., Nemeč, T.F., Kennedy, J.C., Marshall, W.H., Power, A.A., Kolonel, V.M. et al., 1987, 'Persistent genetic isolation in outport Newfoundland', *American Journal of Medical Genetics* 27(4), 807–830. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320270410>
- Belmont, L., 1964, 'Perceptual evidence of CNS dysfunction in schizophrenia', *Archives of General Psychiatry* 10, 395–408. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1964.01720220073012>
- Ben-David, E., Granot-Hershkovitz, E., Monderer-Rothkoff, G., Lerer, E., Levi, S. & Yaari, M., 2011, 'Identification of a functional rare event in autism using genome-wide screen for mono-allelic expressions', *Human Molecular Genetics* 20, 3632–3641.
- Ben-David, E. & Shifman, S., 2013, 'Combined analysis of exome sequencing points towards a major role for transcription regulation during brain development in autism', *Molecular Psychiatry* 18(10), 1054–1056. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.148>
- Bener, A., Dafeeah, E.E., Abou-Saleh, M.T., Bhugra, D. & Ventrilio, A., 2018, 'Schizophrenia and co-morbid obsessive-compulsive disorder: Clinical characteristics', *Asian Journal of Psychiatry* 37, 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.08.016>
- Bergen, S., O'Dushlaine, C., Lee, P., Fanous, A., Rederfer, D., Piptoe, S. et al., 2014, 'Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: Investigation of age of onset, severity, sex and family history', *Schizophrenia Research* 154(1–3), 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.030>
- Berlim, M.T., Mattevi, B.S., Belmonte-De-Abreu, P. & Crow, T.J., 2003, 'The etiology of schizophrenia and the origin of language: Overview of a theory', *Comprehensive Psychiatry* 44(1), 7–14. <https://doi.org/10.1053/comp.2003.50003>
- Berman, I., Kalinowski, A., Berman, S.M., Lengua, J. & Green, A.I., 1995, 'Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia', *Comprehensive Psychiatry* 36, 6–10. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(95\)90092-A](https://doi.org/10.1016/0010-440X(95)90092-A)
- Bertelsen, A. & Gottesman, I.I., 1995, 'Schizoaffective psychosis: Genetical clues to classification', *American Journal of Medical Genetics* 60(1), 7–11. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320600103>

- Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomic Consortium, 2018, 'Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes', *Cell* 173(7),1705-1715.e16.
- Bish, J.P., Pendyal, A., Ding, L., Ferrante, H., Nguyen, V., McDonald-McGinn, D. et al., 2006, 'Specific cerebellar reductions in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome', *Neuroscience Letters* 399(3), 245-248. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.001>
- Bishop, D.V.M., 1990, 'How to increase your chances of obtaining a significant association between handedness and disorder', *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 12(5), 812-816. <https://doi.org/10.1080/01688639008401022>
- Bishop, G.V., 2013, 'Cerebral asymmetry and language development: Cause correlate or consequence?' *Science* 340(6138), 1230531. <https://doi.org/10.1126/science.1230531>
- Biswas, A.B. & Furniss, F., 2016, 'Cognitive phenotype and psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome: A review', *Research in Developmental Disabilities* 53-54, 242-257. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.02.010>
- Blair, E., De Groot, J. & Nelson, K.B., 2011, 'Placental infraction identified by macroscopic examination and risk of cerebral palsy in infants at 35 weeks of gestational age and over', *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 205(2), 124(e), e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.05.022>
- Bodmer, W. & Bonilla, C., 2008, 'Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases', *Nature Genetics* 40(6), 495695-495701. <https://doi.org/10.1038/ng.f136>
- Bogerhausen, N. & Wolnik, D., 2013, 'Unmasking Kabuki syndrome', *Clinical Genetics* 83(3), 201-211. <https://doi.org/10.1111/cge.12051>
- Borrie, S.C., Baeumer, B.E. & Bandtlow, C.E., 2012, 'The Nogo-66 receptor family in the intact and diseased CNS', *Cell and Tissue Research* 349(1), 105-117. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1332-9>
- Botto, L.D., May, K., Fernhoff, P.M., Correa, A., Coleman, K., Rasmussen, S.A. et al., 2003, 'A population-based study of the 22q11.2 deletion. Phenotype, incidence and contribution to major defects in the population', *Pediatrics* 112(1 Part 1), 101-107. <https://doi.org/10.1542/peds.112.1.101>
- Bowden, D.W., An, S.S., Palmer, N.D., Brown, W.M., Norris, J.M., Haffner, S.M. et al., 2010, 'Molecular basis of a linkage peak: Exome sequencing and family-based analysis identify a rare genetic variant in the ADIPOQ gene in the IRAS family study', *Human Molecular Genetics* 19(20), 4112-4120. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq327>
- The Brain Storm Consortium, Antilla, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Walters, R.K., Bras, J. et al., 2018, 'Analysis of shared heritability in common disorders of the brain', *Science* 360(6395), p1-12. [eap8757](https://doi.org/10.1126/science.1257521).
- Brandler, W.M. & Paracchini, S., 2014, 'The genetic relationship between handedness and neurodevelopmental disorders', *Trends in Molecular Medicine* 20(2), 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.10.008>

- Briley, D.A. & Tucker-Drob, E.M., 2014, 'Genetic and environmental continuity in personality development: A meta-analysis', *Psychological Bulletin* 140(5), 1303-1331. <https://doi.org/10.1037/a0037091>
- Brink, P.A., Steyn, I.T., Coetzee, G.A. & Van der Westhuizen, D.R., 1987, 'Familial hypercholesterolaemia in Southern African Afrikaners. PvuII and StuI DNA polymorphisms in the LDL-receptor gene consistent with a predominating founder gene effect', *Human Genetics* 77(1), 32-35. <https://doi.org/10.1007/BF00284709>
- Brown, A.S., Schaefer, C., Wyatt, R.J., Begg, M.D., Goetz, R., Bresnahan, M.A. et al., 2002, 'Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring', *American Journal of Psychiatry* 159(9), 1528-1533. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1528>
- Brzustowicz, I.M., Hodgkinson, K.A., Chow, E.W., Honer, W.G. & Basset, A.S., 2000, 'Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22', *Science* 288(5466), 678-682. <https://doi.org/10.1126/science.288.5466.678>
- Buckley, P.F., Miller, B.J., Lehrer, D.S. & Castle, D.J., 2009, 'Psychiatric comorbidities and schizophrenia', *Schizophrenia Bulletin* 35(2), 383-402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Budel, S., Padukkavidana, T., Liu, B.P., Feng, Z., Hu, F., Johnson, S. et al., 2008, 'Genetic variants of Nogo-66 receptor with possible association to schizophrenia block myelin inhibition of axon growth', *The Journal of Neuroscience* 28(49), 13161-13172. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3828-08.2008>
- Buijsrogge, J.J.A., Benali, K., Brazo, P. & Dolfus, S., 2002, 'Sinistrality in schizophrenia', *Schizophrenia Research* 55(3), 303-306. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00189-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00189-X)
- Buizer-Voskamp, J.E., Blauw, H.M., Boks, M.P., Van Eijk, K.R., Veldink, J.H., Hennekam, E.A. et al., 2013, 'Increased paternal age and the influence on burden of genomic copy number variation in the general population', *Human Genetics* 132(4), 443-450. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1261-4>
- Campbell, A., 2018, viewed 11 February 2018, from <https://alastaircampbell.org/2018/04/the-shittiest-of-all-the-shitty-illnesses-my-speech-to-1800-schizophrenia-experts/>.
- Cannon, M. & Jones, P., 1996, 'The epidemiology of schizophrenia', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 60(6), 604-612. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.6.604>
- Cannon, M., Jones, P., Gilvary, C., Rikin, L., McKenzie, K., Loerster, A. et al., 1997, 'Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: Similarities and differences', *American Journal of Psychiatry* 154(11), 1544-1550.
- Cardno, A.G., Rijsdijk, F.V., Sham, P.C., Murray, R.M. & McGuffin, P., 2002, 'A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms', *The American Journal of Psychiatry* 159(4), 539-545. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.539>
- Carey, B., 2012, 'Father's age is linked to risk of autism and schizophrenia', *New York Times*, 22 August 2012, viewed 15 October 2017, from <https://www.nytimes.com/2012/08/23/health/fathers-age-is-linked-to-risk-of-autism-and-schizophrenia.html>



- Carter, M.T., Nikkel, S.M., Fernandez, B.A., Marshall, C.R., Noor, A. & Lionel, A.C., 2011, 'Hemizygous deletions on chromosome 1p21.3 involving the DPYD gene in individuals with autism spectrum disorder', *Clinical Genetics* 80(5), 435-443. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01578.x>
- Carvajal-Carmona, L.G., Ophoff, R., Service, S., Hartiala, J., Molina, J., Leon, P. et al., 2003, 'Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica', *Human Genetics* 112(5-6), 534-511.
- Cather, C., Brunette, M.F., Mueser, K.T., Babbin, S.F., Rosenheck, R., Correll, C.U. et al., 2018, 'Impact of comprehensive treatment for first episode psychosis on substance use outcomes: A randomized control trial', *Psychiatry Research* 268, 303-311. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.055>
- Champagne, F.A., 2016, 'Epigenetic legacy of parental sequences: Dynamic and interactive pathways to inheritance', *Developmental Psychopathology* 29(4 Part 2), 1219-1228. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000808>
- Chapman, N.H. & Wijsman, E.M., 1998, 'Genome screens using linkage disequilibrium tests: Optimal marker and characteristics and feasibility', *American Journal of Human Genetics* 63(6), 1871-1885. <https://doi.org/10.1086/302139>
- Chen, J., Bacanu, S.A., Yu, H., Zhao, Z., Jia, P., Kendler, K.S. et al., 2016, 'Genetic relationship between schizophrenia and nicotine dependence', *Scientific Reports* 6, 25671. <https://doi.org/10.1038/srep25671>
- Chen, J., Lipska, B.K., Halim, N., Ma, Q.D., Matsumoto, M., Melhem, S. et al., 2004, 'Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyl-transferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain', *American Journal of Human Genetics* 75(5), 807-821. <https://doi.org/10.1086/425589>
- Childs, B. & Scriver, C.R., 1986, 'Age at onset and causes of disease', *Perspectives in Biology and Medicine* 29(3 Part 1), 437-460. <https://doi.org/10.1353/pbm.1986.0056>
- Chow, E.W., Watson, M., Young, D.A. & Bassett, A.S., 2006, 'Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia', *Schizophrenia Research* 87(1-3), 270-278. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.04.007>
- Christianson, J. & Oxford, J., 2017, 'The role of development in Kabuki syndrome: A review', Boise State University Scholar Works, College of Arts and Science, poster presentation, 17th April.
- Christopherson, K.S., Ulian, E.M., Stokes, C.C.A., Mallowney, C.E., Hell, J.W., Agah, A., 2005, 'Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis', *Cell* 2010, 421-433. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.020>
- Chung, Y.S., Barth, D. & Strube, M., 2014, 'A meta-analysis mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder', *Schizophrenia Bulletin* 40(3), 602-616. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt048>
- Clelland, C.L., Read, L.L., Baraldi, A.N., Bart, C.P., Pappas, C.A., Panek, L.J. et al., 2011, 'Evidence for association of hyperprolinemia with schizophrenia and a

- measure of clinical outcome', *Schizophrenia Research* 131(1-3), 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.006>
- Cohen, H.L., Vahia, I., Reyes, P., Diwan, S., Bankole, A.O., Palekar, N. et al., 2008, 'Focus on geriatric psychiatry. Schizophrenia in later life, clinical symptoms and social wellbeing', *Psychiatric Services* 59(3), 232-234. <https://doi.org/10.1176/ps.2008.59.3.232>
- Colantuoni, C., Lipska, B.K., Ye, T., Hyde, T.M., Tao, R. & Leek, J.T., 2011, 'Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex', *Nature* 478(7370), 519-523. <https://doi.org/10.1038/nature10524>
- Corballis, M.C., 1991, *The lopsided ape: Evolution of the generative mind*, Oxford University Press, New York.
- Corrigan, P.W., 2004, 'How stigma interferes with mental health care', *American Psychologist* 59(7), 614-625. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.7.614>
- Cosenza, A., Bruni, G. & Muratori, F., 2000, 'VEOS in a six-year-old girl: Premorbid state onset course and therapy', *Psychiatry*, 63(4), 385-398. <https://doi.org/10.1080/00332747.2000.11024931>
- Crabtree, G.W., Park, A.J., Gordon, J.A. & Gogos, J.A., 2016, 'Cytosolic accumulation of L-proline disrupts GABA-ergic transmission through GAD blockade', *Cell Reports* 17(2), 570-582. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.029>
- Craddock, N., O'Donovan, M.C. & Owen, M.J., 2006, 'Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology', *Schizophrenia Bulletin* 32(1), 9-16. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj033>
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee, S.H., Ripke, S., Neale, B.M., Faraone, S.V., Purcell, S.M. et al., 2013, 'Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs', *Nature Genetics* 45(9), 984-994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Crow, T.J., Close, J.P., Dagnall, A.M. & Priddle, T.H., 2009, 'Where and what is the right shift factor or cerebral dominance gene? A critique of Francks et al. (2007)', *Laterality* 14(1), 3-10. <https://doi.org/10.1080/13576500802574984>
- Crump, C., Winkleby, M.A., Sundquist, K. & Sundquist, J., 2013, 'Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: A Swedish national cohort study', *American Journal of Psychiatry* 170(3), 324-333. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050599>
- Cunningham, A.C., Delport, S., Cumines, W., Busse, M., Linden, D.E.J., Hall, J. et al., 2018, 'Developmental coordination disorder, psychopathology and IQ in 22q11.2 deletion syndrome', *The British Journal of Psychiatry* 212(1), 27-33. <https://doi.org/10.1192/bjpp.2017.6>
- Curtis, D., 2016a, 'Pathway analysis of whole exome sequence data provides further support for the involvement of histone modification in the aetiology of schizophrenia', *Psychiatric Genetics* 26(5), 223-227. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000132>
- Curtis, D., 2016b, 'Schizophrenia genetics moves into the light', *The British Journal of Psychiatry* 209(2), 93-94.

- Dallman, C. & Allebeck, P., 2002, 'Paternal age and schizophrenia: Further support for an association', *American Journal of Psychiatry* 159(9), 1591-1592. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1591>
- Davis, K.L., Stewart, D.G., Friedman, J.I., Buchsbaum, M., Harvey, P.D., Hof, P.R. et al., 2003, 'White matter changes in schizophrenia: Evidence for myelin-related dysfunction', *Archives of General Psychiatry* 60(5), 443-456. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.5.443>
- Dean, J.C., De Silvan, D.C. & Reardon, W., 1998, 'Craniostenosis and chromosome 22q11 deletion', *Journal of Medical Genetics* 35(4), 346-347. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.4.346>
- Debbanne, M., Glaser, B., David, M.K., Feinstein, C. & Eiliez, S., 2006, 'Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: Neuropsychological and behavioural implications', *Schizophrenia Research* 84(2-3), 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.01.019>
- Decoster, J., Van Os, J., Myin-Germeuys, I., De Hert, M. & Van Winkel, R., 2012, 'Genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: Critical review and future directions', *Current Pharmaceutical Design* 18(32), 5015-5023. <https://doi.org/10.2174/138161212802884591>
- Deep-Soboslay, A., Hyde, T.M., Callicott, J.P., Lener, M.S., Verchinski, B.A., Apud, J.A., et al., 2010, 'Handedness, heritability, neurocognition and brain asymmetry in schizophrenia', *Brain* 133(10), 3113-3122. <https://doi.org/10.1093/brain/awq160>
- De Fossé, L., Hodge, S.M., Makris, N., Kennedy, D.N., Cavines., V.S., Jr., McGrath, L. et al., 2004, 'Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment', *Annals of Neurology* 56(6), 757-766. <https://doi.org/10.1002/ana.20275>
- De Haan, L., Sterk, B., Wouters, L. & Linszen, D.H., 2011, 'The five-year course of obsessive-compulsive symptoms and of obsessive-compulsive disorder in first-episode schizophrenia and related disorders', *Schizophrenia Bulletin* 39(1), 151-160. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr077>
- De Hert, M., Wampers, M., Jendricko, T., Franic, T., Vidovic, D., De Vriendt, N. et al., 2011, 'Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder', *Schizophrenia Research* 26(1-3), 270-276. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.003>
- De la Chapelle, A. & Wright, F.A., 1998, 'Linkage disequilibrium mapping in isolated populations the example of Finland revisited', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(21), 12416-12423. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12416>
- De La Vega, F.M., Isaac, H., Collins, A., Scafe, C.R., Halldórsson, B.V., Su, X. et al., 2005, 'The linkage disequilibrium maps of three human chromosomes across four populations reflect their demographic history and a common underlying recombination pattern', *Genome Research* 15(4), 454-462. <https://doi.org/10.1101/gr.3241705>
- DeLisi, L.E., 2014, 'Ethical issues in the use of genetic testing of patients with schizophrenia and their families', *Current Opinion in Psychiatry* 27(3), 191-196. <https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000060>

- DeLisi, L.E., Sakuma, M., Kushner, M., Finer, D.L., Hoff, A.L. & Crow, T.J., 1997, 'Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia', *Schizophrenia Bulletin* 23(2), 255-271. <https://doi.org/10.1093/schbul/23.2.255>
- DeLisi, L.E., Svetina, C., Razi, K., Shields, G., Wellman, N. & Crow, T.J., 2002, 'Hand preference and hand skill in families with schizophrenia', *Laterality* 7(4), 321-332. <https://doi.org/10.1080/13576500143000294>
- Demjaha, A., MacCabe, J.H. & Murray, R.M., 2012, 'How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder', *Schizophrenia Bulletin* 38(2), 209-214. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr100>
- De Villiers, C.C. & Pama, C., 1981, *Genealogies of old South African families/ Geslagsregisters van die ou Kaapse families*, A.A. Balkema, Cape Town.
- Dincer, A., Gavin, D.P., Xu, K., Zhang, B., Dudley, J.T., Schadt, E.E. et al., 2015, 'Deciphering H3K4me3 broad domains associated with gene-regulatory networks and conserved epigenomic landscapes in the human brain', *Translational Psychiatry* 5, e679. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.169>
- Dobbs, D., 2010, 'Schizophrenia: The making of a troubled mind', *Nature* 468(7321), 154-156. <https://doi.org/10.1038/468154a>
- Done, D.J., Crow, T.H., Johnstone, E.C. & Sacker, A., 1994, 'Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: Social adjustment at ages 7 and 11', *British Medical Journal* 309(6956), 699-703. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6956.699>
- Dragovic, M. & Hammond, G., 2005, 'Handedness in schizophrenia: A quantitative review of evidence', *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111(6), 410-419. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00519.x>
- Dunning, A.M., Durocher, F., Healey, C.S., Teare, M.D., McBride, S.E., Carlomagno, F. et al., 2000, 'The extent of linkage disequilibrium in four populations with distinct demographic histories', *The American Journal of Human Genetics* 67(6), 1544-1554. <https://doi.org/10.1086/316906>
- Dutta, R. & Trapp, B.D., 2007, 'Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis', *Neurology* 68(22 Suppl. 3), S22-S31. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000275229.13012.32>
- Eaves, I.A., Merriman, T.R., Barber, R.A., Nutland, S., Tuomilehto-Wolf, E., Tuomilehto, J. et al., 2000, 'The genetically isolated populations of Finland and Sardinia may not be a panacea for linkage disequilibrium mapping of common disease genes', *Nature Genetics* 25(3), 320-323. <https://doi.org/10.1038/77091>
- Engel, E., 1980, 'A new genetic concept: Uniparental disomy and its potential effect, isodisomy', *American Journal of Medical Genetics* 6(2), 137-143. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320060207>
- European Network of National Networks Studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), 2014, 'Identifying gene-environment interactions in schizophrenia. Contemporary challenges for integrated, large-scale investigations', *Schizophrenia Bulletin* 40(4), 729-736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu069>

- Faraone, S.V., Matise, T., Svrakic, D., Pepple, J., Malaspina, D., Suarez, B. et al., 1998, 'Genome-scan of European-American schizophrenia-pedigrees: Results of the NIMH Genetic Initiative and Millennium Consortium', *American Journal of Medical Genetics* 81, 290-295. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980710\)81:4%3C290::AID-AJMG3%3E3.3.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980710)81:4%3C290::AID-AJMG3%3E3.3.CO;2-N)
- Fenton, W.S. & McGlashan, T.H., 1986, 'The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia', *The American Journal of Psychiatry* 143(4), 437-441. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.4.437>
- Field, L.L., Tobias, R., Robinson, W.R., Paisley, R. & Bain, S., 1998, 'Maternal uniparental disomy of chromosome 1 with no apparent phenotypic effects', *American Journal of Medical Genetics* 63(4), 1216-1220. <https://doi.org/10.1086/302050>
- Finn, C.T. & Smoller, J.W., 2006, 'Genetic counselling in psychiatry', *Harvard Review of Psychiatry* 14, 109-121. <https://doi.org/10.1080/10673220600655723>
- Fish, B., 1957, 'The detection of schizophrenia in infancy. A preliminary report', *The Journal of Nervous and Mental Disease* 125(1), 1-24. <https://doi.org/10.1097/00005053-195701000-00001>
- Fisher, S.E. & Marais, G.F., 2006, 'The eloquent ape: Genes, brains and the evolution of language', *Nature Reviews Genetics* 7(1), 9-20. <https://doi.org/10.1038/nrg1747>
- Fitzgerald, M.G., MacDonald, D.J., Krainer, M., Hoover, I., O'Neil, E., Unsal, H. et al., 1996, 'Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer', *New England Journal of Medicine* 334(3), 143-149. <https://doi.org/10.1056/NEJM199601183340302>
- Foerster, A., Lewis, S., Owen, M., Murray, R., 1991, 'Premorbid adjustment and personality in psychosis: effects and diagnosis', *British Journal of Psychiatry*, 155, 623-627.
- Foucault, M., 1964, *Madness and civilization: A history of insanity in the age of reason*, Union générale d'éditions, Paris.
- Fourie, H.F., Koen, L., Niehaus, D.J.H., Schoeman, M. & Botha, U.A., 2015, 'When apparent schizophrenia is excluded', *South African Journal of Psychiatry* 21(1), 31-34. <https://doi.org/10.4102/sajpsy psychiatry.v21i1.573>
- Fournier, A.E., GrandPré, T., Gould, G., Wang, X. & Strittmatter, S.M., 2002, 'Nogo and the Nogo-66 receptor', *Progress in Brain Research* 137, 361-369. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)37027-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)37027-4)
- Fournier, A.E., GrandPre, T. & Strittmatter, S.M., 2001, 'Identification of a receptor mediating Nnogo-66 inhibition of an axonal regeneration', *Nature* 409(6818), 341-346. <https://doi.org/10.1038/35053072>
- Francks, C., 2009, 'Understanding the genetics of behavioural and psychiatric traits will only be achieved through a realistic assessment of their complexity', *Laterality* 14(1), 11-16. <https://doi.org/10.1080/13576500802536439>
- Francks, C., DeLisi, L.E., Fisher, S.E., Lavalle, S.H., Rue, J.E., Stein, J.F. et al., 2003a, 'Confirmatory evidence of linkage of relative hand skills to 2p12-q11', *The American Journal of Human Genetics* 72(2), 499-502. <https://doi.org/10.1086/367548>

- Francks, C., DeLisi, L.E., Shaw, S.H., Fisher, S.E., Richardson, A.J., Stein, J.F. et al., 2003b, 'Parent-of-origin effects on handedness and schizophrenia susceptibility on chromosome 2p12-q11', *Human Molecular Genetics* 12(24), 3225-3230. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg362>
- Francks, C., Fisher, S.E., MacPhie, I.L., Richardson, A.J., Marlow, A.J., Stein, J.F. et al., 2002, 'A genome-wide linkage screen for relative hand skill in sibling pairs', *The American Journal of Human Genetics* 70(3), 800-805. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002053>
- Francks, C., Maegawa, S., Laurén, J., Abrahams, B.S., Velayos-Baeza, A., Medland, S.E. et al., 2007, 'LRRTM1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia', *Molecular Psychiatry* 12(12), 1129-1139. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002053>
- Frans, E.M., McGrath, J.J., Sandin, S., Lichtenstein, P., Reichenberg, A., Långström, N. et al., 2011, 'Advanced paternal and grandpaternal age and schizophrenia: A three-generation perspective', *Schizophrenia Research* 133(1-3), 120-124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.027>
- Freimer, N.B., Service, S.K. & Slatkin, M., 1997, 'Expanding on population studies', *Nature Genetics* 17, 371-373. <https://doi.org/10.1038/ng1297-371>
- Frias, A., Palma, C., Farriols, N., Becerra, C., Alvarez, A. & Cariette, J., 2014, 'Neuropsychological profile and treatment-related features among patients with comorbidity between schizophrenia spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: Is it evidence for a "schizo-obsessive" subtype?', *Psychiatry Research* 220(3), 846-854. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.003>
- Friesen, P., Lawrence, R.E., Brucato, G., Girgis, R. & Dixon, L., 2016, 'Hopes and expectations regarding genetic testing for schizophrenia among young adults at clinical high-risk for psychosis', *Journal of Psychiatric Practice* 22(6), 442-449. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000188>
- Frith, C.D., 1992, *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- Fromer, M., Pocklington, A.J., Kavanagh, D.H., Williams, H.J., Dwyer, S., Gormley, P. et al., 2014, 'De novo mutations in schizophrenia implicate synoptic networks', *Nature* 506(7487), 179-184. <https://doi.org/10.1038/nature12929>
- Fromm-Reichman, F., 1940, 'Notes on the mother role in the family group', *Bulletin of the Menninger Clinic* 4(1940), 132-148.
- Fullerton, J.M., Koller, D.L., Edenberg, H.J., Foroud, T., Liu, H., Glowinski, A.L. et al., 2015, 'Assessment of first and second degree relatives of individuals with bipolar disorder shows increased genetic risk scores in both affected relatives and young at-risk individuals', *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics* 168(7), 617-629. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32344>
- Gage, S.H., Hickman, M., Herron, J., Munafò, M.R., Lewis, G., Macleod, J. et al., 2014, 'Associations of cannabis and cigarette use with psychotic experiences at 18: Findings from the Avon longitudinal study of parents and children', *Psychological Medicine* 44(16), 3435-3444. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000531>

- Gage, S.H. & Munafò, M.R., 2015, 'Smoking as causal risk factor for schizophrenia', *The Lancet Psychiatry* 2(9), 778–779. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00333-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00333-8)
- Geddes, J.R. & Laurie, S.M., 1995, 'Obstetric complications and schizophrenia: A meta-analysis', *British Journal of Psychiatry* 167(6), 786–793. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.6.786>
- Gelb, B.O., Willner, J.P., Dunn, T.M., Kardon, N.B., Verloes, A., Poncin, J. et al., 1998, 'Paternal uniparental disomy for chromosome 1 revealed by molecular analysis of a patient with pycnosystosis', *The American Journal of Human Genetics* 62(4), 848–854. <https://doi.org/10.1086/301795>
- Genetic Information Non-Discrimination Act (GINA) 2008 see United States of America, Congress.
- Georges-Labouesse, E., Mark, M., Messaddeq, N. & Gansmuller, A., 1998, 'Essential role of a6 integrins in cortical and retinal lamination', *Current Biology* 8, 983–986. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(98\)70402-6](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(98)70402-6)
- Gershon, E.S. & Alliey-Rodriguez, N., 2013, 'New ethical issues for genetic counselling in common mental disorders', *American Journal of Psychiatry* 170(9), 968–976. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121558>
- Geschwind, D.H., Miller, B.L., DeCarli, C. & Carmelli, D., 2002, 'Heritability of lobar brain volumes in twins supports genetic models of cerebral laterality and handedness', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(5), 3176–3181. <https://doi.org/10.1073/pnas.052494999>
- Ghaemi, N.S., 2008, 'Treatment of rapid-cycling bipolar disorders: Are antidepressants mood destabilisers?', *American Journal of Psychiatry* 165(8), 300–302. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07121931>
- Gibson, C.M., Penn, D.L., Prinstein, M.J., Perkins, D.O. & Belger, A., 2010, 'Social skill and social cognition in adolescents at genetic risk for psychosis', *Schizophrenia Research* 122(1–3), 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.04.018>
- Gilbert, A.R., Montrose, D., Sahni, S., Diwadkar, V.A. & Keshavan, M.S., 2003, 'Obstetric complications correlate with neurobehavioral and brain structural alterations in young relatives at risk for schizophrenia', *Annals of the New York Academy of Sciences* 1008, 269–275. <https://doi.org/10.1196/annals.1301.030>
- Gilman, S.R., Chang, J., Xu, B., Bawa, T.S., Gogos, J.A. & Karayiorgou, M., 2012, 'Diverse types of genetic variation converge on functional gene network involved in schizophrenia' *Nature Neuroscience* 15(12), 1723–1728. <https://doi.org/10.1038/nn.3261>
- Girard, S.L., Gauthier, J., Noreau, A., Xiong, L., Zhaus, S. & Jouan, L., 2011, 'Increased exonic de novo mutation rate in individuals with schizophrenia', *Nature Genetics* 43(9), 860–863. <https://doi.org/10.1038/ng.886>
- Glatt, S.J., Everall, I.P., Kremen, W.S., Corbeil, J., Šašik, R., Khanlou, N. et al., 2005, 'Comparative gene expression analysis of blood and brain provides concurrent validation of SELENBP1 up-regulation in schizophrenia', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(43), 15533–15538. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507666102>

- Glessner, J.T., Wang, K., Cai, G., Korvatska, O., Kim, C.E., Wood, S. et al., 2009, 'Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes', *Nature* 459(7246), 569–573. <https://doi.org/10.1038/nature07953>
- Goffman, E., 2009, *Stigma: Notes on the management of spoiled identity*, Simon and Schuster, New York.
- Gogos, J.A., Santha, M., Takacs, Z., Beck, K.D., Luine, V., Nadler, J.V. et al., 1999, 'The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice', *Nature Genetics* 21(4), 434–439. <https://doi.org/10.1038/7777>
- Goldmann, J.M., Wong, W.S.W., Pinelli, M., Farrah, T., Bodian, D., Stittrich, A.B. et al., 2016, 'Parent-of-origin-specific signatures of de novo mutations', *Nature Genetics* 48(8), 935–939. <https://doi.org/10.1038/ng.3597>
- Gómez-Durán, E.L., Martín-Fumadó, C. & Hurtado-Ruiz, G., 2012, 'Clinical and epidemiological aspects of suicide in patients with schizophrenia', *Actas Españolas de Psiquiatría* 40(6), 333–345.
- Gordon, C.T., Frazier, J.A., McKenna, K., Giedd, J., Zemetkin, A., Zahn, T.L. et al., 1994, 'Childhood-onset schizophrenia: An NIMH study in progress', *Schizophrenia Bulletin* 20(4), 677–712. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.4.697>
- Gordon, D., Simoncic, I. & Ott, J., 2000, 'Significant evidence for linkage disequilibrium over a 5-cM region among Afrikaners', *Genomics* 66(1), 87–92. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6190>
- Goriely, A. & Wilkie, A.O.M., 2012, 'Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: Causes and consequences for human disease', *The American Journal of Human Genetics* 90(2), 175–200. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.017>
- Gorrely, A., McVean, G.A., Rojmyr, M., Ingemarsson, B. & Willeie, A.O., 2003, 'Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line', *Science* 301(5633), 643–646. <https://doi.org/10.1126/science.1085710>
- Gothelf, D., Feinstein, C., Thompson, T., Gu, E., Penniman, E.G.L., Van Stone, E. et al., 2007, 'Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome', *The American Journal of Psychiatry* 164(4), 663–669. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.4.663>
- Gottesman, I.I., 1991, *Schizophrenia genesis: The origin of madness*, Freeman, New York.
- Gottesman, I.I. & Gould, T.D., 2003, 'The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions', *American Journal of Psychiatry* 160(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Gottesman, I.I. & Shields, J., 1967, 'A polygenic theory of schizophrenia', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 58(1), 199–205. <https://doi.org/10.1073/pnas.58.1.199>
- Gratten, J., Wray, N.R., Peyrot, W.J., McGrath, J.J., Visscher, P.M. & Goddard, M.E., 2016, 'Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations', *Nature Genetics* 48(7), 718–724. <https://doi.org/10.1038/ng.3577>



- Green, M.F., Bearden, C.E., Cannon, T.D., Fiske, A.P., Helleman, G.S., Horan, W.P., et al., 2012, 'Social cognition in schizophrenia', Part 1: 'Performances across phase of illness', *Schizophrenia Bulletin* 38(4), 854-864. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq171>
- Green, R.C., Berg, J.S., Grody, W.W., Kalia, S.S., Korf, B.R., Martin, C.L. et al., 2013, 'ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing', *Genetics in Medicine* 15(7), 565-574. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.73>
- Groenewald, J.Z., Liebenberg, J., Groenewald, I.M. & Warnich, L., 1998, 'Linkage disequilibrium analysis in a recently founded population: Evaluation of the variegated porphyria founder in South African Afrikaners', *The American Journal of Human Genetics* 62(5), 1254-1258. <https://doi.org/10.1086/301833>
- Gurillo, P., Jauhar, S., Murray, R.M. & MacCabe, J.H., 2015, 'Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis', *The Lancet Psychiatry* 2(8), 718-725. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00152-2)
- Gurling, H.M., Kalsi, G., Brynjolfson, J., Sigmundson, T., Sherrington, R., Mankoo, B.S. et al., 2001, 'Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia on chromosome 1q32.2, 5q33.2 and 8p21.22 and provides support for linkage to schizophrenia on chromosome 11q23.3.24 and 20q12.1.11.23', *The American Journal of Human Genetics* 68(3), 661-673. <https://doi.org/10.1086/318788>
- Hall, D., Wijsman, E.M., Roos, J.L., Gogos, J.A. & Karayiorgou, M., 2002, 'Extended intermarker linkage disequilibrium in the Afrikaners', *Genome Research* 12(6), 956-961. <https://doi.org/10.1101/gr.136202>
- Halpern, D.F., Haviland, M.G. & Killian, C.D., 1998, 'Handedness and sex differences in intelligence: Evidence from the Medical College Admission Test', *Brain and Cognition* 38(1), 87-101. <https://doi.org/10.1006/brcg.1998.1021>
- Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D. et al., 2010, 'Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase risk of psychotic symptoms in adolescence', *Psychological Medicine* 40(40), 1627-1634. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991966>
- Harper, P.S., 1998, *Practical genetic counselling*, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- Hartwell, L.E., 1996, 'The schizophrenogenic mother concept', *The American Journal of Psychiatry* 59(3), 274-297. <https://doi.org/10.1080/00332747.1996.11024768>
- Hartz, S.M., Horton, A.C., Hancock, D.B., Baker, T.B., Caporaso, N.E., Chen, L.S. et al., 2018, 'Genetic correlation between smoking behaviours and schizophrenia', *Schizophrenia Research* 194, 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.022>
- Hartz, S.M., Pato, C.N., Medeiros, H., Cavazos-Rehg, P., Sobell, J.L., Knowles, J.A. et al., 2014, 'Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use', *JAMA Psychiatry* 71(3), 248-254. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3726>

- Haworth, C.M., Wright, M.J., Luciano, M., Martin, N.G., De Geus, E.J., Van Beijsterveldt, C.E. et al., 2010, 'The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood', *Molecular Psychiatry* 15(11), 1112-1120. <https://doi.org/10.1038/mp.2009>
- Hayden, M.R., Hopkins, H.C., Macrea, M. & Beighton, P.H., 1980, 'The origin of Huntington's Chorea in the Afrikaner population of South Africa', *South African Medical Journal* 58(5), 197-200.
- Heffner, L.J., 2004, 'Advanced maternal age - How old is too old?', *The New England Journal of Medicine* 351(19), 1927-1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048087>
- Heilä, H., Isometsä, E.T., Henriksson, M.M., Heikkinen, M.E., Marttunen, M.J. & Lönnqvist, J.K., 1997, 'Suicide and schizophrenia: A nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia', *The American Journal of Psychiatry* 154(9), 1235-1242. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.9.1235>
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R. & Murray, R.M., 2008, 'Gene-environment interplay between cannabis and psychosis', *Schizophrenia Bulletin* 34(6), 1111-1121. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn108>
- Hinds, D.A., Stuve, L.L., Nilsen, G.B., Halperin, E., Eskin, E., Ballinger, D.G. et al., 2005, 'Whole-genome patterns of common DNA variation in three human populations', *Science* 307(5712), 1072-1079. <https://doi.org/10.1126/science.1105436>
- Hollis, C., 1995, 'Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments', *British Journal of Psychiatry* 166(4), 489-495. <https://doi.org/10.1192/bjp.166.4.489>
- Hollis, C., 2003, 'Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: Diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions', *The British Journal of Psychiatry* 182, 37-44. <https://doi.org/10.1192/bjp.182.1.37>
- Horan, W.P., Green, M.F., DeGroot, M., Fiske, A., Helleman, G., Kee, K. et al., 2012, 'Social cognition in schizophrenia', Part 2: '12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients', *Schizophrenia Bulletin* 38(4), 865-872. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr001>
- Houston, J.E., Murphy, J., Adamson, G., Stringer, M. & Shevlin, M., 2008, 'Childhood sexual abuse, early cannabis use and psychosis: Testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey', *Schizophrenia Bulletin* 34(3), 580-585. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm127>
- Hovatta, I., Varilo, T., Suvisaari, J., Terwilliger, J.D., Ollikainen, V., Arajärvi, R. et al., 1999, 'A genome-wide screen for schizophrenia genes in an isolated Finnish subpopulation, suggesting multiple susceptibility loci', *The American Journal of Human Genetics* 65(4), 1114-1124. <https://doi.org/10.1086/302567>
- Howard, R., Rabins, P.V., Seeman, M.V. & Geste, D.V., 2000, 'Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An international consensus.

- The International Late-Onset Schizophrenia Group', *American Journal of Psychiatry* 157(2), 172-178. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.172>
- Hsu, R., Woodroffe, A., Lai, W.-S., Cook, M.N., Mukai, J., Dunning, J.P. et al., 2007, 'Nogo Receptor 1 (RTN4R) as a candidate gene for schizophrenia: Analysis using human and mouse genetic approaches', *PLoS One* 2(11), e1234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001234>
- Hu, C.-A., Donald, S.P., Yu, J., Lin, W.W., Liu, Z., Steel, G. et al., 2007, 'Overexpression of proline oxidase induces proline-dependent and mitochondria-mediated apoptosis', *Molecular and Cellular Biochemistry* 295(1-2), 85-92.
- Hu, X., Zhang, B., Liu, W., Paciga, S., He, W., Lanz, T.A. et al., 2013, 'A survey of rare coding variants in candidate genes in schizophrenia by deep sequencing', *Molecular Psychiatry* 19(8), 857-858. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.131>
- Hugdahl, K. & Davidson, R.J. (eds.), 2003, *The asymmetrical brain*, MIT Press, Cambridge, MA.
- Hwang, M.Y., Morgan, J.E. & Losconzcy, M.F., 2000, 'Clinical and neuropsychological profiles of obsessive-compulsive schizophrenia: A pilot study', *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 12(1), 91-94. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.91>
- Hwang, M.Y. & Opler, L.A., 2000, 'Management of schizophrenia with obsessive compulsive disorder', *Psychiatric Annals* 30(1), 23-28. <https://doi.org/10.3928/0048-5713-20000101-07>
- International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare, A.T., Schubert, K.O., Hou, L., Clark, S.R., Papiol, S. et al., 2017, 'Association of polygenic score for schizophrenia and HLA antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: A genome-wide association study', *JAMA Psychiatry* 75(1), 65-74.
- The International HapMap Consortium, 2005, 'A haplotype map of the human genome', *Nature* 437, 1299-1320. <https://doi.org/10.1038/nature04226>
- Ionita-Laza, I., Xu, B., Makarov, V., Buxbaum, J.D., Roos, J.L., Gogos, J.A. et al., 2014, 'Scan statistic-based analysis of exome sequencing data identifies FAN1 at 15q13-3 as a susceptibility gene for schizophrenia and autism', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(1), 343-348. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309475110>
- Iossifov, I., Ronemus, M., Levy, D., Wang, Z., Hakker, I. & Rosenbaum, J. 2012. 'De novo gene description in children on the autistic spectrum', *Neuron* 74, 285-299. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.009>
- Isohanni, M., Jones, P., Kemppanen, L., Croudace, T., Isohanni, I., Veijola, J. et al., 2000, 'Childhood and adolescent predictors of schizophrenia in the Northern Finland 1966 Birth Cohort - A descriptive life-span model', *The European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250(6), 311-319. <https://doi.org/10.1007/s004060070006>
- Jablensky, A., 2006, 'Subtyping schizophrenia: Implications for genetic research', *Molecular Psychiatry* 11(9), 815-836. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001857>

- Jacobs, H.S. & Patel, V., 2014, 'Classification of mental disorders: A global mental health perspective', *The Lancet* 383(9926), 1433-1435. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62382-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62382-X)
- Jaffe, A.E., Eaton, W.W., Straub, R.E., Marenco, S. & Weinberger, D.R., 2014, 'Paternal age, de novo mutations and schizophrenia', *Molecular Psychiatry* 19(3), 274-275. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.76>
- Jager, M., M., Haack, S., Becker, T. & Frasch, K., 2011, 'Schizoaffective disorder - An ongoing challenge for psychiatric nosology', *European Psychiatry* 36(3), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.03.010>
- Janecka, M., Mill, J., Basson, M.A., Goriely, A., Spiers, H., Reichenberg, A. et al., 2017, 'Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders - Review of potential underlying mechanisms', *Translational Psychiatry* 7(1), e1019. <https://doi.org/10.1038/tp2016.294>
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R. & Marmot, M., 1994, 'Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort', *The Lancet* 344(8934), 1398-1402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90569-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90569-X)
- Jones, R.G., Morgan, G., Johnston, H., Tobias, V., Ouvrier, R.A., Wilkenson I. et al., 2001, 'The expanding phenotype of laminin  $\alpha 2$  chain (merosin) abnormalities: case series and review', *Journal of Medical Genetics*, 38(10), 649-657.
- Jorde, L.B., 1995, 'Linkage disequilibrium as a gene-mapping tool', *American Journal of Human Genetics* 56(1), 11-14.
- Jorm, A.F. & Oh, E., 2009, 'Desire for social distance from people with mental disorders', *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 43(3), 183-200. <https://doi.org/10.1080/00048670802653349>
- Joseph, A.J., Tandon, N., Yang, L.H., Duckworth, K., Torous, J., Seidman, L.J. et al., 2015, '#Schizophrenia: Use and misuse on Twitter', *Schizophrenia Research* 165(2-3), 111-115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.009>
- Joseph, J., Kremen, W.S., Franz, C.E., Glatt, S.J., Van de Leemput, L., Chandler, S.D. et al., 2017, 'Predictors of current functioning and functional decline in schizophrenia', *Schizophrenia Research* 188, 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.038>
- Joslyn, G., Ravindranathan, A., Brush, G., Schuckit, M. & White, R.L., 2010, 'Human variation in alcohol response is influenced by variation in neuronal signaling genes', *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 34(5), 8000-8012. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01152.x>
- Kang, H.J., Kawasawa, Y.I., Cheng, F., Zhu, Y., Xu, K. & Li, M., 2011, 'Spatio-temporal transcriptome of the human brain', *Nature* 478(7370), 483-489. <https://doi.org/10.1038/nature10523>
- Kaplan, H.I. & Sadock, B.J., 1998, *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*, 8th edn., Williams & Wilkens, Baltimore, MD.

- Karayorgou, M., Flint, J., Gogos, J.A. & Malenka, R.C., 2012, 'Genetic and neural complexity in Psychiatry. The best of times, the worst of times for psychiatric disease', *Nature Neuroscience* 15(6), 811-812. <https://doi.org/10.1038/nn.3115>
- Karayorgou, M., Morris, M.A., Morrow, B., Shprintzen, R.J., Goldberg, R., Borrow, J., et al., 1995, 'Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92(17), 7612-7616. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.17.7612>
- Karayorgou, M., Simon, T.J.T. & Gogos, J.A., 2010, '22q11.2 microdeletions Linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia', *Nature Reviews Neuroscience* 11(6), 402-416. <https://doi.org/10.1038/nrn2841>
- Karayorgou, M., Torrington, M., Abecasis, G.R., Pretorius, H., Robertson, B., Kaliski, S. et al., 2004, 'Phenotypic characterization and genealogical tracing in an Afrikaner schizophrenia database', *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics* 124B(1), 20-28. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20090>
- Karno, M., Golding, J.M., Sorenson, S.B. & Burnam, M.A., 1998, 'The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities', *Archives of General Psychiatry* 45(12), 1094-1099. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360042006>
- Kärst, S., Cheng, R., Schmitt, A.O., Yang, H., De Villena, F.P., Palmer, A.A. et al., 2011, 'Genetic determinants for intramuscular fat content and water-holding capacity in mice selected for high muscle mass', *Mammalian Genome* 22(9-10), 530-543. <https://doi.org/10.1007/s00335-011-9342-6>
- Ke, X., Hunt, S., Tapper, W., Lawrence, R., Stavrides, G., Ghori, J. et al., 2004, 'The impact of SNP density on fine-scale patterns of linkage disequilibrium', *Human Molecular Genetics* 13(6), 577-588. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh060>
- Keck, P.E., Jr., McElroy, S.I., Havens, J.R., Altshuler, L.L., Nolen, W.A., Frye, M.A. et al., 2003, 'Psychosis in bipolar disorder: Phenomenology and impact on morbidity and course of illness', *Comprehensive Psychiatry* 44(4), 263-269. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00089-0](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00089-0)
- Kendler, K.S. & Diehl, S.R., 1993, 'The genetics of schizophrenia: A current, genetic-epidemiologic perspective', *Schizophrenia Bulletin* 19(2), 261-285. <https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.261>
- Kendler, K.S. & Prescott, C.A., 1999, 'A population-based twin study of lifetime major depression in men and women', *Archives of General Psychiatry* 56(1), 39-44. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.1.39>
- Kenny, E.M., Cormican, P., Furlong, S., Heron, E., Kenny, G., Fahey, C. et al., 2013, 'Excess of rare novel loss-of-function variants in synaptic genes in schizophrenia and autism spectrum disorders', *Molecular Psychiatry* 19(8), 872-879. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.127>
- Kevles, D.J., 1995, *In the name of eugenics: Genetics and the uses of human heredity*, 2nd edn., Harvard University Press, Cambridge, MA.

- Kim, S. & Webster, M.J., 2010, 'Correlation analysis between genome-wide expression profiles and cytoarchitectural abnormalities in the prefrontal cortex of psychiatric disorders', *Molecular Psychiatry* 15(3), 326-336. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.99>
- Kimoto, S., Muraki, K., Toritsuka, M., Mugikura, S., Kajiwara, K., Kishimoto, T. et al., 2012, 'Selective overexpression of *Comt* in prefrontal cortex rescues schizophrenia-like phenotypes in a mouse model of 22q11 deletion syndrome', *Translational Psychiatry* 2(8), e146. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.70>
- Kirov, G., Pocklington, A.J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D. et al., 2012, 'De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia', *Molecular Psychiatry* 17(2), 142-153. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.154>
- Kirov, G., Rees, E., Walters, J.T., Escott-Price, V., Georgieva, L., Richards, A.L. et al., 2014, 'The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay', *Biological Psychiatry* 75(5), 378-385. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.022>
- Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A. et al., 2000, 'Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans', *Brain* 123(12), 2512-2518. <https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2512>
- Kolvin, I., 1971, 'Studies in childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification', *The British Journal of Psychiatry* 118(545), 381-384. <https://doi.org/10.1192/bjp.118.545.381>
- Kong, A., Frigge, M.L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G. et al., 2012, 'Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk', *Nature* 488(7412), 471-475. <https://doi.org/10.1038/nature11396>
- Kong, X., Murphy, K., Raj, T., He, C., White, P.S., Matise, T.C. et al., 2004, 'A combined linkage-physical map of the human genome', *American Journal of Human Genetics*, 75(6), 1143-1148. <https://doi.org/10.1086/426405>
- Korver, N., Nieman, D.H., Becker, H.E., Van de Fliert, F.R., Dingemans, P.H., De Haan, L. et al., 2010, 'Symptomatology and neuropsychological functioning in cannabis using subjects at ultra-high risk for developing psychosis and healthy controls', *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 44(3), 230-236. <https://doi.org/10.3109/00048670903487118>
- Kratz, K., Schöpf, B., Kaden, S., Sandoel, A., Eberhard, R., Lademann, C. et al., 2010, 'Deficiency of FANCD2-associated nuclease KIAA1018/FAN1 sensitizes cells to interstrand crosslinking agents', *Cell* 142(1), 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.022>
- Kromberg, J.G.R., Sizer, E.B., Christianson, A.L., 2013, 'Genetic services and testing in South Africa', *Journal of Community Genetics* 4(3), 413-423.
- Kuehn, B.M., 2010, 'Early intervention for schizophrenia aim to improve treatment outcomes', *JAMA* 304(2), 139-141. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.874>
- Kuepper, R., Van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H.U. & Henquet, C., 2011, 'Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year

- follow-up cohort study', *Psychological Medicine* 41(10), 2121–2129. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000511>
- Lajiness-O'Neill, R.R., Beaulieu, I., Titus, J.B., Asamoah, A., Bigler, E.D., Bawle, E.V. et al., 2005, 'Memory and learning in children with 22q11.2 deletion syndrome. Evidence for ventral and dorsum stream disruption', *Child Neuropsychology* 11(1), 55–71. <https://doi.org/10.1038/nrn2841>
- Lans, H. & Hoeijmakers, H.J.H. 2012, 'Genome stability progressive kidney failure and aging', *Nature Genetics* 44(8), 836–838. <https://doi.org/10.1038/ng.2363>
- Large, M., Sharma, S., Lompton, M.T., Slade, T. & Nielssen, O., 2011, 'Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis', *Archives of General Psychiatry* 68(6), 555–561. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.5>
- Lattanzi, G.M., Buztjzanca, A., Franscarelli, M. & DiFabrio, F., 2018, 'Genetic and clinical features of social cognition in 22q11.2 deletion syndrome', *Journal of Neuroscience Research* 96(10), 1631–1640. <https://doi.org/10.1002/jnr.24265>
- Lauren, J., Airaksinen, M.S., Saarma, M. & Timmusk, T., 2003, 'A novel gene family encoding leusin-rich repeat transmembrane proteins differentially expressed in the nervous system', *Genomics* 81(4), 411–421.
- Laurens, K.R., Luo, L., Matheson, S.L., Carr, V.J., Raudino, A., Harris, F. et al., 2015, 'Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychosis', *BMC Psychiatry* 15, 205. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0562-2>
- Lauriello, J., Erickson, B.R. & Keith, S.J., 2000, 'Schizoaffective disorder, schizophreniform disorder and brief psychotic disorder', in B.H. Sadock & V.A. Sadock (eds.), *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, 7th edn., Lippincott Williams & Wilkens, Baltimore, MD, vol. 1, p. 1232.
- Lautenbach, D.M., Christensen, K.D., Sparks, J.A. & Green, R., 2013, 'Communicating genetic risk information for common disorders in the era of genomic medicine', *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 14, 491–513. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-092010-110722>
- Lavoie, M.A., Plana, I., Bédard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P.L. & Achim, A.M., 2013, 'Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis', *Psychiatry Research* 209(2), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.037>
- Lazar, N.L., Singh, S., Paton, T., Clapcote, S.J., Gondo, Y., Fukumuara, R. et al., 2011, 'Missense mutation of the reticulon-4 receptor alters spatial memory and social interaction in mice', *Behavioural Brain Research* 224(1), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.020>
- Ledbetter, D.H. & Engel, E., 1995, 'Uniparental disomy in humans: Development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis', *Human Molecular Genetics* 4, 1757–1764. [https://doi.org/10.1093/hmg/4.suppl\\_1.1757](https://doi.org/10.1093/hmg/4.suppl_1.1757)
- Lee, H., Malaspina, D., Ahn, H., Perrin, M., Opler, M.G., Kleinhaus, K. et al., 2011, 'Paternal age related schizophrenia (PARS): Latent subgroups detected by

- k-means clustering analysis', *Schizophrenia Research* 128(1-3), 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.006>
- Leitersdorf, E., Van der Westhuyzen, D.R., Coetzee, G.A. & Hobbs, H.H., 1989, 'Two common low-density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners', *Journal of Clinical Investigations* 84(3), 954-961. <https://doi.org/10.1172/JCI114258>
- Lepach, A.C. & Petermann, F., 2011, 'Nonverbal and verbal learning: A comparative study of children and adolescents with 22q11 deletion syndrome, non-syndromal Nonverbal Learning Disorder and memory disorder', *Neurocase* 17(6), 480-490. <https://doi.org/10.1080/13554794.2010.536954>
- Levy-Lahad, E., Wijsman, E.M., Nemens, E., Anderson, L., Goddard, K.A., Weber, J.L. et al., 1995, 'A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1', *Science* 269(5226), 970-973. <https://doi.org/10.1126/science.7638621>
- Lewis, C.M., Levinson, D.F., Wise, L.H., DeLisi, L.E., Straub, R.E., Hovatta, I. et al., 2003, 'Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder', Part II: 'Schizophrenia', *American Journal of Human Genetics* 73(1), 34-48. <https://doi.org/10.1086/376549>
- Li, Z., Chen, J., Yu, H., He, L., Xu, Y., Zhang, D. et al., 2017, 'Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia', *Nature Genetics* 49(11), 1576-1583. <https://doi.org/10.1038/ng.3973>
- Lichtenstein, P., Yip, B.H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F. et al., 2009, 'Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study', *The Lancet* 373(9659), 234-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Liebenberg, R., Van Heerden, B., Ehlers, R., Du Plessis, A.M.E. & Roos, J.L., 2016, 'Advancing paternal age at birth is associated with poorer social functioning earlier and later in life of schizophrenia patients in a founder population', *Psychiatry Research* 243, 185-190. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.045>
- Lifton, R.J., 1986, 'German doctors and the final solution', *New York Times Magazine*, 21 September, p. 64.
- Lifton, R.J., 2017, *The Nazi doctors: Medical killing in the psychology of genocide*, New edn., Basic Books, New York.
- Lin, M., Pedrosa, E., Hrabovsky, A., Chen, J., Puliafito, B.R., Gilbert, S.R. et al., 2016, 'Integrative transcriptome network analysis of iPSC-derived neurons from schizophrenia and schizoaffective disorder patients with 22q11.2 deletion', *BMC Systems Biology* 10(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12918-016-0366-0>
- Lin, M.W., Curtis, D., Williams, N., Arranz, M., Nanko, S., Collier, D. et al., 1995, 'Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers on chromosome 13q14.1-q32', *Psychiatric Genetics* 5(3), 117-126. <https://doi.org/10.1097/O0041444-199505030-00004>
- Lin, M.W., Sham, P., Hwu, H.G., Collier, D., Murray, R. & Powell, J.F., 1997, 'Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers on chromosome 13 in



- Caucasian but not Oriental populations', *Human Genetics* 99(3), 417-420. <https://doi.org/10.1007/s004390050382>
- Lindholm, E., Ekholm, B., Shaw, S., Jalonen, P., Johansson, G., Peterson, U. et al., 2001, 'A schizophrenia-susceptibility locus at 6q25, in one of the world's largest reported pedigrees', *The American Journal of Human Genetics* 69(1), 96-105. <https://doi.org/10.1086/321288>
- Liu, C.H., Keshavan, M.S., Tronick, E. & Seidman, L.J., 2015, 'Perinatal risks and childhood premorbid indicators of later psychosis: Next steps for early psychosocial interventions', *Schizophrenia Bulletin* 41(4), 801-816. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv047>
- Liu, H., Abecasis, G.R., Heath, S.C., Knowles, A., Demars, S., Chen, Y.-J. et al., 2002a, 'Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(26), 16859-16864. <https://doi.org/10.1073/pnas.232186099>
- Liu, H., Heath, S.C., Sobin, C., Roos, J.L., Galke, B.L., Blundell, M.L. et al., 2002b, 'Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(6), 3717-3722. <https://doi.org/10.1073/pnas.042700699>
- Loehlin, J.C. & Nichols, J., 1976, 'Heredity, environment and personality: A study of 850 sets of twins', University of Texas Press, Austin, TX.
- Lombard, M. & Roos, J.L., 2011, 'Velocardiofacial syndrome - A syndrome with many faces', *South African Journal of Psychiatry* 17(3), 82-88. <https://doi.org/10.4102/sajpspsychiatry.v17i3.305>
- Ludwig, K.U., Mattheisen, M., Mühleisen, T.W., Roeske, D., Schmal, C., Breuer, R. et al., 2009, 'Supporting evidence for LRRTM1 imprinting effects in schizophrenia', *Molecular Psychiatry* 14(8), 743-745. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.28>
- Lykouras, I., Zervas, I.M., Gournellis, R., Malliori, M. & Rabavilas, A., 2000, 'Olanzapine and obsessive compulsive symptoms', *European Neuropsychopharmacology* 10(5), 385-387. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(00\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(00)00096-1)
- Lynn Starr, H., Bermak, J., Mao, L., Rodriguez, S. & Alphs, L., 2018, 'Comparison of long-acting and oral anti-psychotic treatment effects in patients with schizophrenia, comorbid substance abuse and a history of recent incarceration: An exploratory analysis of the PRIDE Study', *Schizophrenia Research* 194, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.005>
- MacIntyre, D.J., Blackwood, D.H., Porteous, D.J., Pickard, B.S. & Muir, W.J., 2003, 'Chromosomal abnormalities and mental illness', *Molecular Psychiatry* 8(3), 275-287. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001232>
- Majercak, J., Ray, W.J., Espeseth, A., Simon, A., Shi, X.P., Wolffe, C. et al., 2006, 'LRRTM3 promotes processing of amyloid-precursor protein by BACE1 and is a positional candidate gene for late onset alzheimer disease', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(47), 17967-17972. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605461103>

- Malaspina, D., 2001, 'Paternal factors and schizophrenia risk: De novo mutations and imprinting', *Schizophrenia Bulletin* 27(3), 379–393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006882>
- Malaspina, D., Harlap, S., Fennig, S., Helman, D., Feldman, D. & Susser, E.S., 2001, 'Advancing paternal age and risk of schizophrenia', *Archives of General Psychiatry* 58(4), 361–367. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.4.361>
- Malaspina, D., Perrin, M., Kleinhaus, K.R., Opler, M. & Harlap, S., 2008, 'Growth and schizophrenia: Aetiology, epidemiology and epigenetics', *Novartis Foundation Symposia* 289, 196–203. <https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch16>
- Malherbe, P.J., Karayiorgou, M., Ehlers, R. & Roos, J.L., 2017, 'Increased risk of suicide in schizophrenia patients with linkage to chromosome 13q', *Psychiatry Research* 251, 34–35. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.008>
- Malherbe, P.J., Roos, J.L., Jr., Ehlers, R., Karayiorgou, M. & Roos, J.L., 2015, 'Phenotypic features of patients with schizophrenia carrying de novo gene mutations: A pilot study', *Psychiatry Research* 225(1–2), 108–114. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.024>
- Malhorta, D., McCarthy, S., Michaelson, J.J., Vavic, V., Burdick, K.E., Yoon, S., et al., 2011, 'High frequencies of de novo CNVs in bipolar and schizophrenia', *Neuron* 72(6), 951–963. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.007>
- Malhorta, D. & Sebat, J., 2012, 'CNVs: Harbingers of rare variant revolution in psychiatry genetics', *Cell* 148(6), 1223–1241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.039>
- Maniatis, N., Collins, A., Xu, C.F., McCarthy, L.C., Hewett, D.R., Tapper, W. et al., 2002, 'The first linkage disequilibrium (LD) maps: Delineation of hot and cold blocks by diplotype analysis', *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 99(4), 2228–2233. <https://doi.org/10.1073/pnas.042680999>
- Manoach, D.S., 1994, 'Handedness is related to formal thought disorder and language dysfunction in schizophrenia', *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 16(1), 2–14. <https://doi.org/10.1080/01688639408402613>
- Maraganore, D.M., De Andrade, M., Lesnick, T.G., Strain, K.J., Farrer, M.J., Rocca, W.A. et al., 2005, 'High-resolution whole-genome association study of Parkinson's disease', *American Journal of Human Genetics* 77(5), 685–693. <https://doi.org/10.1086/496902>
- Marchant, L.F. & MacGrew, W.C., 1998, 'Human handedness: An ethological perspective', *Journal of Human Evolution* 13(3), 221–228. <https://doi.org/10.1007/BF02436506>
- Marshall, C.R., Howrigan, D.P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D.S. et al., 2017, 'Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects', *Nature Genetics* 49(1), 27–35. <https://doi.org/10.1038/ng.3725>
- Mataboge, R.H., Joubert, M., Jordaan, J.C., Reyneke, F. & Roos, J.L., 2014, 'Handedness in schizophrenia and schizoaffective disorder in an Afrikaner

- founder population', *Journal of Psychiatry* 17(1), 475-482. <https://doi.org/10.4172/1994-8220.1000102>
- Matheson, S.L., Shepherd, A.M., Pinchbeck, R.M., Laurens, K.R. & Carr, V.J., 2013, 'Childhood adversity in schizophrenia: A systematic meta-analysis', *Psychological Medicine* 43(2), 225-228. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000785>
- Maydell, R.J., Van der Walt, C., Roos, J.L., Scribante, L. & Ladikos, A., 2009, 'Clinical characteristics and premorbid variables in childhood-onset schizophrenia: A descriptive study of twelve cases from a schizophrenia founder population', *African Journal of Psychiatry* 12(2), 144-148. <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v12i2.43732>
- Maynard, T.M., Meechan, D.W., Duidevoir, M.L., Gopalakrishna, D., Peters, A.Z., Heindeal, C. et al., 2008, 'Mitochondrial localization and function of a subset of 22q11 deletion syndrome candidate genes', *Molecular and Cellular Neurosciences* 39(3), 439-451. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.07.027>
- Maynard, T.J.M., Haskell, G.T., Peters, A.Z., Sikich, L., Lieberman, J.A., LaMantia, A.S. 2003, 'A comprehensive analysis of 22q11 gene expression in the developing and adult brain', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(24), 14433-14438. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235651100>
- McClellan, J. & Werry, J., 2001, 'Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia', *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40 (7 Suppl.), 45-235. <https://doi.org/10.1097/00004583-200107001-00002>
- McDonald-McGinn, D.M., Gripp, K.W., Kirschner, R.E., Maisenbacher, M.K., Husted, V., Schauer, G.M. et al., 2005, 'Craniosynostosis: Another feature of the 22q11.2 deletion syndrome', *American Journal of Medical Genetics Part A* 136A(4), 358-362. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30746>
- McGrath, J., Welham, J., Scott, J., Varghese, D. & Degenhardt, V., 2010, 'Association between cannabis use and psychosis related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults', *Archives of General Psychiatry* 67(5), 440-447. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.6>
- McGuffin, P., Owen, M.J. & Gottesman, I.I., 2002, *Psychiatric genetics and genomics*, Oxford University Press, New York.
- McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Wright, I., Murray, R.M., David, A.S., Frackowiak, R.S.J., 1995, 'Abnormal monitoring of inner speech: A physiological basis for auditory hallucinations', *The Lancet* 346, 596-600.
- McIntosh, A.M., Holmes, S., Gleeson, S., Burns, J.K., Hodges, A.K., Byrne, M.M. et al., 2001, 'Maternal recall bias, obstetric history and schizophrenia', *The British Journal of Psychiatry* 181, 520-525. <https://doi.org/10.1192/bjpp.181.6.520>
- McKay, C., Déclais, A.C., Lundin, C., Agostinho, A., Deans, A.J., MacArtney, T.J. et al., 2010, 'Identification of KIAA1018/FAN1, a DNA repair nuclease recruited to DNA damage by monoubiquitinated FANCD2', *Cell* 142(1), 65-76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.021>

- McNeil, T.F. & Cantor-Graae, E., 1999, 'Does preexisting abnormality cause labor-delivery complications in fetuses who will develop schizophrenia?', *Schizophrenia Bulletin* 25(3), 425-435. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033390>
- Mehta, U.M., Thirtalli, J., Subbakrishna, D.K., Gangadhar, B.N., Eack, S.M., Keshavan, M.S. 2013a, 'Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: A systematic review', *Schizophrenia Research* 148(1-3), 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.009>
- Mehta, U.M., Thirtalli, J., Naveen Kumar, C., Keshav Kumar, J., Keshavan, M.S. & Gangadhar, B.N., 2013b, 'Schizophrenia patients experienced substantial social cognition deficits across multiple domains in remission', *Asian Journal of Psychiatry* 6(4), 324-329. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2013.02.001>
- Mehta, D., Tropf, F.C., Gratten, J., Bakshi, A., Zhu, Z., Bacanu, S.A. et al., 2016, 'Evidence for genetic overlap between schizophrenia and age at first birth in women', *JAMA Psychiatry* 73(5), 497-505. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0129>
- Meltzer, H.Y., Alph, S.L., Green, A.I., Altamura, A.C., Anand, R., Bertoldi, A. et al., 2003, 'Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT)', *Archives of General Psychiatry* 60(1), 82-91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
- Mendez, M.F., Nakawatase, T.V. & Brown, C.N., 1999, 'Involuntary laughter and inappropriate hilarity', *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 11(2), 253-258. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.2.268>
- Merikangas, A.K., Segurado, R., Cormican, P., Heron, E.A., Anney, R.J.L., Moore, S. et al., 2014, 'The phenotypic manifestations of rare CNVs in schizophrenia', *Schizophrenia Research* 158(1-3), 255-260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.016>
- Mertens, J., Wang, Q.W., Kim, Y., Yu, D.X., Pham, S., Yang, B. et al., 2015, 'Differential response to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder', *Nature* 527(7576), 95-99. <https://doi.org/10.1038/nature15526>
- Meyer-Lindenberg, A. & Weinberger, D.R., 2006, 'Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders', *Nature Reviews Neuroscience* 7(10), 818-827. <https://doi.org/10.1038/nrn1993>
- Mihov, K.N., Denzler, M. & Foster, J., 2010, 'Hemisphere specialization and creative thinking: A meta-analytic review of lateralization of creativity', *Brain and Cognition* 72(3), 442-448. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.12.007>
- Miller, A.B. & Lenzenweger, M.F., 2012, 'Schizotypy, social cognition, and interpersonal sensitivity', *Personality Disorders: Theory, Research and Treatment* 3(4), 379-392. <https://doi.org/10.1037/a0027955>
- Miller, B., Messias, E., Miettunen, J., Alaräisänen, A., Järvelin, M.R., Koponen, H. et al., 2010, 'Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring', *Schizophrenia Bulletin* 37(5), 1039-1047. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq011>

- Mistry, S., Harrison, J.R., Smith, D.J., Escott-Price, V. & Zammit, S., 2017, 'The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review', *Schizophrenia Research* 197, 2–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.037>
- Miura, Y., Hiura, M., Torigoe, K., Numata, O., Kuwahara, A., Matisunaga, M. et al., 2000, 'Complete paternal uniparental isodisomy for chromosome 1 revealed by mutation analyses of the TRKA (NTRK1) gene encoding a receptor tyrosine kinase for nerve growth factor in a patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis', *Human Genetics* 107(3), 205–209. <https://doi.org/10.1007/s004390000369>
- Moises, H.W., Yang, L., Kristbjarnarson, H., Wiese, C., Byerley, W., Macciardi, F. et al., 1995, 'An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes', *Nature Genetics* 11(3), 321–324. <https://doi.org/10.1038/ng1195-321>
- Moldovan, R., Pinteá, S. & Austin, J., 2017, 'The efficacy of genetic counselling for psychiatric disorders: A meta-analysis', *Journal of Genetic Counseling* 26(6), 1341–1347. <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0113-8>
- Moloney, D., Slaney, S., Oldridge, M., Wall, S., Sahlin, P., Stenman, G. et al., 1996, 'Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome', *Nature Genetics* 13(4), 48–53. <https://doi.org/10.1038/ng0596-48>
- Mukai, J., Liu, H., Burt, R.A., Swor, D.E., Lai, W.S., Karayiorgou, M. et al., 2004, 'Evidence that the gene encoding ZDHHC8 contributes to the risk of schizophrenia', *Nature Genetics* 36(7), 725–731. <https://doi.org/10.1038/ng1375>
- Murray, R.M. & Lewis, S.W., 1987, 'Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?', *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 295(6600), 681–682. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6600.681>
- Murray, R.M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M. & McDonald, C., 2004, 'A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder', *Schizophrenia Research* 71(2–3), 405–406. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.002>
- Nakayama, M., Kikuno, R. & Ohara, O., 2002, 'Protein-protein interactions between large proteins: Two-hybrid screening using a functionally classified library composed of long cDNAs', *Genome Research* 12(11), 1173–1784. <https://doi.org/10.1101/gr.406902>
- Naserbakht, M., Ahmadvhaniha, H.R., Mokri, B. & Smith, C.I., 2011, 'Advanced paternal age is a risk factor for schizophrenia in Iranians', *Annals of General Psychiatry* 10, 15. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-10-15>
- National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta, R., Biesecker, B.B., Bennett, R.L., Blum, S., Hahn, S.E. et al., 2006, 'A new definition of genetic counselling: National society of genetic counsellors' task force report', *Journal of Genetic Counseling* 15(2), 77–83. <https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>
- Neale, B.M., Kou, Y., Liu, L., Ma'ayan, A., Amocha, K.E. & Sabo, A., et al., 2012, 'Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders', *Nature*, 485(7397), 242–245. <https://doi.org/10.1038/nature11011>

- Nelson, K.B. & Blair, E.I., 2011, 'The placenta and neurologic and psychiatric outcomes in the child: Study design matters', *Placenta* 32, 623-625. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.021>
- The Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium, 2015, 'Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways', *Nature Neuroscience* 18(2), 199-209. <https://doi.org/10.1038/nn.3922>
- 'The new genetic frontier. A new theory about why psychiatric disorders are so heterogeneous', 2008, *Harvard Mental Health Letter* 25(4), 6-7.
- Nicolson, R., Lenane, M., Hamburger, S.D., Fernandez, T., Bedwell, J. & Rapoport, J.L., 2000, 'Interactive report. Lessons from childhood-schizophrenia', *Brain Research Reviews* 31(2), 147-156. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00032-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00032-6)
- Niehaus, D.J., Koen, L., Muller, J., Laurent, C., Stein, D.J., Lochner, C. et al., 2005, 'Obsessive compulsive disorder - Prevalence in Xhosa-speaking schizophrenia patients', *South African Medical Journal* 95(2), 120-122.
- Nurnberger, J.I., Austin, J., Berrettini, W.H., Besterman, A.D., DeLisi, L.E., Grice, D.E. et al., 2019, 'What should a psychiatrist know about genetics? Review and recommendations from the residency education committee of the International Society of Psychiatric Genetics', *Journal of Clinical Psychiatry* 80(1), pii: 17nr12046. <https://doi.org/10.4088/JCP.17nr12046>
- Nurnberger, J.I., Jr., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J. et al., 1994, 'Diagnostic interview for genetic studies: Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative', *Archives of General Psychiatry* 51(11), 849-859. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950110009002>
- Ober, C. & Cox, N.J., 1998, 'The genetics of asthma: Mapping genes for complex traits in founder populations', *Clinical & Experimental Allergy* 28(Suppl. 1), 101-105. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.0280s1101.x>
- Ocklenburg, S., Arning, L., Gerding, W.M., Epplen, J.T., Güntürkün, O. & Beste, C., 2013, 'Cholecystokin A receptor (CCKAR) gene variation is associated with language laterization', *PLoS One*, 8(1), e53634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053643>
- Offord, D.R. & Cross, L.A., 1969, 'Behavioural antecedents of adult schizophrenia: A review', *Archives of General Psychiatry* 21(3), 267-283. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1969.01740210011003>
- Okuda, D.T., Chyulong, A.S.C., Chin, C.T. & Waubaont, W.E., 2005, 'Acute pathological laughter', *Movement Disorders* 20(10), 1389-1390. <https://doi.org/10.1002/mds.20607>
- Oldfield, R.C., 1971, 'The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory', *Neuropsychology* 9(1), 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Olson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S. & Stroup, T.S., 2015, 'Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States', *JAMA Psychiatry* 72(12), 1172-1181. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737>

- Orioli, I., Castilla, E.E., Scarano, G. & Mastroiacovo, P., 1995, 'Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia and osteogenesis imperfecta', *American Journal of Medical Genetics* 59(2), 209–217. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320590218>
- O'Rook, B.J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N. & Coe, B.P., 2012, 'Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations', *Nature* 485, 246–250. <https://doi.org/10.1038/nature10989>
- Óskarsdóttir, S., Persson, C., Eriksson, B.O. & Farsth, A., 2005, 'Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome', *European Journal of Pediatrics* 164(3), 146–153. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1577-8>
- Ostrom, T., 1994, 'The sovereignty of social cognition', in R.S. Wyer & T.K. Srull (eds.), *Handbook of social cognition*, vol. 1, pp. 1–19, Lawrence Erlbaum Associates, NJ.
- Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Thapar, A. & Craddock, N., 2011, 'Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia', *The British Journal of Psychiatry* 198(3), 173–175. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084384>
- Pardiñas, A.F., Holmans, P., Pocklington, A.J., Escott-Price, V., Ripke, S., Carrera, N. et al., 2018, 'Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selections', *Nature Genetics* 50(3), 381–389. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2>
- Pardo, L.M., MacKay, I., Oostra, B., Van Duijn, C.M. & Aulchenko, Y.S., 2005, 'The effect of genetic drift in a young genetically isolated population', *Annals of Human Genetics* 69(Part 3), 288–295. <https://doi.org/10.1046/J.1469-1809.2005.00162.x>
- Parvizi, J., Arciniegas, D.B., Bernardini, G.L., Hoffmann, M.W., Mohr, J.P., Rapoport, M.J. et al., 2006, 'Diagnosis and management of pathological laughter and crying', *Mayo Clinic Proceedings* 81(11), 1482–1486. <https://doi.org/10.4065/81.11.1482>
- Parvizi, J., Coburn, K.L., Shillcutt, S.D., Coffey, C.E., Lauterbach, E.C. & Mendez, M.F., 2009, 'Neuroanatomy of pathological laughing and crying: A report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research', *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 21(1), 75–87. <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.1.75>
- Patel, K.G., Liu, C., Cameron, P.L. & Cameron, R.S., 2001, 'Myr8, a novel unconventional myosin expressed during brain development associates with the protein phosphatase catalytic subunits 1alpha and 1gamma1'. *Journal of Neuroscience* 21(20), 7954–7968. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-20-07954.2001>
- Paterlini, M., Zakharenko, S.S., Lai, W.-S., Qin, J., Zhang, H., Mukai, J. et al., 2005, 'Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice', *Nature Neuroscience* 8(11), 1586–1594. <https://doi.org/10.1038/nn1562>
- Pato, C.N., Azevedo, M.H., Pato, M.T., Kennedy, J.L., Coelho, I., Dourado, A. et al., 1997, 'Selection of homogenous populations for genetic study: The Portugal genetics of psychosis project', *American Journal of Medical Genetics* 74(3), 286–288.

- [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970531\)74:3%3C286::AID-AJMG9%3E3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19970531)74:3%3C286::AID-AJMG9%3E3.0.CO;2-O)
- Peltonen, L., Palotie, A. & Lange, K., 2000, 'Use of population isolates for mapping complex traits', *Nature Reviews Genetics* 1(3), 182–190. <https://doi.org/10.1038/35042049>
- Penn, D.L. & Nowlin-Drummond, A., 2001, 'Politically correct labels and schizophrenia: A rose by any other name?' *Schizophrenia Bulletin* 27(2), 197–203. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006866>
- Pescasolido, B., Martin, J., Long, J., Medina, T., Phelan, J. & Link, B., 2010, "A disease like any other"? A decade of change in public reactions to schizophrenia, depression, and alcohol dependence', *The American Journal of Psychiatry* 167(11), 1321–1330. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09121743>
- Peters, A.H. & Schubeler, D., 2005, 'Methylation of histones playing memory with DNA', *Current Opinion in Cell Biology* 17(2), 230–238. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2005.02.006>
- Petrinovic, M.M., Duncan, C.S., Bourikas, D., Weinman, O., Montani, L., Schroeter, A. et al., 2010, 'Neuronal Nogo-A regulates neurite fasciculation, branching and extension in the developing nervous system', *Development* 137(15), 2539–2550. <https://doi.org/10.1242/dev.048371>
- Phang, J.M., Hu, C.A. & Valle, D., 2001, 'Disorders of proline and hydroxyproline metabolism', in C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly & D. Valle (eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn., pp. 1821–1838, McGraw Hill, New York.
- Pinkham, A.E., 2014, 'Social cognition in schizophrenia', *Journal of Clinical Psychiatry* 75 (Suppl. 2), s14–s19. <https://doi.org/10.4088/JCP.13065su1.04>
- Plomin, R., 2011. 'Commentary: Why are children in the same family so different? Non-shared environment three decades later', *International Journal of Epidemiology* 40(3), 582–592. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq144>
- Plomin, R. & Daniels, D., 1987a, 'Children in the same family are very different, but why?', *Behavioral and Brain Sciences* 10(1), 44–55. <https://doi.org/10.1017/50140525x00056272>
- Plomin, R. & Daniels, D., 1987b, 'Why are children in the same family so different from one another?', *Behavioral and Brain Sciences* 10(1), 1–16. <https://doi.org/10.1017/50140525x00059941>
- Plomin, R., De Fries, J.C., Knopik, V.S., Neiderhiser, J.M., 2016, 'Top 10 replicated findings from behavioral genetics', *Perspectives on Psychological Science*, 11(1), pp. 3–23. <https://doi.org/10.1177/1745691615617439>
- Potkin, S.G., Alphas, L., Hsu, C., Krishnan, K.R., Anand, R., Young, F.K., et al., 2003, 'Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial', *Biological Psychiatry* 54(4), 444–452. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00178-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00178-1)
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R. & Harrington, H., 2000, 'Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform



- disorder: A 15-year longitudinal study', *Archives of General Psychiatry* 57(11), 1053-1058. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1053>
- Poyurovsky, M., Fuchs, C., Faragian, S., Kriss, V., Weisman, G., Pashinian, A. et al., 2006, 'Preferential aggregation of obsessive-compulsive spectrum disorders in schizophrenia patients with obsessive-compulsive disorder', *The Canadian Journal of Psychiatry* 51(12), 746-753. <https://doi.org/10.1177/070674370605101204>
- Poyurovsky, M., Hermesh, H. & Weizman, A., 1996, 'Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients', *Clinical Neuropharmacology* 19(4), 305-313. <https://doi.org/10.1097/00002826-199619040-00003>
- Poyurovsky, M. & Koran, I.M., 2005, 'Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD diagnostic dilemmas and therapeutic implications', *Journal of Psychiatry Research* 39(4), 399-406. <https://doi.org/10.1097/00002826-199619040-00003>
- Preti, A., Sardu, C. & Piga, A., 2007, 'Mixed handedness is associated with the reporting of psychotic-like beliefs in a non-clinical Italian sample', *Schizophrenia Research* 92(1-3), 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.028>
- Pritchard, J.K. & Przeworski, M., 2001, 'Linkage disequilibrium in humans: Models and data', *American Journal of Human Genetics* 69(1), 1-14. <https://doi.org/10.1086/321275>
- Pulver, A.E., Nestadt, G., Goldberg, R., Shprintzen, R.J., Lamacz, M., Wolyniec, P.S. et al., 1994, 'Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives', *The Journal of Nervous and Mental Disease* 182(8), 476-478. <https://doi.org/10.1097/00005053-199408000-00010>
- Rabinowitz, J., Levine, S.Z. & Hafner, H., 2006, 'A population-based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia', *Schizophrenia Research* 88, 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.007>
- Radomsky, E.D., Haas, G.L., Mann, J.J. & Sweeney, J.A., 1999, 'Suicidal behaviour in patients with schizophrenia and other psychotic disorders', *American Journal of Psychiatry* 156, 1590-1595. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.10.1590>
- Rantakallio, P., 1969, 'Groups at risk in low-birthweight infants and perinatal mortality', *Acta Paediatrica Scandinavica* 193(Suppl. 193), 1-71.
- Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S. & Psych, M.R., 2005, 'The neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2005', *Molecular Psychiatry* 10(5), 434-449. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001642>
- Räsänen, S., Pakaslahti, A., Syvälahti, E., Jones, P. & Isohanni, M., 2000, 'Sex differences in schizophrenia. A review', *Nordic Journal of Psychiatry* 54(1), 37-45. <https://doi.org/10.1080/080394800427564>
- Rauch, A., Wieczorek, D., Graf, E., Wieland, T., Endeke, S., Schwarzmayr, T. et al., 2012, 'Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: An exome sequencing study', *The Lancet* 380(9854), 1674-1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61480-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61480-9)

- Rees, E., Kirov, G., O'Donovan, M.C. & Owen, M.J., 2012, 'De novo mutation in schizophrenia', *Schizophrenia Bulletin* 38(3), 377–381. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs047>
- Rees, E., Walters, J.T., Georgieva, L., Isles, A.R., Chambert, K.D., Richards, A.L. et al., 2014, 'Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia associated loci', *The British Journal of Psychiatry* 204(2), 108–114. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.131052>
- Regnell, C.E., Hildrestrand, G.A., Sejersted, Y., Medin, T., Moldestad, O., Rolseth, V. et al., 2012, 'Hippocampal adult neurogenesis is maintained by Neil 3-dependent repair of oxydative DNA deletions in neural progenital cells', *Cellular Reports* 2(3), 503–510. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.008>
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S., Murray, R.M. et al., 2010, 'Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: A 30-year study', *The American Journal of Psychiatry* 167(2), 160–169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>
- Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S. et al., 2006, 'Advancing paternal age and autism', *Archives of General Psychiatry* 63(9), 1026–1032. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.9.1026>
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M. et al., 2002, 'A population-based cohort study of premorbid intellectual, language and behavioural functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and nonpsychotic bipolar disorder', *The American Journal of Psychiatry* 159(12), 2027–2035. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2027>
- Reininghaus, U., Priebe, S. & Bentall, R.P., 2013, 'Testing the psychopathology of psychosis: Evidence for a general psychosis dimension', *Schizophrenia Bulletin* 39(4), 884–895. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr182>
- Reynaert, C.C. & Gelman, S.A., 2007, 'The influence of language form and conventional wording on judgements of illness', *Journal of Psycholinguistic Research* 36, 273–295. <https://doi.org/10.1007/s10936-006-9045-4>
- Riglin, L., Collishaw, S., Richards, A., Thapar, A.K., Maughan, B., O'Donovan, M.C. et al., 2017, 'Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: A population-based cohort study', *Lancet Psychiatry* 4(1), 57–62. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30406-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30406-0)
- Risch, N., 1990, 'Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models', *The American Journal of Human Genetics* 46(2), 222–228.
- Risch, N., De Leon, D., Ozelius, L., Kramer, P., Almasy, L., Singer, B. et al., 1995, 'Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population', *Nature Genetics* 9(2), 152–159. <https://doi.org/10.1038/ng0295-152>
- Risch, N. & Merikangas, K., 1996, 'The future of genetic studies of complex human disease', *Science* 273(5281), 1516–1517. <https://doi.org/10.1126/science.273.5281.1516>
- Ritsner, M., Ratner, Y., Gibel, A. & Weizman, R., 2005, 'Familiality in a five-factor model of schizophrenia psychopathology: Findings from a 16-month follow-

- up study', *Psychiatry Research* 136(2-3), 173-179. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.04.006>
- Rodriguez-Murillo, L., Gogos, J.A. & Karayiorgou, M., 2012, 'The genetic architecture of schizophrenia: New mutations and emerging paradigms', *Annual Review of Medicine* 63, 63-80. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-072010-091100>
- Rodriguez-Murillo, L., Xu, B., Roos, J.L., Abecasis, G.R., Gogos, J.A. & Karayiorgou, M., 2014, 'Fine mapping on chromosome 13q32-34 and brain expression analysis implicates MUO16 in schizophrenia', *Neuropsychopharmacology* 39(4), 934-943. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.293>
- Roos, L., 2008, 'The Afrikaner and schizophrenia: A genetic study', *Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Natuurwetenskap en Tegnologie* 24(2), 73-87. <https://doi.org/10.4102/satnt.v27i2.83>
- Roos, J.L., 2016, 'Genetic and family counselling for schizophrenia: Where do we stand now?', *South African Journal of Psychiatry* 22(1), 1-6. <https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v22i1.831>
- Roos, J.L., 2017, 'Van laboratoriumbank tot siekbed: Genetiese bevindings in skisofrenie', *Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Natuurwetenskap en Tegnologie* 36(1), 1-8. <https://doi.org/10.4102/satnt.v36i1.1431>
- Roos, J.L., Honey, E.M., Pretorius, H.W., Sobin, C. & Karayiorgou, M., 2003, 'Velocardiofacial syndrome case report: Is this a homogeneous subtype of schizophrenia?', *South African Family Practice* 15(2), 20-23.
- Roos, J.L., Lombard, M. & Ladikos, A., 2011, 'Can we close the barn door before the horses get out? A case study of high genetic loading and subsequent development of psychosis', *African Journal of Psychiatry* 14(3), 242-244. <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v14i3.9>
- Roos, J.L., Pretorius, H.W. & Karayiorgou, M., 2004, 'Multiple affected Afrikaner families in a schizophrenia genetic study: Environmental risk factors in interaction with genotypes', *South African Psychiatry Review* 7(4), 10-14. <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v7i4.30173>
- Roos, J.L., Pretorius, H.W., Karayiorgou, M. & Boraime, H., 2006, 'Cannabis and other variables affecting age at onset in a schizophrenia founder population', *South African Psychiatry Review* 9(2), 99-103.
- Rose, J.E., Behm, F.M., Drgon, T., Johnson, C. & Uhl, G.R., 2010, 'Personalized smoking cessation: Interaction between nicotine dose, dependence and quit-success genotype score', *Molecular Medicine* 16, 247-253. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00159>
- Rosendorff, J., Bernstein, R., MacDougall, I. & Jenkins, T., 1987, 'Fanconi anaemia: Another disease of unusually high prevalence in the Afrikaans population of South Africa', *American Journal of Medical Genetics* 27(4), 793-797. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320270408>
- Rosenfield, P.J., Kleinhaus, K., Opler, M., Perrin, M., Learned, N., Goetz, R. et al., 2010, 'Later paternal age and sex differences in schizophrenia symptoms', *Schizophrenia Research* 116(2-3), 191-195. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.020>

- Rosenthal, R., 1979, 'The file drawer problem and tolerance for null results', *Psychology Bulletin*, 86(3), 638-641. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.3.638>
- Rowan, J.L., Wu, W. & Crabtree, G.R., 2013, 'From neural development to cognition: Unexpected roles for chromatin', *Nature Reviews Genetics* 14(5), 347-359. <https://doi.org/10.1038/nrg3413>
- Rutter, M., Moffitt, T.E. & Caspi, A., 2006, 'Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects', *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47(3-4), 226-261. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01557.x>
- Ryan, A.K., Goodship, J.A., Wilson, D.I., Philip, N., Levy, A., Seidel, H. et al., 1997, 'Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study', *Journal of Medical Genetics* 34(10), 798-804. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.10.798>
- Salokangas, R.K. & McGlashan, T.H., 2008, 'Early detection and intervention of psychosis. A review', *Nordic Journal of Psychiatry* 62(2), 92. <https://doi.org/10.1080/08039480801984008>
- Sanders, S.J., Murtha, M.T., Gupta, A.R., Murdoch, J.D., Raubeson, M.J. & Willsey, A.J., 2012, 'De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism', *Nature* 485, 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature10945>
- Satz, P. & Green, M.F., 1999, 'Atypical handedness in schizophrenia: Some methodological and theoretical issues', *Schizophrenia Bulletin* 25(1), 63-78. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033367>
- Scambler, P.J., 2000, 'The 22q11 deletion syndromes', *Human Molecular Genetics* 9(16), 2421-2426. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.16.2421>
- Scherr, M., Hamann, M., Schwerthöffer, D., Froböse, T., Vukovich, R., Pitschel-Walz, G. et al., 2012, 'Environmental risk factors and their impact on the age of onset of schizophrenia: Comparing familial to non-familial schizophrenia', *Nordic Journal of Psychiatry* 66(2), 107-114. <https://doi.org/10.3109/08039488.2011.605171>
- Schiffman, J., Pestle, S., Mednick, S., Ekstrom, M., Sorenson, H. & Mednick, S., 2005, 'Childhood laterality and adult schizophrenia spectrum disorders: A prospective investigation', *Schizophrenia Research* 72(2-3), 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.04.003>
- Schiffman, J., Sorensen, H.J., Maeda, J., Mortensen, E.L., Victoroff, J., Hayashi, K. et al., 2009, 'Childhood motor coordination and adult schizophrenia spectrum disorders', *The American Journal of Psychiatry* 166(9), 1041-1047. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08091400>
- Schirmbeck, F., Rausch, F., Englisch, S., Eifler, S., Esslinger, C., Meyer-Lindenberg, A. et al., 2013, 'Stable cognitive deficits in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms: A 12-month longitudinal study', *Schizophrenia Bulletin* 39, 1261-1271. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs123>

- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014, 'Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci', *Nature* 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schneider, L.C. & Struening, E.L., 1983, 'SLOF: A behavioural rating scale for assessing the mentally ill', *Social Work and Abstracts* 19(3), 9-12. <https://doi.org/10.1093/swra/19.3.9>
- Scholtz, M.C., Janse van Rensburg, M., Roos, J.L., Pretorius, H.W., Karayiorgou, M. & Levin, J.B., 2005, 'Early non-psychotic deviant behaviour as endophenotypic marker in bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia', *African Journal of Psychiatry* 8(4), 153-159. <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v8i4.30198>
- Schomerus, G., Kerizin, D., Borsche, J., Matchinger, H. & Angermeyer, M.C., 2007, 'The association of schizophrenia with split personality is not an ubiquitous phenomenon: Results from population studies in Russia and Germany', *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 42(10), 780-786. <https://doi.org/10.1007/s00127-007-0235-7>
- Seedat, F., Roos, J.L., Pretorius, H.W., 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(4), 219-224. <https://doi.org/10.4314/ajpsy.v10i4.30259>
- Sekar, A., Bialas, A.R., De Rivera, H., Davis, A., Hammond, T.R., Kamitaki, N. et al., 2016, 'Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4', *Nature* 530(7589), 177-183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Service, S., DeYoung, J., Karayiorgou, M., Roos, J.L., Pretorius, H., Bedoya, G. et al., 2006, 'Magnitude and distribution of linkage disequilibrium in population isolates and implications for genome-wide association studies', *Nature Genetics* 38(5), 556-560. <https://doi.org/10.1038/ng1770>
- Sevy, S., Robinson, D.G., Napolitano, B., Patel, R.C., Gunduz-Bruce, H., Miller, R. et al., 2010, 'Are cannabis disorders associated with an early age at onset of psychosis? A study in first episode schizophrenia', *Schizophrenia Research* 120(1-3), 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.037>
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M. & McCarley, R.W., 2001, 'A review of MRI findings in schizophrenia', *Schizophrenia Research* 49(1-2), 1-52. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00163-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00163-3)
- Shifman, S. & Darvasi, A., 2001, 'The value of isolated populations', *Nature Genetics* 28(4), 309-310. <https://doi.org/10.1038/91060>
- Shprintzen, R.J., Goldberg, R., Golding-Kushner, K.J. & Marion, R.W., 1992, 'Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome', *American Journal of Medical Genetics* 42(1),141-142. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320420131>
- Sigurdsson, T., Stark, K.L., Karayiorgou, M., Gogos, J.A. & Gordon, J.A., 2010, 'Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia', *Nature* 464(7289), 763-767. <https://doi.org/10.1038/nature08855>

- Singh, T., Kurki, M.I., Curtis, D., Purcell, S.M., Crooks, L., McRae, J. et al., 2016, 'Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders', *Nature Neuroscience* 19(4), 571-577. <https://doi.org/10.1038/nn.4267>
- Slatkin, M., 2004, 'A population-genetic test of founder effects and implications for Ashkenazi Jewish diseases', *American Journal of Medical Genetics* 75(2), 282-293. <https://doi.org/10.1086/423146>
- Smith, L.B., Sapers, B., Reus, V.I. & Freuner, N.B., 1996, 'Attitudes towards bipolar disorder and predictive genetic testing among patients and providers', *Journal of Medical Genetics* 33(7), 544-549. <https://doi.org/10.1136/jmg.33.7.544>
- Smolka, M.N., Schumann, G., Wrase, J., Grüsser, S.M., Flor, H., Mann, K. et al., 2005, 'Catechol-O-Methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex', *The Journal of Neuroscience* 25(4), 836-842. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1792-04.2005>
- Sobin, C., Blundell, M.L., Conry, A., Weiller, F., Gavigan, C., Haiman, C. et al., 2001, 'Early non-psychotic deviant behaviour in schizophrenia: A possible endophenotypic marker for genetic studies', *Psychiatry Research* 101(2), 101-113. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00246-8](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00246-8)
- Sobin, C., Monk, S.H., Kiley-Brabeck, K., Khuri, J. & Karayiorgou, M., 2006, 'Neuromotor deficits in children with the 22q11 deletion syndrome', *Movement Disorders* 21(12), 2082-2089. <https://doi.org/10.1002/mds.21103>
- Sobin, C., Roos, J.L., Pretorius, H.W., Lundy, L.S. & Karayiorgou, M., 2003, 'A comparison study of early non-psychotic deviant behavior in Afrikaner and US patients with schizophrenia or schizoaffective disorder', *Psychiatry Research* 117(2), 113-125. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00321-9](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00321-9)
- Sommer, I., Aleman, A., Ramsey, N., Bouma, A. & Kahn, R., 2001, 'Handedness, language lateralization and anatomical asymmetry in schizophrenia: Meta-analysis', *The British Journal of Psychiatry* 178, 344-351. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.4.344>
- South African Community Epidemiology Network on Drug Use (SACENDU), 2004, 'Monitoring alcohol and drug abuse trends in South Africa', *SACENDU Research Brief* 7(1), Human Sciences Research Council, Pretoria.
- Spitzer, R.L., Endicott, J. & Robins, E., 1978, 'Research diagnostic criteria: Rationale and reliability', *Archives of General Psychiatry* 35(6), 773. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770300115013>
- Stark, K.L., Xu, B., Bagchi, A., Lai, W.S., Liu, H., Hsu, R. et al., 2008, 'Altered brain micro RNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model', *Nature Genetics* 40(6), 751-760. <https://doi.org/10.1038/ng.138>
- Starzer, M.S.K., Nordentoft, M. & Hjorthøj, C., 2018, 'Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis', *American Journal of Psychiatry* 175(4), 343-350. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17020223>

- St Clair, D., 2009, 'Copy number variation and schizophrenia', *Schizophrenia Bulletin* 35(1), 9–12. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn147>
- Stefan, M.D. & Murray, R.M., 1997, 'Schizophrenia: Developmental disturbance of brain and mind?', *Acta Paediatrica* 422(Suppl.), 112–116. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18358.x>
- St-George-Hyslop, P.H., Levesque, G., Levesque, L., Rommens, J., Westaway, D. & Fraser, P.E., 1996, 'Two homologous genes causing early onset familial Alzheimer's disease', paper presented at the Cold Spring Harbour Symposium on Quantitative Biology, Cold Spring Harbor, New York, pp. 559–564.
- Stumpf, M.P.H. & Goldstein, D.B., 2003, 'Demography recombination hot spot intensity, and the block structure of linkage disequilibrium', *Current Biology* 13(1), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01404-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01404-5)
- Südhof, T.C., 2008, 'Neuroligins and neuroligin link synaptic function to cognitive disease', *Nature* 455(7215), 903–911. <https://doi.org/10.1038/nature07456>
- Suid-Afrika, 2002, Nuwe Geestesgesondheidsorg, Wet 17 van 2002, Staatsdrukker, Pretoria.
- Suvisaari, J.M., Haukka, J. & Tanskanen, A., 1998, 'Age at onset and outcome in schizophrenia are related to the degree of familial loading', *The British Journal of Psychiatry* 173, 494–500. <https://doi.org/10.1192/bjp.173.6.494>
- Suwa, H., Matsukushima, E., Ohta, K. & Mori, K., 2004, 'Attention disorder in schizophrenia', *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 58(3), 249–256. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2004.01227.x>
- Swillen, A., Devriendt, K., Leguis, E., Eyskens, B., Dumoulin, M., Gewillig, M. et al., 1997, 'Intelligence and psycho-social adjustment in velocardiofacial syndrome: A study of 37 children and adolescents with VCFS', *Journal of Medical Genetics* 34(6), 453–458. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.6.453>
- Swillen, A. & McDonald-McGinn, D., 2015, 'Developmental trajectories in 22q11.2 deletion', *American Journal of Medical Genetics. Part C: Seminars in Medical Genetics* 169(2), 172–181. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31435>
- Takata, A., Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J.L., Gogos, J.A. & Karayiorgou, M., 2014, 'Loss-of-function variants in schizophrenia risk and SETD1A as a candidate susceptibility gene', *Neuron* 82(4), 773–780. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.043>
- Takizawa, Y., Pulkinen, L., Chao, S.C., Nakajima, H., Nakano, Y., Shimizu, H. et al., 2000, 'Mutation report: Complete paternal uniparental isodisomy of chromosome 1: A novel mechanism for Herlitz junctional epidermolysis bullosa', *Journal of Investigative Dermatology* 115(2), 307–311. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00052.x>
- Tapper, W.J., Maniatis, N., Morton, N.E. & Collins, A., 2003, 'A metric linkage disequilibrium map of a human chromosome', *Annals of Human Genetics* 67(Pt 6), 487–493. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2003.00050.x>
- Teare, M.D., Dunning, A.M., Durocher, F., Rennart, G. & Easton, D.F., 2002, 'Sampling distribution of summary linkage disequilibrium measures', *Annals of Human Genetics* 66(Pt 3), 223–233. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2002.00108.x>

- Tenesa, A., Wright, A.F., Knott, S.A., Carothers, A.D., Hayward, C., Angius, A. et al., 2004, 'Extent of linkage disequilibrium in a Sardinian sub-isolate: Sampling and methodological considerations', *Human Molecular Genetics* 13(1), 25-33. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh001>
- Teperek, M., Simeone, A., Gaggioli, V., Miyamoto, K., Allen, G.E., Erkek, S. et al., 2016, 'Sperm is epigenetically programmed to regulate gene transcription in embryos', *Genome Research* 26, 1034-1046. <https://doi.org/10.1101/gr.201541.115>
- Thomas, D.C., Haile, R.W. & Duggan, D., 2005, 'Recent developments in genomewide association scans: A workshop summary and review', *The American Journal of Human Genetics* 77(3), 337-345. <https://doi.org/10.1086/432962>
- Thompson, C.A., Karelis, J., Middleton, F.A., Gentile, K., Coman, I.L., Radoeva, P.D. et al., 2017, 'Associations between neurodevelopmental genes, neuro anatomy and ultra high risk symptoms of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome', *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics* 174(3B), 295-314. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32515>
- Thompson, R.F. & Langford, G.M., 2002, 'Myosin superfamily evolutionary history', *The Anatomical Record* 268(3), 276-289. <https://doi.org/10.1002/ar.10160>
- Thompson, D.A., McHenry, C.L., Li, Y., Richards, J.E., Othman, M.I., Schwinger, E. et al., 2002, 'Retinal dystrophy due to paternal isodisomy for chromosome 1 or chromosome 2 with homoallelism for mutations in RPE65 or MERJK, respectively', *The American Journal of Human Genetics* 70(1), 224-229. <https://doi.org/10.1086/338455>
- Tibbo, P. & Warneke, L., 1999, 'Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Epidemiologic and biologic overlap', *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 24(1), 15-24.
- Tiedje, K.E., Stevens, K., Barnes, S. & Waever, D.F., 2010, '1b abanine as a small molecule neurotransmitter', *Neurochemistry International* 57, 177-188. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.06.001>
- Torrey, E.F., Bowler, A.E., Taylor, E.H., Gottesman, I.I., 1994, 'Schizophrenia and manic depressive disorder', Basic Books, New York.
- Toomey, R., Schuldberg, D., Corrigan, P. & Green, M.F., 2002, 'Nonverbal social perception and symptomatology in schizophrenia', *Schizophrenia Research* 53(1-2), 83-91. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00177-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00177-3)
- Torrington, M. & Viljoen, D.I., 1991, 'Founder effect in 20 Afrikaner kindreds with pseudoxanthoma elasticum', *South African Medical Journal* 79(1), 7-11.
- Tsiotra, G.D., Flouris, A.D., Koutedakis, Y., Faught, B.E., Nevill, A.M., Lane, A.M. et al., 2006, 'A comparison of developmental coordination disorder prevalence rates in Canadian and Greek children', *The Journal of Adolescent Health* 39(1), 125-127. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2005.07.011>
- Tsoi, D.T., Porwal, M. & Webster, A.C., 2013, 'Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia', *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, CD-Rom 007253, John Wiley & Sons, n.p.,1465-1858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007253.pub3>



- Tsuang, M.T., Stone, W.S. & Faraone, S.V., 2001, 'Genes, environment and schizophrenia', *The British Journal of Psychiatry* 178(Suppl. 40), s18-s24. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.40.s18>
- Tsuchiya, K.J., Takagai, S., Kawai, M., Matsumoto, H., Nakamura, K., Minabe, Y. et al., 2005, 'Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population', *Schizophrenia Research* 76(2-3), 337-342. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.03.004>
- Tuckheimer, E. & Waldron, M., 2000, 'Nonshared environment: A theoretical, methodological and quantitative review', *Psychological Bulletin* 126(1), 78-108. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.1.78>
- Tylec, R.A., Jeleniewicz, W., Mortimer, A., Bednarska-Makaruk, M. & Kucharsha, K., 2017, 'Interaction between Val 158 Met Catechol-O-Methyltransferase polymorphism and social cognitive functioning in schizophrenia: Pilot's Study', *Annals of Human Genetics* 81(6), 267-275. <https://doi.org/10.1111/ahg.12209>
- United States of America, Congress, 2008, 'Genetic Information Non-Discrimination Act of 2008 (Public Law 110-233)', United States of America Congress, Washington, DC.
- Van, L., Boot, E., Bassett, A.S., Van Amelsvoort, T., Daly, E. & Robertson, D., 2017, 'Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophrenia', *Current Opinion in Psychiatry* 30(3), 191-196. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000324>
- Van Aken, K., De Smedt, B., Van Roie, A., Gewillig, M., Devriendt, K., Frys, J.P. et al., 2007, 'Motor development in school-aged children with 22q11 deletion (velocardiofacial/DiGeorge syndrome)', *Developmental Medicine and Child Neurology* 49(3), 210-213. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00210.x>
- Van Aken K., Swillen, A., Beirinckx, M., Janssens, L., Caeyenberghs, K., Smits-Engelsman et al., 2010, 'Prospective control abilities during visuo-manual tracking in children with 22q11.2 Delision syndrome compared to age- and IQ-matched controls', *Research in Developmental Disabilities*, 31:634-641.
- Van Amelsvoort, T., Daly, E., Robertson, D., Suckling, J., Ng, V., Critchley, H. et al., 2001, 'Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome 22q11: Quantitative neuroimaging study of adults with velo-cardio-facial syndrome', *The British Journal of Psychiatry* 178(5), 412-419. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.5.412>
- Van Bon, B.W.M., Mefford, H.C. & De Vries, B.B.A., 2010, *15q13.3 microdeletion gene reviews*, R.A. Pagon, M.P. Adam, T.D. Bird, C.R. Dolan, C.T. Fong & K. Stephens (eds.), University of Washington, Seattle, WA.
- Van der Merwe, N., Karayiorgou, M., Ehlers, R. & Roos, J.L., 2018, 'Carving a more specific sub-type of schizophrenia for genetic studies: Sporadic schizoaffective bipolar subtype', *Schizophrenia Bulletin* 44(Suppl. 1), s399. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby018.976>
- Van Gaalen, M.M., Relo, A.L., Mueller, B.K., Gross, G. & Mezler, M., 2012, 'Nogo-66 receptor deficient mice show slow acquisition of spatial memory task performance', *Neuroscience Letters* 510(1), 58-61. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.004>

- Van Kuilenburg, A.B., Vreken, P., Abeling, N.G.G.M., Bakker, H.D., Meinsman, R. & Van Lenthe, H., 1999, 'Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency', *Human Genetics* 104(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/PL00008711>
- Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R.V., De Graaf, R. & Verdoux, H., 2002, 'Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study', *American Journal of Epidemiology* 156(4), 319-327. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf043>
- Van Os, J., Kenis, G. & Rutten, B.P.F., 2010, 'The environment and schizophrenia', *Nature* 468(7321), 203-212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- Van Os, J. & Marcelis, M., 1998, 'The ecogenetics of schizophrenia: A review', *Schizophrenia Research* 32(2), 127-135. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00049-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00049-8)
- Van Os, J., Van der Steen, Y., Islam, M.A., Gülöksüz, S., Rutten, B.P., Simons, C.J. et al., 2017, 'Evidence that polygenic risk for psychotic disorder is expressed in the domain of neurodevelopment emotion regulation and attribution of salience', *Psychological Medicine* 47(14), 2421-2437. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000915>
- Van Winkel, R., Esquivel, G., Kenis, G., Wichers, M., Collip, D., Peerbooms, O. et al., 2010, 'Review: Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay', *CNS Neuroscience & Therapeutics* 16(e), 185-192. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00155.x>
- Varilo, T., Paunio, T., Parker, A., Perola, M., Meyer, J., Terwilliger, et al., 2003, 'The interval of linkage disequilibrium (LD) detected with micro-satellite and SNP markers in chromosomes of Finish populations of different histories', *Human Molecular Genetics*, 12, 51-59.
- Veen, N.D., Seltan, J.P., Van der Tweel, I., Feller, W.G., Hoek, H.W. & Kahn, R.S., 2004, 'Cannabis use and age of onset of schizophrenia', *The American Journal of Psychiatry* 161(3), 501-506. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.501>
- Veltman, J.A. & Brunner, H.G., 2012, 'De novo mutations in human genetic disease', *Nature Reviews Genetics* 13(8), 565-575. <https://doi.org/10.1038/nrg3241>
- Verdoux, H., Geddes, J.R., Takei, N., Lawrie, S.M., Bobet, P., Eagles, J.M. et al., 1997, 'Obstetric complications and age of onset in schizophrenia: An international collaborative meta analysis of individual patient data', *American Journal of Psychiatry* 154(9), 1220-1227. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.9.1220>
- Vistorte, A.D.R., Ribeiro, W.S., Jean, D., Jorge, M.R., Evans-Lacko, S. & Mari, J.J., 2018, 'Stigmatizing attitudes of primary care professionals towards people with mental disorders: A systematic review', *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 53(4), 317-338. <https://doi.org/10.1177/0091217418778620>
- Waddington, J.L. & Buckley, P.F. (eds.), 1996, *The neurodevelopmental basis of schizophrenia*, Chapman & Hall, London.
- Waite, K. & Eickholt, B.J., 2010, 'The neurodevelopmental implications of P13K signaling', *Current Topics in Microbiology and Immunology* 346, 245-265. [https://doi.org/10.1007/82\\_2010\\_82](https://doi.org/10.1007/82_2010_82)

- Walker, E.F., Lewine, R., 1990, 'The prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies', *American Journal of Psychiatry* 147, 1052-1056.
- Walsh, T., McClellan, J.M., McCarthy, S.E., Addington, A.M., Pierce, S.B., Cooper, G.M. et al., 2008, 'Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia', *Science* 320(5875), 539-543. <https://doi.org/10.1126/science.1155174>
- Walton, E., Hass, J., Liu, J., Roffman, J.L., Bernardoni, F., Roessner, V. et al., 2016, 'Correspondence of DNA methylation between blood and brain tissue and its application to schizophrenia research', *Schizophrenia Bulletin* 42(2), 406-414. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv074>
- Wang, H., Lin, C.-H., Service, S., Chen, Y., Freimer, N., Sabatti, C. et al., 2006, 'Linkage disequilibrium and haplotype homozygosity in population samples genotyped at a higher marker density', *Human Heredity* 62(4), 175-189. <https://doi.org/10.1159/000096599>
- Wang, K., Zhang, H., Ma, D., Bucan, M., Glessner, J.T., Abrahams, B.S. et al., 2009, 'Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders', *Nature* 459(7246), 528-533. <https://doi.org/10.1038/nature07999>
- Weinberger, D.R., 1986, 'The pathogenesis of schizophrenia: A neurodevelopmental theory', in R.A. Nasrallah & D.R. Weinberger (eds.), *The neurology of schizophrenia*, pp. 387-405, Elsevier, Amsterdam.
- Weinberger, D.R., 1987, 'Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia', *Archives of General Psychiatry* 44(7), 660-669. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Weinberger, D.R., 2017, 'Future of days past: Neurodevelopment and schizophrenia', *Schizophrenia Bulletin* 43(6), 1164-1168. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx118>
- Weinberger, D.R., 2019, 'Thinking about schizophrenia in an era of genomic medicine', *The American Journal of Psychiatry* 176(1), 12-20. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18111275>
- Weinberger, D.R., Egan, M.F., Bertolino, A., Callicot, J.H., Mattay, V.S., Lipska, B.A., et al., 2001, 'Neurobiology of schizophrenia and the role of atypical antipsychotics. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia', *Biological Psychiatry*, 50, 825-844.
- Weinberger, R., Yi, J., Calkins, M., Guri, Y., McDonald-McGinn, D.M., Emanuel, B. et al., 2016, 'Neurocognitive profile in psychotic versus nonpsychotic individuals with 22q11.2 deletion syndrome', *European Neuropsychopharmacology* 26(10), 1610-1618. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.003>
- Weiser, M., Reichenberg, A., Werbeloff, N., Kleinhaus, K., Liebin, G., Shmushkevitch, M. et al., 2008, 'Advanced paternal age at birth is associated with poorer social functioning in adolescent males shedding light on a core symptom of schizophrenia and autism', *Schizophrenia Bulletin* 34(6), 1042-1046. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn109>
- Wiehahn, G.J., Bosch, G.P., Du Preez, R.R., Pretorius, H.W., Karayiorgou, M. & Roos, J.L., 2004, 'Assessment of the frequency of the 22q11 deletion in Afrikaner schizophrenia patients', *American Journal of Medical Genetics*.

- Part B: *Neuropsychiatric Genetics* 129B(1), 20-22. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20168>
- Wiersma, D., Wanderling, J., Dragomirecka, E., Ganev, K., Harrison, G., An der Heiden, W. et al., 2000. 'Social disability in schizophrenia: Its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres', *Psychological Medicine* 30(5), 1155-1167. <https://doi.org/10.1017/S0033291799002627>
- Wijsman, E.M. & Amos, C.I., 1997, 'Genetic analysis of simulated oligogenic traits in nuclear and extended pedigrees: Summary of GAW 10 contributions', *Genetic Epidemiology* 14(6), 719-735. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2272\(1997\)14:6%3C719::AID-GEPI28%3E3.O.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2272(1997)14:6%3C719::AID-GEPI28%3E3.O.CO;2-S)
- Wijsman, E.M., Rosenthal, E.A., Hall, D., Blundell, M.L., Sobin, C., Heath, S.C. et al., 2003, 'Genome-wide scan in a large complex pedigree with predominantly male schizophrenics from the Island of Kosrae: Evidence for linkage to chromosome 2q', *Molecular Psychiatry* 8(7), 695-705. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001356>
- Willemsen, M.H., Valles, A., Kirkels, LAMH., Mastebroek, M., Loohuis, N.O. & Kos, A., 2011, 'Chromosome 1p22.3 microdeletions comprising DPYD and miR 137 are associated with intellectual disability', *Journal of Medical Genetics* 48, 810-818. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100294>
- Willemsen, M.H., Vulto-van Silfhout, A.T., Nillesen, W.M., Wissink-Lindhout, W.M., Van Bokhoven, H., Philip, N. et al., 2011, 'Update on the Kleefstra syndrome', *Molecular Syndromology* 2(3-5), 202-212.
- Wright, A.S., Carothers, A.D. & Piratsu, M., 1999, 'Population choice in mapping genes for complex disease', *Nature Genetics* 23(4), 397-404. <https://doi.org/10.1038/70501>
- Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J.L., Boone, B., Woodrock, S., Sun, Y. et al., 2012, 'De novo gene mutations highlight pattern of genetic and neural complexity in schizophrenia', *Nature Genetics* 44(12), 1365-1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>
- Xu, B., Roos, J.L., Dexheimer, P., Boone, B., Plummer, B., Levy, S. et al., 2011, 'Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia', *Nature Genetics* 43(9), 864-868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>
- Xu, B., Roos, J.L., Levy, S., Van Rensburg, E.J., Gogos, J.A. & Karayiorgou, M., 2008, 'Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia', *Nature Genetics* 40(7), 880-885. <https://doi.org/10.1038/ng.162>
- Xu, B., Woodroffe, A., Rodriguez-Murillo, L., Roos, J.L., Van Rensburg, E.J., Abecasis, G.R. et al., 2009, 'Elucidating the genetic architecture of familial schizophrenia using rare copy number variant and linkage scans', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(39), 16746-16751. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908584106>
- Yang, J., Lee, S.H., Goddard, M.E. & Visscher, P.M., 2011, 'GCTA: A tool for genome-wide complex trait analysis', *American Journal of Human Genetics* 88(1), 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.011>

- Yang, L.H., Kleinham, A., Link, B.G., Phelan, J.C., Lee, S. & Good, B., 2007, 'Culture and stigma: Adding moral experience to stigma theory', *Social Science & Medicine* 64(7), 1524-1535. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2006.11.013>
- Yaryura-Tobias, J.A., Campisi, T.A., McKay, D. & Neziroglu, F.A., 1995, 'Schizophrenia and obsessive compulsive disorder: Shared aspects of pathology', *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 3(3), 143-148.
- Yokoyama, K., Tezuka, T., Kotari, M., Nakazawa, T., Hoshina, N., Shimoda, Y. et al., 2011, 'NYAP: A phosphoprotein family that links P13K to WAVE1 signalling in neurons', *The EMBO Journal* 30, 4739-4754. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.348>
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I. et al., 2004, 'A longitudinal study of premorbid IQ scores and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression and other nonaffective psychoses', *Archives of General Psychiatry* 61(4), 354-360. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.4.354>
- Zatorre, R.J., Fields, R.D. & Johansen-Berg, H., 2012, 'Plasticity in gray and white: Neuroimaging changes in brain structure during learning', *Nature Neuroscience* 15(4), 528-536.
- Zavattari, P., Deidda, E., Whalen, M., Lampis, R., Mulargia, A., Loddo, M. et al., 2000, 'Major factors influencing linkage disequilibrium by analysis of different chromosome regions in distinct populations: Demography, chromosome recombination frequency and selection', *Human Molecular Genetics* 9(20), 2947-2957. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.20.2947>
- Zeltser, L.M. & Leibel, R.L., 2011, 'Roles of the placenta in fetal brain development', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(38), 15667-15668. <https://doi.org/10.1038/nn.3045>
- Zheutlin, A.B. & Ross, D.A., 2018, 'Polygenic risk scores: What are they good for?', *Biological Psychiatry* 83(11), e51-e53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.007>
- Zwicker, J.G., Missiuna, C., Harris, S.R. & Boyd, L.A., 2012, 'Developmental coordination disorder: A review and update', *European Journal of Paediatric Neurology* 16(6), 573-581. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.05.005>

# Indeks

## #

22q11.2-mikroweglating, 2-4, 8, 10, 12,  
14-15, 17-18, 20-21, 27-28

## A

aandaggebrek-  
    hiperaktiwiteitsteurnis, 50, 168  
aandaginkorting, 120-121, 123, 136  
aandagtoespising, 127  
aanvangsouderdom, 17, 26, 39, 42-43,  
    76, 78, 124, 127, 131-132, 134-135  
abnormale sosiale reaksies, 120  
afgeplatte affek, 32  
Afrikanerpopulasie, 33-34, 55, 66, 71-  
    73, 103, 105-106, 109, 118, 127, 182  
Aggressie, 50, 120-121, 136  
akademiese inkorting, 120  
aksionale padvinding, 57  
algemene angssteurnis, 4  
algemene siekte en/of algemene  
    alleel, 3  
algemene siekte en/of raar alleel, 3  
allele, 3, 23, 54-55, 69, 73, 103-104,  
    113, 152-153, 163, 166, 187  
alleliese homogeniteit, 33  
alleliese variasie, 28-29  
alogika, 32  
Alzheimer se siekte, 58, 123, 134, 163  
Amerikaanse, 31-34, 99, 114, 157  
aminozuurmutasies, 94  
aminozuurplaasvervangers, 26  
aminozuurweglating, 93  
amygdala volumes, 5  
analitiese pyplyn, 96  
angs, 5-6, 13, 37, 120-121, 133, 176  
anhidrose, 56  
antidepressantmedikasie, 67  
antipsigotika, 39-40, 52  
apoptose, 23  
Asjkenasiese Jode, 108, 116

Asore, 108, 110, 117  
assosiasieskanderings, 55  
assosiasiestudies, 62, 91, 108-110, 112,  
    152, 185

## B

behandelingsweerstandige, 134-135  
bewusmakingpoging, 12  
bipolêre steurnis, 44, 52, 59, 68, 81,  
    87-88, 114, 128-130, 144, 153, 155,  
    165-167, 175  
borskanker, 117, 134, 163  
bottelnekke, 104, 116  
breinasimmetrie, 44, 49, 58  
breinbeeldvorming-abnormaliteit, 21  
breingeenuitdrukking, 156  
breingenoom, 7  
breinhemisfeerasimmetrie, 44  
breinlobvolumes, 28  
breinontwikkeling, 4, 7-8, 17, 58,  
    68, 70  
breinstruktuurfunksie, 59  
breinuitdrukking-verspreiding, 57

## C

CANX, 97  
chromatien-hermodellering, 98  
chromatiesse reguleerders, 61  
chromosomale variasie, 88  
chromosoom 131, 88  
CIT, 99  
Costa Rica, 109-111, 114, 116  
CTNNA2, 58

## D

Dagdromery, 15, 127, 167  
dendritesse uitstulpings, 21  
depressiewe simptome, 33  
DGCR2-geen, 95  
DGCR8, 16, 22, 24, 28

Diagnostiese Onderhoud  
vir Genetiese Studies  
(DOGS), 32, 120  
diagnostiese sindroom, 8  
diskriminasie, 147, 157-159  
disleksie, 44-45, 49, 57, 59-60  
dismorfiese kenmerke, 17-18  
disomie, 53  
dorsolaterale prefrontale korteks, 97  
Downsindroom, 9, 154  
DPID, 99  
DSM, 33-37, 81, 83, 124, 128,  
136, 175, 182  
dubbele aortaboog, 9

**E**

Edinburgh Handedness Inventory, 47  
EHI, 47  
EHMT1-geen, 65  
Eksoom, 93, 96, 186  
Eksoomkartering, 93  
eksoomreeksbepaling, 96  
ekstrasellulêre matriks, 97  
elektro-konvulsiewe behandeling, 147  
emosionele gesigprosessering, 23  
emosionele uitdrukking, 19  
endofenotipiese merker, 120, 128-129,  
144  
enkelnukleotiedvariante, 142  
ENP-risiko, 166  
ENV, 61-63, 93-99, 142-144, 171-173,  
187  
epidermolise bullosa, 56  
epigenetiese bewyse, 7  
epigenetiese merkers, 7, 138  
epilepsie, 65, 67, 187  
etiese aspekte, 160  
eugenetiese beweging, 157  
eutanasiëprogramme, 157

**F**

familiegeskiedenis van skisofrenie, 32,  
43, 125, 127, 178, 180  
familieraadgewing, 159  
famieliebome, 113, 166  
famielie studies, 148, 151, 169  
famielietrio's, 93, 96  
FAN1-geen, 67

fenotipe, 4, 11-12, 28-29, 50, 67-68, 128,  
139, 149, 169, 171-172, 179-182  
fenotipiese variasie, 1, 4, 17  
fetale lewe, 7  
filtrum, 14  
Finland, 109-110, 115-116  
fosfoproteïene, 70  
frontale korteks, 24

**G**

GABA-ergiese sein, 64  
Gametogenese, 177  
gedagteprosesversteuring, 14, 33, 38,  
125, 127  
gedisorganiseerde gedrag, 32  
gedrag, 14-15, 17-19, 28, 32, 35, 37, 42,  
44, 51, 56, 58, 74, 85-86, 119-130,  
132-136, 138-140, 142-144, 167,  
172-173, 181-183  
geenkonversie, 26  
geen-omgewing-interaksie, 164  
geenuitdrukking, 7-8, 58, 138, 156  
geenuitdrukkingsprofielstudies, 68  
Geestesgesondheidsorgwet, 159  
geheue, 15, 17, 20-21, 23, 25, 86  
gehoorhallusinasies, 14, 32, 51, 125,  
127, 168, 183  
geïsoleerde populasie, 72, 103, 106-  
107, 115-116, 118  
geloofspraktyke, 105  
gemeenskaplike voorouer, 104  
gemoedsimptome, 33, 36, 81-82, 175  
genealogiese geskiedenis, 55  
Genealogiese identiteitsnommer, 72  
genealogiese navorsing, 71, 106  
genealogiese verwantskap, 72  
Gene-Environment Interactions in  
Schizophrenia, 84, 199  
genetiese homogene groep, 124  
genetiese argitektuur, 3, 61-62, 87-88,  
91-92, 142, 146, 162, 184  
genetiese determinisme, 146  
genetiese inligting, 72, 157-158, 160,  
162, 164-165, 185  
genetiese merkers, 103, 180  
genetiese ooroptimisme, 146  
genetiese raadgewers, 151, 160  
genetiese risikobepaling, 8

genetiese vatbaarheidsfaktore, 46  
 genetiese vooroordele, 7  
 genetikavorsing, 157, 166  
 genomiese medisyne, 184  
 genomiese risiko, 187-188  
 genoom-mikroskyfskandeerder, 92  
 genoomvolgorde, 156  
 genoomwye assosiasiestudies, 62,  
 108-109, 112, 152, 185  
 Genotipe-  
     fenotipekorrelasiestudies, 171  
 gesigdigsmorfologie, 4  
 geslagsdistribusie, 32  
 gevorderde vaderlike ouderdom, 137  
 glukosidiese fosfatidielinositol- (GPI-)  
     gekoppelde proteïene, 24  
 glutamaat, 22-23  
 GNBTL, 28  
 grenslyn-persoonlikheidstrekke, 168  
 GVO, 137-139, 144, 177, 179  
 GWAS, 62, 67, 70, 152-153, 159, 166,  
 185-187

## H

Hadamar- psigiatryese fasiliteit, 157  
 handvaardigheid, 58  
 haplotipe, 45, 56-57, 73, 104, 113,  
 126-127  
 harde verhemelte, 14  
 hartafwyking, 13  
 hartseer, 13, 120-121, 125-127, 167  
 helikse, 14  
 hemisigoties, 95  
 herhalingsrisiko, 145, 148-151  
 heterogenisiteit, 54, 66, 92-93, 100,  
 128, 137, 152  
 heuristiese navorsingsmodel, 8  
 hipernasale spraak, 9  
 hipochondriase, 37  
 hipokalsemie, 9  
 hipoksies iskemiese skade, 85  
 hipoparatirose, 9  
 hipospadie, 9  
 hipotetiese gevallestudie, 160  
 hipotonie, 10, 65  
 hippokampus, 20, 24, 97  
 histoonmetieltransferase, 62, 65  
 histoonmodifikasie, 58, 64

histoonproteïene, 156  
 histoonsterte, 63  
 hoërisikogedrag, 119  
 hominiedevolusie, 60  
 homogene, 12, 124-125, 127,  
 180-182, 184  
 homosigoties, 56

## I

IK, 5, 10, 15, 129  
 immunitetselle, 153  
 immuungebrek, 10  
 in vitro-modelle, 156  
 ingetroude huwelike, 72  
 inprentingseffekte, 56  
 inteling, 111-113  
 intellektuele inkorting, 4, 9, 51, 61,  
 64-65, 67, 90, 99, 125, 155, 161,  
 163, 186-187  
 interaksies van sel tot sel, 98  
 intermediêre fenotipe, 28, 139, 179  
 interpersoonlike probleme, 14, 142  
 intrasellulêre seinprosesse, 98

## K

Kabuki-sindroom, 64  
 kandelaarselle, 21  
 kandidaatgene, 2, 16, 22, 28-29, 45,  
 49, 53-54, 56, 58, 60, 62, 64,  
 66, 68, 70, 158  
 Kannabismisbruik, 76, 79, 82-83, 130-  
 131, 168  
 kardinale simptome, 31-32  
 kariomegaliese interstisiële nefritis,  
 68  
 karteringspoging, 57  
 karteringstelle, 111  
 kernvervoer, 98  
 kiemsellyn-mutasies, 92  
 kifose, 9-10  
 kinderaanvangskisofrenie, 25, 49, 130,  
 136, 144  
 kinderjare, 10, 17-18, 21, 35, 41, 49,  
 65, 84-85, 119-122, 128-129,  
 140, 143, 181  
 Kleefstra-sindroom, 64-65  
 klompvoete, 9, 161  
 KMT2D, 64



KNV, 2, 61-63, 65-69, 87-90, 95-96, 99-100, 142-143, 154-156, 163-167, 171-173, 177, 186  
 KO, 22, 76, 81, 87, 90, 92, 103-118, 153  
 kognisie, 15-16, 23, 28, 58, 140-141  
 kommunikasie, 6, 145, 147  
 Kompliment-4, 153  
 komplimentkaskade, 153  
 kompulsie, 39  
 KOMT, 16, 22-23, 28  
 koördinasie, 10-11, 135  
 kopienommervariant, xxvii  
 Koppelingonewewigtigheid, 22  
 koppelingsanalises, 55, 69, 174  
 koppelingseine, 69  
 koppelingskanderings, 54, 59, 88  
 koppelingstudies, 45, 54, 106  
 kortikale laagvorming, 98  
 kortikale verdunning, 153  
 kraniostenose, 18, 161  
 kruisdiagnostiese ondersoeke, 85  
 KTD6A, 64  
 Kuusamo, 109-111, 115-116  
 kwesbaarheidsmodel, 82

**L**

LAMA2, 98-99  
 lateralisasievoorkeur, 48  
 lateraliteitkwosient, 47  
 liggaamsdismorfiese steurnis, 37  
 linkshandigheid, 45-46, 48, 59  
 lokusheterogenisiteit, 54  
 LRHTM1, 45-46, 53, 57-60

**M**

major depressiewe steurnis, 37, 67, 75-76, 161, 168  
 MDI, 52  
 mediese studente, 46, 48  
 mendeliese steurnis, 164  
 miëliengemedieerde aksionale groei, 24  
 miëlienontwikkeling, 29  
 miëliniasie, 24  
 mikro-RNA-teikens, 98  
 mikro-RNS-disregulasie, 101  
 mikro-RNS-kontrole, 101

mikrosatellietkaart, 57  
 mikroweglatings, 1-2, 4, 6, 8, 10, 12, 14-16, 18, 20, 22, 24-26, 28  
 MiRNA-prosessering, 24  
 MIS, 135  
 motoriese fenotipe, 11  
 motoriese koördinasie, 11  
 MTOR, 97  
 multidimensionele inkortingsteurnis, 135  
 mutasies, 2-3, 22, 26, 61-64, 67-68, 88, 91-95, 97-101, 130, 137-139, 142-143, 154, 158, 161, 163, 171-174, 177-179  
 mutasieseleksie, 100  
 mutasieteikens, 97  
 MYO16-geen, 174

**N**

naamgewingsstelsel, 73  
 Navorsingdiagnostiese Kriteria, 175  
 NDK, 175  
 negatiewe simptome, 35, 38, 44, 85, 183  
 netwerkbasisbenaderings, 101  
 neurale kompleksiteit, 96  
 neurale netwerke, 96, 100-101  
 neurale substrate, 96  
 neuro-ontwikkelingshipotese, 5-7  
 neuro-ontwikkelingsimpak, 97  
 neuro-ontwikkelingsteurnis, 10, 142-143  
 neuro-oordragstof, 23  
 neurokognitiewe vermoëns, 15  
 neuronale aanhegtingsmolekule, 70  
 neuronale bindingsmolekule, 174  
 neuronale differensiasie, 58  
 neuronale groei, 24  
 neuronale integriteit, 29  
 neuronale konektiwiteit, 98  
 neuronale migrasie, 70  
 neuronale plastisiteit, 24  
 neurosenders, 100  
 neuspunt, 18  
 Newfoundland, ix, 109-110, 118, 193  
 nikotienafhanklikheid, 43, 130-131, 176  
 NOGO-66-reseptor (NgR), 24

NRXN1, 70  
Nuoro, 109, 117

**O**

observasionele deursnee-ontwerp, 181  
obsessief-kompulsiewe  
  steurnis, 20, 34, 76  
obsessionele gedagtes, 14, 37  
obstetriese komplikasies, 8,  
  85-86, 134  
oligodendrogliale funksie, 27  
omgewingsensitiwiteit, 7  
ontwikkelingsabnormaliteite, 4, 58,  
  64, 119, 169  
ontwikkelingsgene, 5, 28, 56, 93  
ontwikkelingskomponente, 7  
ontwikkelingskontinuiteit, 85  
ontwikkelingskoördinasiesteurnis,  
  10-11  
ontwikkelingsprogressiewe  
  subtipe, 123  
ontwikkelingsregulerende gene, 100  
ontwikkelingsteurnis, 10, 35, 142-143  
ooglede, 18  
oorerflike spierdistrofie, 99  
ortodontiese probleme, 13  
ouderdomsverwante mutasies, 178  
ouer vaders, 97, 136-137, 140, 178-179  
outismespektrumsteurnis, 4, 11, 35,  
  49, 52, 61, 65-67, 70, 98-99,  
  137, 155, 165-167

**P**

p1K4CA, 28  
P13K-sein, 70  
parafillie, 37  
patologiese lagsindroom, 17-19, 22  
pectus excavatum, 14  
piramidale selle, 21  
plasentale katabolisasie, 8  
plasentale patologie, 8  
pleiotropie, 44, 67  
polidaktilie, 9  
Poligeniese Risikotelling, 187  
polimorfisme, 16, 24, 26, 112  
polipeptied, 94  
polisubstansmisbruik, 43-44, 168

populasiebottelnek, 111, 115  
populasiegeskiedenis, 111, 114  
populasiegroei, 105, 112, 115  
populasiegrootte, 107, 111, 114  
populasies, 25, 31-32, 38, 54-55, 59,  
  103-104, 106-112, 114-118, 125,  
  127, 181

Portugese setlaars, 117  
postnatale lewe, 7  
postnatale uitdrukkingsydigheid, 98  
prefrontale korteks, 21, 23-25, 27,  
  68, 97  
prenatale sifting, 164  
presisiegeneeskunde, 8  
PRODH, 16, 22-23, 25, 28  
prodromale simptome, 5, 14  
prolien, 22-23  
proteïen-proteïeninteraksies, 57  
proteïene, 26, 94, 98, 100  
proteïenkoderingsgene, 61  
proteïenstruktuurfunksie, 94  
proteïenuitdrukking, 186  
proteïenuitdrukking  
  of -sekwensie, 186  
proteïenvertakkings, 93  
Protokadherien X, 60  
Protokadherien Y, 60  
pseudogeen, 26  
Psigiatriese Genomiese  
  Konsortium, 159  
psigo-analities georiënteerde  
  terapie, 6  
psigologiese outopsieverslag, 176  
psigotiese gedagtes, 168  
punt-plaasvervangings, 61

**R**

raar variante., 186  
regskantige aortaboog, 9  
reproduktiewe agterstand, 178  
retinale distrofie, 56  
risikoprofiële, 169-170  
RTN4R-polimorfisme, 26

**S**

Sardinië, 109-110, 117  
sekwensiebepaling, 66

sekwensietegnieke, 65  
 selaanhegtingsproteïene, 97  
 seleksie, 85, 112-113, 138  
 selfdoodpogings, 33, 176, 184  
 sensories motoriese, 26  
 serebrale grysstofvolumes, 5  
 serebrale lateraliteit, 44  
 serebraledominansie-geen, 60  
 serebro-ponto-serebellêre pad, 19  
 serotonien, 20  
 SETD1A-geen, 61  
 siftingskriteria, 9  
 Simons Simplex Collection, 98  
 sinapse, 24, 153  
 sinaptogenese, 98  
 sitogeniese abnormaliteite, 92  
 Skaal vir Vlak van funksionering, 143  
 skisoaffektiewe steurnis, 2, 77, 128  
 skisofrenie-risikogene, 97  
 skisofrenogeniese moeder, 6  
 skoliose, 9-10  
 skooljare, 120  
 SMAP2, 99  
 sosiale inkorting, 4, 19, 85, 123, 126  
 sosiale kognisie, 15-16, 23, 28, 140-141  
 Spaanse setlaars, 114  
 spermatogeniese stamselle, 138  
 spontane puntmutasies, 93-94, 177  
 sporadiese skisofrenie, 88, 91-92, 94,  
 96, 98, 100  
 spraakprobleme, 119  
 STAG1, 99  
 stambome, 55, 71, 103, 113  
 stamboominligting, 71  
 stamboomkaart, 72  
 stigmatisering, 157, 159, 165-166  
 stigtersgrootte, 118  
 stigterspopulasie, 1, 31, 54-55, 104,  
 107, 111, 181  
 stigtervoorouer, 72, 113  
 stresvatbaarheidsmodel, 83  
 substans-geïnduseerde psigose, 44  
 substansmisbruik, 32, 74, 76, 78-79,  
 83, 156, 175, 181, 184  
 Suid-Afrika, 33-34, 36, 43, 50, 55, 109,  
 124, 132, 151, 158-160, 172, 182  
 Suidwes-Nederland, 109, 116  
 swangerskapsbeplanning, 164

## T

taalinkorting, 59, 135  
 taallateralisasie, 44  
 taalverskille, 105  
 temporale girus, 5  
 Teorie van Verstand, 16  
 terapeutiese intervensie, 8  
 tersiêre opleiding, 14, 32  
 tetrahidrokannabinol, 83  
 tetralogie van Falot, 9  
 The International HapMap  
 Consortium, 112  
 timien, 99  
 tipiese 22q11.2-  
 mikroweglatingspasiënt, 12  
 TOP3B, 99  
 Tourette se sindroom, 114, 117  
 transkripsiebeheer, 98  
 trigotilomanie, 37  
 TRRAP, 98-99  
 tubulêre neus, 18  
 tweerigtingassosiasie, 3

## U

umbilikale breuk, 13  
 urasien, 99  
 urogenitale probleme, 13

## V

vaderlik verworwe faktore, 138  
 vaderlike ouderdomverwante  
 skisofrenie, 137  
 VANG, 42-43, 51-52, 75-80, 85, 100,  
 120-133, 135-136, 139, 142-144,  
 167-169, 182  
 variasie, 1, 4, 11, 17, 26, 28-29, 33, 42,  
 47, 84, 88, 94, 99, 108, 111-113,  
 126, 132, 180  
 vatbaarheidsallele, 57  
 vatbaarheidslokusse, 54  
 veelvuldig aangetaste  
 families, 74, 81, 86  
 velofaringeale inkompetensie, 9  
 velokardiofasiale sindroom, 12, 155  
 ventrikulêre septumdefek, 9  
 verstandelike verwerkings, 15-16  
 verwarrende dubbelbinding, 6

visuomotoriese vaardighede, 10  
 volgendegenerasie-reeksbepalings, 93  
 voorbreinstrukture, 58  
 voortplantingsgeskiktheid, 61  
 vroeë afwykende gedrag, 15, 17-18,  
 119-121, 125-126, 130, 182-183  
 vroeë ontwikkelingsveranderinge, 7

**W**

witstofmikrostruktuur, 29  
 witstofontwikkeling, 29  
 witstofsiekte van die brein, 161

**Z**

ZDHHC8, 16, 22, 24, 28



The author, Louw Roos, is a professor in Psychiatry with more than 30 years of experience in the field and a veteran researcher. He is considered an expert in the field of genetics in schizophrenia and has done extensive research on the topic. As a collective, this book provides an impressive summary of the evolution in the knowledge of genetics and schizophrenia and the contributions made by the author in the Afrikaner schizophrenia study, which are significant. The increasing body of literature on the genetic underpinnings of schizophrenia have contributed a great deal to the destigmatisation of the disorder and its establishment as neurodevelopmental disorder with a biological origin. The book incorporates 20 years of research done by Louw Roos on the genetics of schizophrenia in an Afrikaner founder population. It is primarily based on a long-term collaborative research project between Columbia University in New York and the Department of Psychiatry at the University of Pretoria. The book broadens the etiological conceptualisation of schizophrenia and enhances the understanding of the etiopathogenesis of the condition.

**Dr Ulla Botha, Department of Psychiatry, Faculty of Health Sciences,  
Stellenbosch University, Cape Town, South Africa**

Louw Roos se boek is 'n monumentale akademiese publikasie in Afrikaans. Hy beskryf die kompleksiteit en heterogeniteit van skisofrenie en die komplekse multifaktoriale oorerwing. Nie alleen van toepassing by die Afrikaner-stigterpopulasie in Suid Afrika, maar wêreldwyd. Die boek verwys na resente wetenskaplike bevindings met beklemtoning van gedeelde simptome, aangetaste gene en moontlik gedeelde risikofaktore by skisofrenie, bipolêre steurnis en outismespektrumsteurnis. Die boek dra by tot die destigmatisering van pasiënte met psigiatriese siekte.

**Dr Izak Gelderblom, Yulius, Dordrecht, Netherlands**

This book represents a synthesis of the insights gleaned from scientific studies on the genetic underpinnings of schizophrenia in the Afrikaner population. The Afrikaner population's genealogical history offers unique opportunities to characterise the role of inheritance in the pathophysiology of schizophrenia. Understanding this complex and serious chronic illness is critical for the development of new and more effective treatment and preventative approaches. It is commendable that this work is written in Afrikaans, as this pays respect to the Afrikaans participants, their families and their physicians who made this research possible.

**Prof. Dr Dana Niehaus, Department of Psychiatry, Faculty of Health Sciences,  
Stellenbosch University, Cape Town, South Africa**



Open access at  
<https://doi.org/10.4102/aosis.2019.BK135>



ISBN: 978-1-928523-19-2