

## Schizofrenia: genetica, prevenzione e riabilitazione

*Schizophrenia: genetics, prevention and rehabilitation*

### Summary

#### Objective

Schizophrenia is a severe mental disorder that compromises psychic activity, emotions, self-perception and social interactions and causes social impairment and disability. The lifetime prevalence of schizophrenia is approximately 1% in the general population and increases 5-10-fold in relatives of schizophrenic patients; the highest rate is reported in children of two schizophrenics, 50% of whom develop schizophrenia, and decreases in more distant relatives. Concordance rates for schizophrenia are 4-fold higher in monozygotic twin pairs (50-60%) than in dizygotic ones (10-15%), which reflects the proportion of shared genes in the two twin groups. Susceptibility genes for schizophrenia have been found on chromosomes 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 20, and 22. Neurocognitive functions such as attention and working memory are impaired in patients with schizophrenia and their relatives. Cognitive deficits are endophenotypes that confer susceptibility to schizophrenia and influence its outcome. Rehabilitation therapy reduces cognitive impairment and improves the outcome of schizophrenia. Environmental factors are also associated with the onset of schizophrenia, such as obstetric complications which lead to perinatal hypoxia, viral infections (CMV; influenza virus), use of cannabis and psychostimulants, and stressful life-events. Environmental factors contribute to the development of schizophrenia in individuals at increased genetic risk. This paper reviews schizophrenia endophenotypes

and related genes to analyze the role of genetics in psychiatric rehabilitation; in addition, it discusses some genes that control sensitivity to environmental risk factors in individuals who develop schizophrenia, in order to develop new models for prevention.

#### Methods

PubMed and PsychInfo databases were searched for English language articles using as keywords schizophrenia, gene, endophenotype, environment, cannabis, viral infection, stressful life-event, prevention, rehabilitation. Included were papers published until January 2008.

#### Results

Neurocognitive endophenotypes have been linked to a variety of genes conferring susceptibility to schizophrenia (Table I). The most consistent finding is the involvement of Val158Met polymorphism within the COMT gene (COMT Val158Met): high activity Val-allele, that is at risk for schizophrenia, modulates working memory and prefrontal cortex function in both patients with schizophrenia and healthy individuals. The same polymorphism affects cognitive response to antipsychotic medications as well as cognitive improvement during rehabilitation therapy. Cognitive endophenotypes have also been associated with genes encoding neuroregulin, BDNF, DISC1 and dysbindin.

COMT Val158Met Val-allele was found to modulate the onset of psychotic manifestations in response to stress and increased risk for psychosis related to cannabis use; neurodevelopmental genes AKT1 (serine-threonine

P. Olgiati, C. Lorenzi<sup>1</sup>,  
E. Marino<sup>1</sup>, A. Pirovano<sup>1</sup>,  
D. De Ronchi, A. Serretti

Istituto di Psichiatria, Università di Bologna; <sup>1</sup>Dipartimento di Psichiatria, Università "Vita-Salute", Istituto Scientifico "San Raffaele", Milano

#### Key words

Schizophrenia • Genetics • Riabilitazione • Endophenotypes

#### Corrispondenza

Alessandro Serretti, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna, v.le Carlo Pepoli 5, 40123 Bologna, Italia • Tel. +39 051 6584233 • Fax +39 051 521030 • E-mail: alessandro.serretti@unibo.it

*kinase), BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), DTNBP1 (dysbindin) and GRM3 (metabotropic glutamate receptor 3) were associated with the development of schizophrenia in adulthood after exposure to perinatal obstetric complications.*

### **Conclusions**

*Schizophrenia is a gene-environment multifactorial disease. Environmental factors contribute to the onset of the*

*disorder in individuals with pathogenic gene variants; a few susceptibility genes are associated with cognitive endophenotypes of schizophrenia, that not only predispose to onset of symptoms, but also influence long-term outcome and functioning level; cognitive response to antipsychotic drugs and rehabilitation therapy is under genetic control. These findings could assign a future role to genetics in prevention and rehabilitation of schizophrenic disorders.*

## **Introduzione**

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico frequente – circa l'1% della popolazione ne è affetto – e particolarmente grave che compromette seriamente l'attività psichica, la sfera emotiva, le interazioni sociali e la percezione di sé. Secondo l'attuale definizione diagnostica (DSM IV-TR), la malattia deve manifestarsi per più di 6 mesi attraverso caratteristici sintomi positivi e negativi.

Tra i primi vengono annoverati: allucinazioni, soprattutto uditive (le tipiche *voci* che dialogano tra di loro o commentano le azioni del paziente hanno un alto valore diagnostico), deliri di tipo persecutorio, megalomane o bizzarro, disturbi formali del pensiero, che alterano la successione logica delle idee, e comportamento disorganizzato o catatonico. I sintomi negativi comprendono invece: appiattimento affettivo, perdita di iniziativa ed interessi e impoverimento del linguaggio. La schizofrenia ha generalmente un esordio precoce; il primo episodio si manifesta di solito tra i 16 ed i 30 anni (negli uomini più precocemente che nelle donne) in soggetti che non necessariamente hanno avuto difficoltà o problemi psicologici nell'infanzia o nell'adolescenza, né alcun ritardo mentale. L'esordio può essere graduale o repentino e, frequentemente, coincide con un periodo di stress, anche se non grave. Recenti studi hanno dimostrato che più l'esordio è precoce, più è grave la malattia nelle generazioni successive (fenomeno dell'*anticipazione*)<sup>1</sup>. Altre ricerche hanno evidenziato, nei soggetti schizofrenici, una duratura diminuzione della fertilità sia maschile che femminile, pur persistendo differenze tra le varie etnie<sup>2</sup>. La schizofrenia è una malattia che perdura per buona parte della vita, anche se l'assunzione di farmaci ne permette, oggi, un discreto controllo. Diagnosi tempestiva ed immediato accesso alle

cure migliorano sensibilmente la prognosi della malattia, ma sono circostanze molto rare perché è difficile individuare i sintomi prodromici che sono piuttosto aspecifici. Il ragazzo si isola progressivamente non solo dai familiari ma anche dal gruppo dei coetanei, il rendimento scolastico cala inespugnabilmente, difficoltà di concentrazione, ansia generalizzata e disturbi del sonno precedono la comparsa di percezioni anomale e comportamenti insoliti che rappresentano i primi concreti segnali d'allarme. Nel complesso queste manifestazioni sono simili a quelle di una grave crisi adolescenziale e ciò spiega il ritardo con cui la maggior parte degli esordi schizofrenici giunge all'osservazione dello psichiatra.

La componente genetica sembra rivestire un ruolo essenziale nell'etiologia della schizofrenia. Il rischio di sviluppare la malattia nei familiari dei pazienti schizofrenici è 5-10 volte superiore alla popolazione generale e si riduce progressivamente col diminuire del grado di parentela<sup>3</sup>. Gli studi gemellari hanno evidenziato tassi di concordanza molto maggiori tra i gemelli monozigoti (MZ) (50-60%) rispetto ai dizigoti (DZ) (10-15%), in accordo con la proporzione di geni in comune<sup>4,5</sup>. L'ereditabilità della schizofrenia, approssimativamente stimata all'80%, tende a diminuire con l'utilizzo di criteri diagnostici più restrittivi e nell'analisi di specifici sottotipi, pur rimanendo significativa in tutti gli studi<sup>6</sup>.

Insorgenza e decorso della schizofrenia sono influenzati da fattori ambientali che interagiscono con la componente genetica<sup>7</sup>. Il significato di queste interazioni è fondamentale per lo sviluppo della psicosi. Uno studio finlandese ha analizzato la prevalenza di disturbi psicotici (schizofrenia; disturbo schizofreniforme; disturbo schizoaffettivo) in due gruppi di soggetti adottati i cui genitori bio-

logici erano pazienti schizofrenici o individui sani. Il primo gruppo aveva ovviamente una maggiore predisposizione genetica che solo nelle famiglie adottive in cui la comunicazione tra i membri era fortemente disturbata si trasformava in una reale predominanza di malattia<sup>8</sup>. Questi dati confermano che i fattori genetici da soli non sono in grado di determinare l'insorgenza della schizofrenia ma necessitano del contributo determinante dei fattori ambientali. Ciò apre interessanti scenari per la prevenzione della psicosi in cui la costruzione di modelli integrativi gene-ambiente sembra focalizzare un obiettivo di assoluta centralità.

Geni e ambiente trovano una naturale convergenza nel concetto di *endofenotipo*. Derivato dall'entomologia, nella ricerca genetica questo termine ha assunto il significato di "carattere" intermedio tra il gene e il fenotipo finale, rappresentato dai sintomi della malattia<sup>9</sup>. In pratica gli endofenotipi sono "tratti" misurabili con test neuropsicologici o tecniche neurofisiologiche, presenti nei pazienti affetti da un disturbo psichiatrico e nei loro familiari, che costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo della malattia. Molti endofenotipi hanno anche effetti patoplastici ed influenzano il decorso della patologia psichiatrica e l'esito<sup>10</sup>, caratteristiche che li qualificano come obiettivi strategici dell'intervento farmacologico e della riabilitazione<sup>11</sup>.

Analizzando le più recenti acquisizioni della letteratura, questo articolo intende proporre alcuni modelli di interazione tra fattori genetici, ambientali ed endofenotipi per valorizzare l'applicazione della genetica nei settori emergenti della prevenzione della schizofrenia e della riabilitazione.

## Basi genetiche della schizofrenia

In anni recenti lo studio della genetica psichiatrica ha conosciuto un enorme progresso grazie al contributo della biologia molecolare<sup>12</sup>. Queste metodologie si basano sul concetto di "marcatori nel DNA". Essi sono rappresentati da polimorfismi, cioè da sequenze di DNA presenti in forme differenti (alleli) la cui frequenza nella popolazione generale è superiore all'1% e che seguono un modello di trasmissione semplice<sup>13</sup>. I marcatori possiedono due vantaggi: una vasta distribuzione sull'intero genoma ed un elevato grado di variabilità. Essendo infatti distribuiti a piccoli intervalli più o meno regolari consentono, nel corso delle analisi di *linkage*, di localizzare in maniera precisa i geni

responsabili della malattia in qualsiasi posizione lungo tutto il genoma.

D'altra parte la loro grande variabilità fa sì che, in diversi membri della stessa famiglia, siano presenti varianti diverse dello stesso marcatore. Si conoscono vari tipi di marcatori sul DNA: gli RFLP (*Restriction Fragment Length Polimorphisms*), i minisatelliti detti anche VNTR (*Variable Number of Tandem Repeat*), gli STR (*Short Tandem Repeat*), gli SNPs (*Single Nucleotide Polimorphisms*), ovvero mutazioni puntiformi<sup>14</sup>. Rispetto ad altri polimorfismi, gli SNPs sono i più abbondanti nel genoma umano (circa 7 milioni), facilmente genotipizzabili e mostrano una minore tendenza a subire mutazioni, offrendo globalmente una maggiore affidabilità per gli studi genetici<sup>15-17</sup>.

## Analisi di linkage

Le analisi di *linkage* si prefiggono di identificare una regione cromosomica che contiene un gene di suscettibilità per la patologia in studio. Questo approccio richiede il reclutamento di famiglie plurigenerazionali formate da un elevato numero di individui e nelle quali vi sia un'elevata densità di malattia. Se questi requisiti sono disponibili, attraverso le analisi di *linkage* è possibile testare la co-segregazione di un marcatore ed un fenotipo di malattia all'interno di un pedigree, al fine di verificare se il marcatore genetico ed un gene che predispongono alla malattia siano fisicamente "linkati", cioè in stretta vicinanza tra loro. Le basi formali delle tecniche di indagine del *linkage* si fondano sulla proprietà che i cromosomi omologhi hanno, durante la meiosi, di "scambiarsi" porzioni specifiche di DNA (*crossing-over*): questo fenomeno consente un continuo rimescolamento del materiale genetico. Le informazioni sul *linkage* si possono ottenere, talvolta, direttamente dagli alberi genealogici, ma nella maggior parte dei casi però questo non è possibile, pertanto si utilizza il *LOD score*, un test statistico che misura la verosimiglianza della concatenazione tra due loci:

$$\text{LOD score} = \text{Log}_{10} \frac{\text{Prob. che i loci siano associati (frazione di ricombinazione} = \theta)}{\text{Prob. che non siano associati (frazione di ricombinazione} = 0,5)}$$

Per un carattere mendeliano un *LOD score* maggiore di + 3 viene considerato una prova a favore

del *linkage*, con una probabilità di errore del 5%; un LOD score  $< -2$  è viceversa considerato prova di indipendenza, mentre valori compresi tra  $-2$  e  $+3$  non consentono di accettare o rigettare l'ipotesi di *linkage*.

Gli studi di *linkage* hanno individuato alcuni cromosomi probabilmente coinvolti nell'insorgenza della schizofrenia: cromosomi 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 20, 22<sup>18-22</sup>. Inoltre, recentemente, Park et al., hanno confermato che, sia il disturbo bipolare, che la schizofrenia sembrano coinvolgere regioni cromosomiche comuni (1q, 2p, 10p, 13q, 18p, 22q), ipotizzando l'esistenza di cosiddetti loci "psicotici" di suscettibilità<sup>23</sup>. Tuttavia i risultati ottenuti mediante analisi di *linkage* rimangono ancora molto contraddittori<sup>24</sup>.

### Analisi di associazione (caso/controllo)

Gli studi di associazione presentano minori difficoltà rispetto all'analisi di *linkage*, perché non sono necessarie famiglie con più affetti o particolari strutture famigliari e non sono meno sensibili ad errori di tipo diagnostico e parametrico; essi sono, pertanto, fondamentali nell'analisi dei disturbi psichiatrici, quali la schizofrenia, dove il meccanismo di trasmissione è ignoto ed è problematica l'identificazione di un fenotipo omogeneo. Questo tipo di approccio è stato inizialmente sviluppato per studiare specifici geni ritenuti potenzialmente coinvolti nell'eziologia di una malattia. Questi geni sono stati definiti "geni candidati". Per eseguire uno studio di associazione relativamente alle varianti geniche di un marcatore ed una determinata patologia, è necessario collezionare campioni di DNA provenienti da un gruppo di pazienti affetti e da un gruppo di controlli sani (studio caso/controllo). Per misurare la forza di un'associazione si utilizza il Rischio Relativo Approssimato (*Odds ratio*), che descrive l'aumentato rischio per un individuo di manifestare la malattia, qualora possieda l'allele che si suppone essere associato con la patologia. Quindi, nel caso in cui una variante allelica sia più frequentemente presente nei pazienti piuttosto che nei controlli, è possibile ipotizzare che l'allele in questione sia coinvolto nell'eziologia della malattia. Negli studi di associazione è particolarmente importante la scelta dei geni marcatori: ottimali sono quelli che presentano un significato funzionale nello sviluppo della patologia<sup>25</sup>. Gli studi di associazione nella schizofrenia si sono rivolti soprattutto ai principali sistemi di trasmissione degli im-

pulsi nervosi, evidenziando possibili associazioni tra geni che codificano per alcuni recettori, enzimi biosintetici, trasportatori dei neurotrasmettitori<sup>26</sup>. Recentemente altri geni candidati coinvolti nella plasticità sinaptica e nelle funzioni neurotrofiche hanno mostrato un significativo livello di associazione con la schizofrenia<sup>22</sup> (Tab. I).

Attraverso la rielaborazione dei dati ottenuti dagli studi di *linkage* e associazione è stato ipotizzato un modello di trasmissione multifattoriale della patologia schizofrenica cui concorrono numerosi geni di suscettibilità<sup>27 28</sup>. Per quanto riguarda il ruolo dei singoli geni, i risultati positivi dei primi studi sono spesso non replicati negli studi successivi che, in molti casi, sono completamente divergenti; una possibile giustificazione potrebbe essere l'alto grado di variabilità di espressione della malattia<sup>22</sup>. Nonostante queste limitazioni, alcuni geni sembrano essere sicuramente implicati nella patogenesi della schizofrenia non solo dalle ricerche genetiche formali ma anche dallo studio dei fattori ambientali, della neuropsicologia e della neurofisiologia.

### Geni e ed endofenotipi

Secondo la definizione proposta da Gottesman<sup>29</sup>, un endofenotipo deve:

1. essere associato alla malattia nella popolazione generale;
2. essere ereditabile;
3. essere primariamente stato-indipendente;
4. co-segregare con la malattia all'interno delle famiglie esaminate;
5. essere più frequente tra i familiari non affetti dei pazienti che nella popolazione generale;
6. essere maggiormente associato alla malattia in questione che a qualsiasi altra patologia.

Nello studio della schizofrenia sono stati identificati diversi endofenotipi mediante l'utilizzo di test neuro-cognitivi e di metodi neuro-fisiologici e di diagnostica per immagini.

### Deficit neuro-cognitivi

Nei soggetti che si ammalano di schizofrenia e nei loro familiari sono di comune riscontro alterazioni delle funzioni esecutive, della memoria di lavoro, dell'attenzione, della fluenza verbale e delle abilità visuo-spaziali<sup>30 31</sup>. Questi deficit cognitivi sono presenti nei soggetti non schizofrenici con storie familiari di psicosi e tratti schizotipici

TABELLA I. Possibili geni candidati per la schizofrenia: evidenze recenti. <i>Putative candidate genes for schizophrenia: recent evidence.</i>				
Gene marker	Funzione ipotetica	Studi a favore	Studi contro	Sintesi degli studi
NRG1 Neuroregulina 1 Locus: 8p21-p12 Polimorfismi 8NRG241930 8NRG243177 8NRG221132 8NRG221533 Vari aplotipi	Le NRG sono proteine segnale cellula-cellula e ligandi per il recettore della tirosina chinasi della famiglia erbB. Le NRG giocano un ruolo essenziale nello sviluppo di SNC, cuore e ghiandola mammaria e sono coinvolte nella patogenesi della schizofrenia e del tumore al seno	(Falls, 2003) <sup>43</sup> (Harrison and Owen, 2003) <sup>182</sup> (Stefansson et al., 2003) <sup>187</sup> (Stefansson et al., 2002) <sup>188</sup> (Yang et al., 2003) <sup>191</sup> (Petryshen et al., 2005) <sup>192</sup> (Liu et al., 2005) <sup>193</sup> (Kim et al., 2006) <sup>194</sup>	(Li et al., 2004) <sup>183</sup> (Hong et al., 2004) <sup>184</sup> (Thiselton et al., 2004) <sup>185</sup> (Hall et al., 2004) <sup>186</sup> (Ingason et al., 2006) <sup>189</sup> (Walss-Bass et al., 2006) <sup>190</sup>	NRG1 può essere un gene di suscettibilità per la schizofrenia ma non in tutti i pazienti
G72/G30 Locus: 13q33.2 Molti polimorfismi e aplotipi	La G72 interagisce con la D-aminoacido ossidasi (DAO) ed agisce come regolatore della D-serina, un agonista del sito di binding della glicina del recettore N-metil-D-aspartato glutammato (trasmissione glutamatergica)	(McGuffin et al., 2003) <sup>195</sup> (Hattori et al., 2003) <sup>197</sup> (Williams, 2003) <sup>199</sup> (Chumakov et al., 2002) <sup>200</sup> (Wang et al., 2004) <sup>201</sup> (Korostishevsky et al., 2004) <sup>202</sup> (Ma et al., 2006) <sup>203</sup> (Yue et al., 2006) <sup>204</sup> (Shinkai et al., 2007) <sup>205</sup>	(Hall et al., 2004) <sup>186</sup> (Liu et al., 2006) <sup>196</sup> (Shin et al., 2007) <sup>198</sup>	L'implicazione di questo gene nella patogenesi della schizofrenia è stata ampiamente dimostrata, pur essendo noti alcuni studi negativi
DISC1 <i>Disrupted in schizophrenia</i> 1 Locus: 1q41.42	L'espressione di questo gene è altamente localizzata: maggiore nell'ippocampo nel giro dentato e nel setto laterale, minore nella corteccia cerebrale, nell'amigdala, nell'ipotalamo paraventricolare, nel cervelloletto, nei nuclei interpeduncolari e nei nuclei subtalami. Data l'implicazione di molte di queste regioni nella patogenesi della schizofrenia, si è ipotizzata una possibile relazione tra questo gene e la patologia stessa	(Austin et al., 2003) <sup>206</sup> (Ozeki et al., 2003) <sup>208</sup> (Ma et al., 2002) <sup>210</sup> (Ekelund et al., 2001) <sup>211</sup> (Blackwood et al., 2001) <sup>213</sup> (Kato, 2001) <sup>214</sup> (Millar et al., 2001) <sup>215</sup> (Millar et al., 2000) <sup>216</sup> (Millar et al., 2000) <sup>217</sup> (Hodgkinson et al., 2004) <sup>218</sup> (Zhang et al., 2006) <sup>219</sup> (Chen et al., 2007) <sup>220</sup> (Liu et al., 2006) <sup>58</sup>	(Devon et al., 2001) <sup>207</sup> (Kockelkorn et al., 2004) <sup>209</sup> (Zhang et al., 2005) <sup>212</sup>	L'implicazione di questo gene nella patogenesi della schizofrenia è stata ampiamente dimostrata

(continua)

(Tabella 1 segue)

Gene marker	Funzione ipotetica	Studi a favore	Studi contro	Sintesi degli studi
BDNF <i>Brain-derived neurotrophic factor</i> Locus: chr. 11 Polimorfismi C270T Val66Met	I BDNF appartengono alla famiglia dei fattori di crescita neuronale, giocano un ruolo importante nella loro sopravvivenza e nello sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC)	(Qian et al., 2007) <sup>221</sup> (Numata et al., 2006) <sup>222</sup> (Rosa et al., 2006) <sup>225</sup> (Neves-Pereira et al., 2005) <sup>226</sup> (Hong et al., 2003) <sup>228</sup> (Iritani et al., 2003) <sup>229</sup> (Nawa et al., 2003) <sup>231</sup> (Seidman and Wencel, 2003) <sup>233</sup> (Molnar et al., 2003) <sup>235</sup> (Szekeres et al., 2003) <sup>237</sup>	(Shimizu et al., 2003) <sup>223</sup> (Skibinska et al., 2004) <sup>224</sup> (Galdneri et al., 2005) <sup>227</sup> (Szczepankiewicz et al., 2005) <sup>230</sup> (Chen et al., 2006) <sup>232</sup> (Tochigi et al., 2006) <sup>234</sup> (Naee et al., 2007) <sup>236</sup>	I numerosi studi sul gene BDNF hanno prodotto risultati contraddittori, più spesso positivi nei gruppi caucasici e con il polimorf. C270T
DTNBP1 Disbidina Locus: 6p22.3	Si ritiene che questo gene possa essere coinvolto nella modulazione degli impulsi nervosi e nella plasticità	(Duan et al., 2007a) <sup>238</sup> (Vilella et al., 2007) <sup>240</sup> (Tochigi et al., 2006) <sup>242</sup> (Fanous et al., 2005) <sup>243</sup> (Bray et al., 2005) <sup>64</sup> (McGuffin et al., 2003) <sup>245</sup> (Harrison and Owen, 2003) <sup>182</sup> (Schwab et al., 2003) <sup>246</sup> (Van Den Bogaert et al., 2003) <sup>247</sup>	(Mutsuddi et al., 2006) <sup>239</sup> (Morris et al., 2003) <sup>241</sup> (Straub et al., 2002) <sup>244</sup>	Il gene DTNBP1 sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo della schizofrenia condizionando l'espressione dei sintomi negativi
NOTCH4 Locus: chr. 6	Codifica per una proteina omologa a notch4 della <i>Drosophila</i> , nella quale induce una cascata di segnali necessari per la determinazione del destino cellulare	(Luo et al., 2004) <sup>248</sup> (Anttila et al., 2003) <sup>250</sup> (Tazi-Ahni et al., 2003) <sup>252</sup> (Skol et al., 2003) <sup>254</sup> (Wassink et al., 2003) <sup>256</sup> (McGinnis et al., 2001) <sup>258</sup> (Wei and Hemmings, 2000) <sup>259</sup>	(Tochigi et al., 2004) <sup>249</sup> (Shibata et al., 2006) <sup>251</sup> (Takahashi et al., 2003) <sup>253</sup> (Carmine et al., 2003) <sup>255</sup> (Swift-Scanlan et al., 2002) <sup>257</sup> (Fan et al., 2002) <sup>259</sup> (Sklar et al., 2001) <sup>260</sup> (Ujike et al., 2001) <sup>261</sup>	L'effetto del gene NOTCH4 è debole, correlato ad un esordio precoce della schizofrenia e ai sintomi negativi
GRM3 Recettore metabotropo del glutammato 3 Locus 7q21.1-21.2	Numerosi studi suggeriscono che una ridotta trasmissione glutammatergica in sede prefrontale sia correlata allo sviluppo di psicosi. Le ultime ricerche dimostrano il coinvolgimento non solo dei recettori NMDA, ma anche dei recettori metabotropi del glutammato. Essi comprendono il gruppo 1 (tipi 1 e 5) che regola l'attività dei recettori NMDA, e il gruppo 2 (tipi 2 e 3) che influenza il rilascio del neurotrasmettitore. Numerosi agenti che regolano l'attività dei recettori NMDA e metabotropi sono in fase di sperimentazione come farmaci per il trattamento della schizofrenia	(Fujii et al., 2003) <sup>262</sup> (Egan et al., 2004) <sup>71</sup> (Chen et al., 2005) <sup>264</sup> (Bishop et al., 2007) <sup>266</sup>	(Norton et al., 2005) <sup>263</sup> (Tochigi et al., 2006) <sup>265</sup> (Albalushi et al., 2007) <sup>267</sup> (Schwab et al., 2008) <sup>268</sup>	

(continua)

(Tabella I segue)

Gene marker	Funzione ipotetica	Studi a favore	Studi contro	Sintesi degli studi
Relina	La relina è un'importante proteina che opera nella costruzione e nella proliferazione delle cellule nervose del SNC. È secreta dai neuroni GABAergici durante lo sviluppo neuronale	(Sugaya, 2003) <sup>269</sup> (Scherk et al., 2003) <sup>271</sup> (Eastwood et al., 2003) <sup>273</sup> (Chen et al., 2002) <sup>274</sup> (Costa et al., 2002) <sup>275</sup> (Fatemi et al., 2001) <sup>276</sup> (Costa et al., 2001) <sup>277</sup> (Fatemi et al., 2000) <sup>278</sup> (Guidotti et al., 2000) <sup>279</sup> (Guidotti et al., 2000) <sup>280</sup> (Rodriguez et al., 2000) <sup>281</sup>	(Akahane et al., 2002) <sup>270</sup> (Knable et al., 2001) <sup>272</sup>	Il gene della relina si trova in una grande isola CpG, implicata nella metilizzazione e che si estende a monte del promotore e attraverso il primo esone. La sua down-regolazione rilevata nei soggetti schizofrenici potrebbe essere conseguenza di un'inappropriata metilizzazione e quindi possibile causa della patologia stessa
COMT Catecol-O- metiltransferasi  Locus: 22q11	Le COMT intervengono nel metabolismo delle catecoline. Le COMT intervengono nelle maggiori vie di neurotrasmissione che usano come neurotrasmettitori la dopamina, epinefrina e norepinefrina	(Goldberg et al., 2003) <sup>282</sup> (Gallinat et al., 2003) <sup>85</sup> (Bray et al., 2003) <sup>284</sup> (Matsumoto et al., 2003) <sup>286</sup> (Illi et al., 2003) <sup>288</sup> (Hariri and Weinberger, 2003) <sup>290</sup> (Seidman and Wencil, 2003) <sup>233</sup> (Callicott et al., 2003) <sup>293</sup> (Akil et al., 2003) <sup>294</sup> (Glatt et al., 2003) <sup>38</sup> (Owen et al., 2003) <sup>295</sup> (Tsai et al., 2003) <sup>296</sup> (Semwal et al., 2002) <sup>297</sup> (Shifman et al., 2002) <sup>298</sup> (Schumacher et al., 2002) <sup>299</sup> (Avramopoulos et al., 2002) <sup>95</sup> (Norton et al., 2002) <sup>300</sup> (Huber et al., 2002) <sup>301</sup> (Prasad et al., 2002) <sup>26</sup>	(Herken et al., 2003) <sup>283</sup> (McGuffin et al., 2003) <sup>245</sup> (Zhang et al., 2003) <sup>285</sup> (Rybakowski et al., 2002) <sup>287</sup> (Bilder et al., 2002) <sup>289</sup> (Park et al., 2002) <sup>291</sup> (Weinberger et al., 2001) <sup>292</sup>	L'associazione delle COMT con la schizofrenia è stata dimostrata da tempo e recentemente confermata da gruppi di ricerca indipendenti. Le disfunzioni delle COMT sembrano essere implicate nella schizofrenia. Recenti studi in toto hanno evidenziato una relazione delle COMT con le PRODH ( <i>Proline dehydrogenase</i> ): in soggetti con deficit di PRODH si riscontra un aumento delle COMT

(continua)

(Tabella 1 segue)

Gene marker	Funzione ipotetica	Studi a favore	Studi contro	Sintesi degli studi
RGS4 <i>Regulator of G protein signaling 4</i> Locus: 1q21	Le G-protein hanno un pattern d'espressione nel cervello degli adulti. Molte di queste proteine funzionano da attivatori della GTPasi	(Morris et al., 2003) <sup>241</sup> (Harrison and Owen, 2003) <sup>182</sup> (Chowdari et al., 2002) <sup>302</sup> (Mirmics et al., 2001) <sup>303</sup>		Gli studi condotti non sempre confermano la relazione tra questo gene e la schizofrenia
PRODH <i>Proline dehydrogenase</i> Locus: 22q11	È un enzima mitocondriale implicato nel primo step di conversione della prolina in acido glutammico	(Fan et al., 2003) <sup>304</sup> (Lee et al., 2003) <sup>305</sup> (Jacquet et al., 2002) <sup>306</sup> (Williams et al., 2003) <sup>307</sup>		Gli studi sono sostanzialmente favorevoli nell'implicazione di questo gene nella patogenesi della schizofrenia
CHRNA7 <i>Alpha-7 nicotinic receptor</i> Locus: 15q14	Il coinvolgimento dei recettori nicotinici è stato postulato partendo dall'osservazione che la maggior parte dei pazienti schizofrenici fuma. Si ritiene che questi recettori regolino il filtro sensoriale	(De Luca et al., 2004) <sup>308</sup> (Freedman et al., 2001) <sup>309</sup> (Xu et al., 2001) <sup>310</sup> (Riley et al., 2000) <sup>312</sup> (Leonard, 1998 #6133) (Freedman et al., 1994) <sup>313</sup> (Iwata et al., 2007) <sup>314</sup> (Fan et al., 2006) <sup>315</sup> (Neves-Pereira et al., 1998) <sup>316</sup>		Sono prevalenti gli studi positivi anche se alcuni studi recenti, condotti su popolazioni asiatiche, hanno dato esiti negativi

di personalità<sup>32</sup>, che costituiscono il gruppo a più elevato rischio di morbilità (*ultra-high risk*) tra gli individui geneticamente predisposti a sviluppare la schizofrenia<sup>33</sup>. La gravità dei disturbi aumenta progressivamente dalla fase pre-morbosa alla fase prodromica al primo episodio di psicosi.

Nell'ultimo decennio l'avanzamento della ricerca psichiatrica ha permesso di scoprire i legami tra queste disfunzioni cognitive ed alcuni dei più noti geni di suscettibilità della patologia schizofrenica.

### COMT

L'enzima Catecol-O-metil-transferasi, essendo implicato nella degradazione delle amine biogene, potrebbe rivestire un ruolo di primo piano nella patogenesi delle psicosi. Il gene COMT è stato localizzato sul cromosoma 22<sup>34</sup>, all'interno di una regione associata alla schizofrenia<sup>35,36</sup>. Lachman et al. hanno descritto un polimorfismo di questo gene, una sostituzione di valina (VAL) con metionina (MET) nella posizione 108 (COMT solubile)/158 (COMT trans-membrana) della catena aminoacidica, che influenza sensibilmente l'attività dell'enzima: i soggetti portatori della variante MET sono 3-4 volte meno efficienti nel degradare la dopamina<sup>37</sup>. Numerosi studi hanno indagato il gene COMT quale fattore di suscettibilità per la schizofrenia, rivelando una maggiore frequenza del genotipo VAL/VAL nei pazienti rispetto ai controlli. Questa associazione è chiaramente documentata nelle popolazioni caucasiche ma appare incerta in quelle asiatiche<sup>38</sup>. In un studio pilota che ha confrontato 175 pazienti schizofrenici, 219 fratelli non affetti di pazienti schizofrenici e 55 controlli sani le varianti COMT risultarono associate alle risposte ottenute al *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) – che valuta le funzioni esecutive – e all'attività della corteccia prefrontale determinata mediante *Functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI). I soggetti che esprimevano l'allele MET mostravano migliori performance cognitive e una più efficiente attivazione della corteccia prefrontale durante l'esecuzione di test che esploravano la memoria di lavoro. Al contrario l'allele VAL, che induceva uno stato ipodopaminergico aumentando l'eliminazione del neurotrasmettitore, si correlava a peggiori risposte al WCST ed era più frequentemente trasmesso ai pazienti schizofrenici<sup>39</sup>. Questi risultati sono stati confermati da numerosi altri studi<sup>40-42</sup> e attualmente l'associazione tra le varianti val-158met del gene COMT e deficit delle funzioni



esecutive e della memoria di lavoro rappresenta il modello gene-endofenotipo più solido nella ricerca biologica della schizofrenia.

### NRG1

Le neuroreguline (NRG) sono proteine coinvolte nella segnalazione cellulare di varie popolazioni di neuroni che fungono da ligandi per i recettori delle tirosin-chinasi erbB<sup>43</sup> e modulano l'attività dei recettori glutamatergici NMDA<sup>44</sup>. Attraverso queste azioni biologiche le NRG svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo del sistema nervoso e sono implicate nella patogenesi della schizofrenia<sup>45</sup>. Negli studi animali, topi geneticamente modificati per esprimere una sola copia di NRG1 o del suo recettore ErbB4 manifestano comportamenti simili ai modelli di psicosi<sup>46</sup>. Nell'uomo il gene NRG1 evidenzia un *linkage* con la schizofrenia (Tab. I) e una modesta influenza su attenzione e memoria di lavoro<sup>47</sup>.

### BDNF

Le neurotrofine sono fattori indispensabile per la crescita e sopravvivenza delle cellule nervose. Nel cervello dei pazienti schizofrenici, soprattutto nell'ippocampo e corteccia prefrontale, i livelli di questi fattori sono alterati quale espressione di danno neurologico. In particolare è stato osservato un incremento del BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) nell'ippocampo e nella corteccia cingolata anteriore<sup>48</sup> che si contrappone alla riduzione nella corteccia prefrontale<sup>49</sup>. Negli animali da esperimento queste alterazioni possono essere in parte annullate dal trattamento con antipsicotici<sup>50 51</sup>. Vari polimorfismi del gene BDNF sono risultati associati alla schizofrenia (Tab. I). Il polimorfismo BDNFval66met è stato associato alle fasi iniziali dell'elaborazione delle informazioni da parte della corteccia prefrontale<sup>52</sup>, alla memoria verbale e alle abilità visuo-spaziali<sup>53</sup>.

### DISC1

*Disrupted-In-Schizophrenia-1* è una proteina ubiquitaria – è presente nei centrosomi, nei mitocondri, nei microtubuli, nelle frazioni di citoscheletro con segmenti di actina e a livello nucleare – che partecipa alle vie di segnalazione intracellulare centrosoma-dineina e dell'AMP ciclico<sup>54</sup>. DISC1 è espresso nel SNC di differenti specie animali durante la fase di sviluppo, con livelli più elevati nelle aree encefaliche che appaiono disfunzionali

nella patologia schizofrenica: corteccia prefrontale, ippocampo e talamo<sup>55</sup>. Durante lo sviluppo cerebrale DISC1 regola la migrazione neuronale, l'accrescimento e l'estensione dei neuriti<sup>56</sup>; nel cervello adulto modula invece la neurogenesi e la plasticità neuronale<sup>57</sup>.

Il gene DISC1-cromosoma 1q42 è noto come marcatore della schizofrenia (Tab. I). Le varianti alleliche di DISC1 hanno mostrato un solido legame con i deficit dell'attenzione<sup>58</sup> e della memoria<sup>59</sup> comunemente osservati nelle famiglie degli schizofrenici.

### DTNBP1

La disbindina-1 (*Dystrobrevin-binding Protein-1*: DTNBP1) è una proteina espressa nei muscoli e nel SNC. A livello neuronale la disbindina è localizzata negli assoni, in corrispondenza dei terminali sinaptici delle fibre glutamatergiche che afferiscono al cervelletto e all'ippocampo<sup>60</sup>. Anche se molti aspetti della sua funzione rimangono oscuri, questa proteina sembra preservare la vitalità delle cellule nervose interagendo con il complesso delle distrofine e con altre proteine pro-neurogenetiche<sup>61</sup>. Nei pazienti schizofrenici è stata documentata un'importante riduzione della disbindina nei neuroni glutamatergici dell'ippocampo e della corteccia dentata<sup>62</sup>, determinata da polimorfismi nella regione promoter del gene DTNBP1<sup>63</sup>. Questo gene è ampiamente correlato alla patologia schizofrenica, come rivelano numerosi studi di *linkage* e di associazione (Tab. I); aplotipi del locus DTNBP1 mediano il rischio di schizofrenia diminuendo l'espressione della disbindina<sup>64</sup>. Memoria di lavoro spaziale<sup>65</sup> ed elaborazione precoce degli stimoli visivi<sup>66</sup> sono i bersagli di DNTBP1 nella patologia schizofrenica. La variabilità genetica in DNTBP1 influenza le abilità cognitive generali<sup>67</sup>.

### GRM3

Il sistema glutamatergico è chiaramente coinvolto nell'etiopatogenesi della schizofrenia, come dimostra il fatto che l'assunzione di fenciclidina (PCP), una droga che agisce da antagonista dei recettori NMDA, causa sintomi psicotici nei soggetti sani e favorisce le ricadute nei pazienti schizofrenici<sup>68</sup>. Negli animali da esperimento gli effetti della PCP possono essere soppressi da agenti che stimolano l'attività dei recettori metabotropi per il glutammato cui GMR3 appartiene<sup>69</sup>. Queste os-

servazioni hanno suggerito l'impiego di agonisti dei recettori metabotropi come farmaci antipsicotici; alcune di queste molecole sono attualmente in fase II di sperimentazione<sup>70</sup>. Il gene GRM3, localizzato sul cromosoma 7, è un fattore di suscettibilità per la patologia schizofrenica (Tab. I). Esso è funzionalmente attivo poiché modula il rilascio di glutammato nella corteccia prefrontale e il funzionamento cognitivo dei pazienti psicotici<sup>71</sup>.

### **Alterazioni dei potenziali evocati**

Le variazioni delle onde elettroencefalografiche in risposta agli stimoli ambientali (*Event-Related Potential*: ERP) comprendono due distinte componenti: P50, che riflette un'inibizione della risposta intrinseca agli stimoli di fondo (filtro sensoriale) e si correla con l'attenzione<sup>72</sup>, e P300, che riflette l'amplificazione selettiva degli stimoli rilevanti e si correla con la memoria e fluidità verbale<sup>73 74</sup>. Entrambe le componenti sono risultate alterate nei pazienti schizofrenici e nei loro familiari<sup>75 76</sup> e sembrano rispondere positivamente al trattamento con antipsicotici atipici<sup>77 78</sup>. Recentemente sono stati identificati alcuni geni associati a questi endofenotipi neurofisiologici.

#### **P50**

Partendo dall'osservazione che la nicotina contenuta nelle sigarette è in grado di normalizzare i potenziali P50 nei pazienti schizofrenici e nei familiari<sup>79 80</sup>, è stato suggerito un coinvolgimento diretto dei recettori nicotinici e dei loro geni nella regolazione del filtro sensoriale. Quest'ipotesi è confermata da recenti studi che mostrano un collegamento tra il gene per il recettore nicotinico alfa-7 (CHRNA7), stabilmente associato alla schizofrenia (Tab. I) e l'endofenotipo P50<sup>81-83</sup>. Anche il gene COMT potrebbe avere un ruolo nei deficit del filtro sensoriale espresso dai potenziali P50<sup>82</sup>.

#### **P300**

Varianti dei geni COMT<sup>85 86</sup> e DISC1<sup>87 88</sup> hanno mostrato una significativa correlazione con i potenziali P300.

### **Schizotassia e schizotipia**

Nel 1962 Meehl propose una teoria generale del processo evolutivo della schizofrenia<sup>89</sup> che rappresenta tuttora un paradigma molto utile per la ricerca psicogenetica. Una vulnerabilità genetica-

mente determinata (schizotassia) poteva evolvere, per interazione di differenti fattori ambientali, in tratti di personalità peculiari (schizotipia) o nella psicosi schizofrenica conclamata. Mentre la schizotassia è rimasta per lungo tempo un costrutto esclusivamente teorico – solo recentemente è stata proposta una collocazione unitaria per i deficit neuropsicologici e i sintomi negativi presenti nei familiari dei pazienti schizofrenici<sup>90</sup> – la schizotipia ha solide basi empiriche e può essere misurata con numerosi strumenti psicometrici<sup>91 92</sup>. Nella personalità schizotipica sono state individuate tre distinte dimensioni che comprendono alterazioni percettive e cognitive (sintomi positivi), deficit relazionali (sintomi negativi) e disorganizzazione<sup>93 94</sup>. Il ruolo della schizotipia quale endofenotipo nello studio delle psicosi è confermato dall'associazione delle dimensioni schizotipiche con le varianti del gene COMT<sup>95 96</sup> e, in maniera meno consistente, con altri geni di suscettibilità della schizofrenia quali DTNBP1<sup>97</sup> e BDNF<sup>98</sup>.

### **Geni e fattori ambientali**

Il ruolo dei fattori ambientali nello sviluppo della schizofrenia è sottolineato dal fatto che i gemelli monozigoti dei pazienti schizofrenici, pur avendo in comune il 100% del patrimonio genetico con i gemelli affetti, si ammalano solamente nel 50% dei casi<sup>99</sup>. Anche se questa differenza non esclude a priori che la schizofrenia sia una malattia interamente genetica – le variazioni di prevalenza nelle coppie gemellari sarebbero legate a fenomeni stocastici<sup>100</sup> –, la maggior parte degli Autori è concorde nel riconoscere il contributo dei fattori ambientali<sup>5</sup>. Essi sono per lo più ignoti all'osservazione sperimentale per la difficoltà a tradurre fenomeni psicologici complessi in variabili oggettive e misurabili<sup>7</sup>. La ricerca si è invece focalizzata su alcuni fattori più facilmente descrivibili come variabili quantitative, il cui effetto è mediato dalla componente genetica

### **Complicanze pre- e perinatali**

Nei soggetti che si ammalano di schizofrenia sono di comune riscontro complicanze ostetriche quali perdite ematiche e distacco di placenta, ritardo di crescita intrauterina e basso peso alla nascita, abnorme presentazione del feto e sequele del parto cesareo<sup>101 102</sup>. L'effetto patogeno di questi fattori sembra riconducibile alla presenza di un danno

cerebrale ipossico<sup>103-105</sup>. L'ipossia fetale determina riduzioni significative della corteccia cerebrale ed aumenti degli spazi liquorali nei pazienti schizofrenici e nei loro fratelli non psicotici, ma non negli individui sani senza familiarità psichiatrica<sup>106</sup>. Ciò dimostra chiaramente come il danno ipossico correlato alla schizofrenia sia mediato da fattori genetici. Infatti stati di natura ipossica o ischemica che interessano il tessuto cerebrale sono in grado di alterare l'espressione di numerosi geni di suscettibilità della patologia schizofrenica (DTNBP1, NOTCH4, COMT, ecc.)<sup>107</sup>. Tra essi le maggiori evidenze riguardano il gene NRG1, la cui espressione è aumentata nei ratti esposti a condizioni di ipossia nella settimana successiva alla nascita<sup>108</sup>. Queste ipotesi di interazione gene-ambiente, finora limitate ai modelli animali, stanno trovando conferma anche nell'uomo. In un recentissimo studio è stato osservato che alcuni polimorfismi dei geni DTNBP1, AKT1, BDNF e GRM3 aumentavano il rischio di sviluppare schizofrenia in un campione di soggetti esposti a complicanze ostetriche che avevano prodotto un danno ipossico<sup>109</sup>.

### Infezioni virali

L'ipotesi che la schizofrenia abbia un'origine infettiva è discussa da oltre 70 anni. Nel tempo sono cambiati i microrganismi indicati come responsabili. Limitando l'exkursus agli ultimi decenni di ricerca, negli anni '90 è stato ampiamente indagato il ruolo del Borna virus (BDV), prototipo di una famiglia di virus a RNA che causa una malattia neurologica mortale (Borna disease) in numerose specie di mammiferi (ratti, cavalli, pecore, felini). Il virus può infettare anche l'uomo, benché le modalità della trasmissione zoo-antropica siano ignote. Numerosi studi hanno evidenziato una maggiore prevalenza di anticorpi specifici per il virus BDV negli individui affetti da schizofrenia e disturbo bipolare rispetto ai controlli sani<sup>110-115</sup>, ma il significato clinico di questi reperti è tuttora controverso<sup>116</sup>.

Il picco di nascite di soggetti schizofrenici alla fine della stagione invernale e all'inizio della primavera, compatibile con un'esposizione alle pandemie influenzali nel terzo-sesto mese di gestazione<sup>117-119</sup>, ha suggerito un legame tra il virus dell'influenza ricevuto dalla madre durante la vita fetale e lo sviluppo di schizofrenia nell'età adulta<sup>120</sup>. In accordo con questa ipotesi, uno studio francese ha dimostrato che tra i pazienti schizofrenici era più comune l'esposizione prenatale al virus dell'influenza

rispetto ai fratelli sani e a un gruppo di controllo<sup>121</sup>. Analogamente al virus influenzale, anche i virus erpetici (HSV-2, CMV) trasmessi dalla madre al feto durante la gravidanza possono aumentare il rischio di schizofrenia<sup>122-123</sup>. Queste complicanze psichiatriche delle infezioni virali sono probabilmente mediate da fattori genetici.

In topi a cui era stato inoculato un ceppo modificato del virus influenzale A i ricercatori hanno osservato una compromissione delle capacità di apprendimento visuo-spaziali e un'aumentata attività di trascrizione del gene RGS4, implicato nello sviluppo della patologia schizofrenica (Tab. I)<sup>124</sup>. Alcuni polimorfismi nella regione cromosomica 6p-21-p23 sono emersi quali fattori di rischio della schizofrenia in associazione al virus CMV<sup>125</sup>.

### Abuso di sostanze

Gli studi epidemiologici sul fenomeno della "doppia diagnosi" rivelano che approssimativamente il 30-60% dei pazienti schizofrenici abusano o sono dipendenti da una o più sostanze psicoattive<sup>126-129</sup>. Nel 10-30% dei pazienti l'uso di sostanze è presente nei 6 mesi precedenti l'indagine<sup>126-127</sup>. Alcol e cannabinoidi sono le sostanze più frequentemente riportate<sup>127</sup>. Negli adolescenti l'uso abituale di cannabinoidi raddoppia il rischio di sviluppare una psicosi<sup>130</sup>. Questo effetto è dose-dipendente e molto più evidente nei soggetti con predisposizione alle psicosi<sup>131</sup>. Uno studio ha confrontato un gruppo di soggetti che manifestavano sintomi psicotici ed erano positivi ai test urinari per uso di cannabis con un campione di soggetti psicotici negativi ai controlli urinari, evidenziando nei primi una maggiore familiarità per schizofrenia<sup>132</sup>. Ciò suggerisce un'interazione gene-ambiente per spiegare la comparsa di sintomi psicotici nei consumatori di cannabinoidi. Caspi et al. hanno analizzato il rischio di sviluppare psicosi in una coorte di adolescenti in relazione all'uso di cannabis e alle varianti del gene COMT (polimorfismo val158met) (Tab. I): i soggetti che esprimevano l'allele con VAL avevano una maggiore probabilità di manifestare sintomi psicotici o sviluppare disturbi schizofreniformi. Questo rischio non era aumentato, invece, negli individui che avevano una coppia di alleli con MET<sup>133</sup>. Più recentemente l'allele con VAL è stato associato ad una maggiore frequenza di sintomi psicotici dopo esposizione a Delta-9-THC nei soggetti con predisposizione alla schizofrenia rivelata da scale psicometriche, e ad

una più marcata compromissione dell'attenzione e della memoria indotta dal Delta-9-THC<sup>134</sup>. In contrapposizione a questi studi Zammit et al. non hanno osservato alcuna influenza del gene COMT sull'associazione tra uso di cannabis e schizofrenia<sup>135</sup>. Un altro gene che potrebbe interagire con i cannabinoidi è NRG1. Topi geneticamente modificati per avere una sola copia di NRG1 mostrano, dopo somministrazione di THC, alterazioni in alcuni modelli animali di schizofrenia<sup>136</sup>. Questi roditori presentano un'augmentata espressione del fattore c-Fos in alcune aree correlate alla patologia schizofrenica come l'amigdala, il nucleo accumbens e il setto laterale sia dopo somministrazione di THC che in condizioni *drug-free* ma solo negli animali esposti a prove comportamentali<sup>137</sup>. Questi risultati potrebbero indicare un'interazione tra stress, fattori genetici e sostanze d'abuso nel determinare l'insorgenza della psicosi ma devono essere confermati nell'uomo.

L'uso di amfetamine genera in molti soggetti una sintomatologia psicotica. Questa risposta è condizionata dal gene per la disbindina DTNBP1 (Tab. I)<sup>138</sup>.

### Eventi stressanti

È noto che l'esposizione ad eventi stressanti favorisce l'insorgenza del primo episodio psicotico<sup>139</sup> e le ricadute psicotiche e depressive nei soggetti già ammalati di schizofrenia<sup>140</sup>. I pazienti schizofrenici hanno una maggiore sensibilità agli eventi stressanti della vita quotidiana<sup>141</sup>. Questa caratteristica, che non si correla con i deficit cognitivi più frequentemente riportati, potrebbe indicare una patogenesi affettiva del disturbo<sup>142</sup>.

Il polimorfismo VAL158MET del gene COMT modula l'impatto dello stress sui sintomi psicotici. In uno studio condotto su soldati di leva dell'esercito greco è emerso che lo stress acuto derivante dall'arruolamento favoriva l'insorgenza di sintomi psicotici mentre lo stress cronico conseguente l'addestramento militare ne influenzava l'esito. Quest'ultimo effetto era maggiormente marcato nei soggetti che esprimevano l'allele VAL del gene COMT<sup>47</sup>. Al contrario un altro studio ha riportato un maggiore incremento dei sintomi psicotici in risposta ad eventi stressanti nei pazienti schizofrenici omozigoti per l'allele MET<sup>143</sup>.

### Devianza nella comunicazione

Il concetto di devianza nella comunicazione (CD) fa riferimento all'incapacità dei membri di una fa-

miglia di mantenere l'attenzione su un obiettivo o significato condiviso<sup>144</sup>. Questa caratteristica, di comune riscontro nelle famiglie dei pazienti schizofrenici<sup>145-147</sup>, sembra contribuire allo sviluppo della malattia interagendo con la vulnerabilità genetica<sup>148 149</sup>. Recenti studi suggeriscono che la CD stessa potrebbe essere un fattore di suscettibilità per la schizofrenia geneticamente determinato<sup>150</sup> anche se non sono disponibili informazioni sui geni implicati.

## Genetica e prevenzione

È noto che fattori genetici e ambientali influenzano molteplici aspetti del comportamento umano, in particolare la suscettibilità ai disturbi mentali. Gli effetti reciproci di questi fattori soggiacciono a due distinte categorie: interazione gene-ambiente, che esprime variazioni geneticamente determinate della sensibilità ai rischi ambientali, e correlazione gene-ambiente, dove le variabili genetiche incrementano o riducono la probabilità di esposizione a determinati rischi ambientali<sup>151</sup>. Nella presente revisione ci siamo occupati esclusivamente della prima tipologia. La ricerca ha identificato diversi fattori non genetici che contribuiscono allo sviluppo della schizofrenia; il loro peso è difficilmente quantificabile ma alcuni di essi sembrano rilevanti. Ad esempio una recente meta-analisi ha dimostrato che l'uso di cannabis aumenta di circa il 40% la probabilità di psicosi negli adolescenti. Basandosi su questa percentuale di rischio gli Autori dello studio hanno stimato che nel Regno Unito almeno 800 casi di schizofrenia (14% dell'incidenza totale) ogni anno potrebbero essere evitati se la cannabis fosse eliminata<sup>130</sup>.

Gli individui più sensibili ai fattori ambientali della schizofrenia dovrebbero essere quelli naturalmente a rischio di sviluppare il disturbo. In questo gruppo i candidati più sicuri sembrerebbero i soggetti *ultra high-risk*, che hanno familiarità positiva per psicosi e un recente declino nel funzionamento psicosociale o sintomi psicotici che non raggiungono la soglia diagnostica della schizofrenia. Ma gli studi sugli individui *ultra high risk* offrono molti esempi in cui l'esposizione ad un fattore ambientale noto non si traduce in un aumento dei casi di schizofrenia<sup>152 153</sup>. Ciò può (probabilmente) indicare che gli individui a rischio hanno diversi gradi di sensibilità per i fattori ambientali (ciascun individuo è più sensibile ad alcuni fattori e meno ad altri) e

questi gradi sono (verosimilmente) geneticamente determinati<sup>154</sup>. Perciò l'uso di cannabis aumenterebbe il rischio di psicosi non in tutti i soggetti con familiarità positiva, ma solo in quelli con l'allele val del gene COMT. Analogamente le complicanze ostetriche favorirebbero l'insorgenza di psicosi in età adulta solo nei soggetti che esprimono determinate varianti del gene DTNBP1.

Quando l'esposizione ai fattori di rischio non può essere evitata, occorre interrompere il processo che porta all'espressione della patologia. A questo livello, la prevenzione secondaria può essere attuata solo partendo dalla conoscenza delle relazioni esistenti tra geni, fattori ambientali ed endofenotipi. Ad esempio è noto che l'uso prolungato di cannabis determina alterazioni del filtro sensoriale; si ritiene che questo sia uno dei più importanti meccanismi attraverso cui la droga induce la psicosi<sup>155-157</sup>. Il gene COMT regola il filtro sensoriale<sup>84</sup> e media il legame tra cannabis e psicosi<sup>133</sup>. Considerando questi dati si può ipotizzare che nei soggetti consumatori di cannabinoidi che esprimano varianti a rischio del gene COMT, interventi miranti a ridurre i deficit del filtro sensoriale – ad esempio somministrazione di antipsicotici atipici a basse dosi<sup>158</sup> o di agenti colinergici<sup>159</sup> – possano risultare utili a prevenire lo sviluppo della schizofrenia. Un altro paradigma di prevenzione secondaria è costituito dal gene DTNBP1. Tra i soggetti esposti a complicanze perinatali che determinano un danno iposico, coloro che esprimono specifiche varianti di DTNBP1 sono a rischio di ammalarsi di schizofrenia nell'età adulta<sup>109</sup>, poiché questo gene si associa a deficit cognitivi predisponenti nella memoria di lavoro spaziale e nell'elaborazione degli stimoli visivi<sup>65-66</sup>. In questo gruppo l'attuazione di interventi psico-riabilitativi che limitino l'impatto dei deficit cognitivi potrebbe essere efficace per prevenire l'insorgenza della psicosi.

## Genetica e riabilitazione

Nella schizofrenia la presenza di deficit cognitivi è importante non solo perché fornisce modelli etiopatogenetici che spiegano la comparsa dei sintomi – molti studi evidenziano correlazioni tra le dimensioni sindromiche della schizofrenia e la memoria di lavoro e le funzioni esecutive<sup>160-163</sup> –, ma anche dal momento che condiziona il funzionamento psicosociale dei pazienti e l'esito a lungo termine del disturbo<sup>165-168</sup>.

Alla luce di queste osservazioni, correggere le disfunzioni cognitive deve essere considerato un obiettivo primario nel trattamento della schizofrenia<sup>169</sup>. Questo risultato può essere raggiunto somministrando antipsicotici atipici a basse dosi<sup>170</sup>. Sono ormai molti gli studi che dimostrano l'efficacia degli antipsicotici atipici nel ridurre i deficit cognitivi dei pazienti schizofrenici<sup>171-172</sup>. Ogni farmaco agisce selettivamente su specifiche funzioni cognitive e nel complesso gli antipsicotici atipici hanno una moderata efficacia cognitiva<sup>173</sup>. In alternativa si possono utilizzare approcci psico-riabilitativi ad esempio assegnando ai pazienti schizofrenici compiti *ad hoc* per stimolare le funzioni cognitive deficitarie (*cognitive remediation*)<sup>174</sup>. Gli esiti di questi interventi sono incerti come dimostrano due meta-analisi che hanno prodotto risultati opposti. Gruck et al., analizzando 26 studi controllati, hanno trovato un effetto positivo di media entità della *cognitive remediation* sui deficit cognitivi, un effetto leggermente inferiore sul funzionamento psicosociale e un effetto ridotto sui sintomi psicotici<sup>175</sup>. Pilling et al. non hanno invece evidenziato alcun beneficio delle tecniche di *cognitive remediation* nella schizofrenia<sup>176</sup>. Queste differenze confermano la struttura eterogenea delle funzioni cognitive, in particolare della memoria di lavoro che appare costituita da molteplici dimensioni<sup>177-178</sup>. Inoltre l'efficacia solo moderata dei trattamenti con antipsicotici atipici e degli interventi psico-riabilitativi sui deficit cognitivi della schizofrenia solleva il problema dei pazienti *non-responder*. Ogni individuo schizofrenico deve ricevere il trattamento più appropriato per minimizzare il rischio di mancata risposta. A livello clinico, questo sembra essere il campo di elezione della farmacogenetica. I sintomi positivi, negativi, affettivi e la disorganizzazione rispondono (in maniera differente) ai farmaci antipsicotici, e la loro riduzione è influenzata dal profilo genetico del paziente<sup>179</sup>. La stessa ipotesi può essere formulata per i deficit cognitivi. In un recente studio condotto su pazienti schizofrenici trattati con clozapina, il gene COMT era associato alla gravità dei disturbi cognitivi e all'entità della loro risposta farmacologica: i soggetti con genotipo val/val avevano deficit più gravi ed una peggiore risposta<sup>180</sup>. Il gene COMT sembra influenzare anche la risposta agli interventi psico-riabilitativi. Bosia et al. hanno esaminato un gruppo di pazienti schizofrenici in trattamento riabilitativo con un'ampia batteria di test neuro-psicologici, dopo

averli tipizzati per le varianti al gene COMT<sup>181</sup>. L'aggiunta di esercizi cognitivi specifici alle tecniche di riabilitazione ordinaria determinava un maggiore recupero della flessibilità cognitiva negli individui che esprimevano l'allele met rispetto agli omozigoti val/val.

## Conclusioni

La schizofrenia sta emergendo sempre più come una malattia geneticamente complessa non solo per il gran numero di geni coinvolti, ma anche per l'ampiezza delle loro interazioni con l'ambiente.

Il carico genetico potrebbe non essere sufficiente a produrre la malattia, poiché i geni sembrano esercitare il loro effetto patogeno esclusivamente in contesti ambientali sfavorevoli. Per contro è evidente che i fattori ambientali possono risultare nocivi solo agendo su una vulnerabilità geneticamente determinata. I loro effetti sono specifici e selettivi nel senso che uno stesso fattore può essere patogeno negli individui che esprimono un dato profilo genetico e non patogeno in coloro che esprimono un profilo differente. Queste osservazioni costituiscono le basi per un futuro coinvolgimento della genetica nella prevenzione della malattia schizofrenica.

Gli studi presentati rafforzano l'idea che l'influenza genetica non investa direttamente le patologie psichiatriche ma gli endofenotipi ad esse associati, cioè tratti psicologici (neuro-cognitivi o di personalità) che predispongono allo sviluppo dei disturbi mentali e ne condizionano decorso ed esiti. Partendo da questo presupposto appare ragionevole ipotizzare che le conoscenze della psicogenetica possano costituirsi come insostituibile fondamento per la pratica riabilitativa.

In conclusione, anche se la psicogenetica nasce come area di indagine della psichiatria biologica, la ricerca genetica sulla schizofrenia sembra andare oltre la visione neurobiologica aprendosi irreversibilmente all'influsso del modello biopsicosociale.

## Bibliografia

- Zivanovic O, Borisev L. *Genetic factors in the onset of schizophrenia*. Med Pregl 1999;52:25-8.
- Franzos M, Bhatia T, Wood J, Nimgaonkar V, Deshpande S. *Gender parity in procreation among indians with schizophrenia*. In: Barden N, De Lisi L, Gill M, Kelsoe J, editors. Proceedings of the XI World Congress of Psychiatric Genetics, Quebec City 2003, p. 165.
- Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. *Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions*. Br J Psychiatry 1980;137:497-504.
- Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, MacDonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. *Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:162-8.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. *Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1187-92.
- Portin P, Alanen YO. *A critical review of genetic studies of schizophrenia. I. Epidemiological and brain studies*. Acta Psychiatr Scand 1997;95:1-5.
- McDonald C, Murray RM. *Early and late environmental risk factors for schizophrenia*. Brain Res Brain Res Rev 2000;31:130-7.
- Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, et al. *The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research*. Br J Psychiatry 1994;(Suppl):20-6.
- Gottesman, II, Gould TD. *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. Am J Psychiatry 2003;160:636-45.
- Green MF. *Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2006;67(Suppl 9):3-8.
- Thaker GK. *Schizophrenia endophenotypes as treatment targets*. Expert Opin Ther Targets 2007;11:1189-206.
- Thomson G, Esposito MS. *The genetics of complex diseases*. Trends Cell Biol 1999;9:M17-20.
- Burmeister M. *Basic concepts in the study of diseases with complex genetics*. Biol Psychiatry 1999;45:522-32.
- Faraone S, Tsuang M, Tsuang D. *Genetics of mental disorders*. New York: The Guilford Press 1999.
- Collins FS, Guyer MS, Charkravarti A. *Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation*. Science 1997;278:1580-1.
- Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. *Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology*. Clin Genet 2000;58:250-64.
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, et al. *Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome*. Science 1998;280:1077-82.
- Botstein D, Risch N. *Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease*. Nat Genet 2003;33(Suppl):228-37.

- <sup>19</sup> Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM. *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: methods and power analysis*. Am J Hum Genet 2003;73:17-33.
- <sup>20</sup> Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, De Lisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al. *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia*. Am J Hum Genet 2003;73:17-33.
- <sup>21</sup> Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI Jr, et al. *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: bipolar disorder*. Am J Hum Genet 2003;73:34-48.
- <sup>22</sup> Wong AH, Van Tol HH. *Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology*. Neurosci Biobehav Rev 2003;27:269-306.
- <sup>23</sup> Park N, Juo S, Liu J, Loth J, Lilliston B, Nee J, et al. *Linkage analysis of psychosis in bipolar pedigrees suggests novel putative loci for bipolar disorder and shared susceptibility loci for bipolar disorder and schizophrenia*. In: Barden N, De Lisi L, Gill M, Kelsoe J, editors. Proceedings of the XI World Congress of Psychiatric Genetics, Quebec City 2003, p. 43.
- <sup>24</sup> Lander E, Kruglyak L. *Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results*. Nat Gen 1995;11:241-7.
- <sup>25</sup> Pickar D, Rubinow K. *Pharmacogenomics of psychiatric disorders*. Trends Pharmacol Sci 2001;22:75-83.
- <sup>26</sup> Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VL, Thelma BK. *Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future*. J Biosci 2002;27(Suppl 1):35-52.
- <sup>27</sup> Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, et al. *Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH genetics initiative*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:849-59.
- <sup>28</sup> Tsuang MT, Faraone SV, Fleming JA. *Familial transmission of major affective disorders. Is there evidence supporting the distinction between unipolar and bipolar disorders?* Br J Psychiatry 1985;146:268-71.
- <sup>29</sup> Gottesman, II, Gould TD. *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. Am J Psychiatry 2003;160:636-45.
- <sup>30</sup> Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti M, Clare L. *A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia*. Neuropsychol Rev 2005;15:73-95.
- <sup>31</sup> Sitskoorn M, Aleman A, Ebisch S, Appels M, Kahn R. *Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr Res 2004;71:285-95.
- <sup>32</sup> Saperstein AM, Fuller RL, Avila MT, Adami H, McMahon RP, Thaker GK, et al. *Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk for pathophysiological dysfunction*. Schizophr Bull 2006;32:498-506.
- <sup>33</sup> Diwadkar V, Montrose D, Dworakowski D, Sweeney J, Keshavan M. *Genetically predisposed offspring with schizotypal features: an ultra high-risk group for schizophrenia?* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:230-8.
- <sup>34</sup> Grossman MH, Littrell J, Weinstein R, Punnett HH, Emanuel BS, Budarf M. *The gene for human catechol-O-methyltransferase (COMT) maps to 22pter-22q11.1*. Cytogenet Cell Genet 1991;58:2048.
- <sup>35</sup> Polymeropoulos MH, Coon H, Byerley W, Gershon ES, Goldin L, Crow TJ, et al. *Search for a schizophrenia susceptibility locus on human chromosome 22*. Am J Med Genet 1994;54:93-9.
- <sup>36</sup> Vallada HP, Gill M, Sham P, Lim LC, Nanko S, Asherson P, et al. *Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia*. Am J Med Genet 1995;60:139-46.
- <sup>37</sup> Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. *Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders*. Pharmacogenetics 1996;6:243-50.
- <sup>38</sup> Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. *Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies*. Am J Psychiatry 2003;160:469-76.
- <sup>39</sup> Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. *Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia*. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:6917-22.
- <sup>40</sup> Barnett J, Jones P, Robbins T, Müller U. *Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls*. Biol Psychiatry 2007;12:502-9.
- <sup>41</sup> Diaz-Asper C, Goldberg T, Kolachana B, Straub R, Egan M, Weinberger D. *Genetic variation in Catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls*. Biol Psychiatry 2008;63:72-9.
- <sup>42</sup> Goldberg TE, Weinberger DR. *Genes and the parsing of cognitive processes*. Trends Cogn Sci 2004;8:325-35.
- <sup>43</sup> Falls DL. *Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies*. Exp Cell Res 2003;284:14-30.
- <sup>44</sup> Bjarnadottir M, Misner DL, Haverfield-Gross S, Bruun S, Helgason VG, Stefansson H, et al. *Neuregulin 1*

- (*NRG1*) signaling through *Fyn* modulates NMDA receptor phosphorylation: differential synaptic function in *NRG1*<sup>±</sup> knock-outs compared with wild-type mice. *J Neurosci* 2007;27:4519-29.
- 45 Corfas G, Roy K, Buxbaum JD. Neuregulin 1-*erbB* signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat Neurosci* 2004;7:575-80.
- 46 O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Meara G, Clifford JJ, Croke DT, Waddington JL. Susceptibility genes for schizophrenia: characterisation of mutant mouse models at the level of phenotypic behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:60-78.
- 47 Stefanis NC, Trikalinos TA, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Ntzani EE, et al. Impact of schizophrenia candidate genes on schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level. *Biol Psychiatry* 2007b;62:784-92.
- 48 Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, et al. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2000;5:293-300.
- 49 Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003;8:592-610.
- 50 Angelucci F, Mathe AA, Aloe L. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor *TrkB* in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J Neurosci Res* 2000;60:783-94.
- 51 Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. *BDNF* mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2001;14:135-44.
- 52 Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Leszczynska-Rodziejewicz A, et al. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:70-6.
- 53 Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:731-40.
- 54 James R, Adams RR, Christie S, Buchanan SR, Porteous DJ, Millar JK. *Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1)* is a multicompartimentalized protein that predominantly localizes to mitochondria. *Mol Cell Neurosci* 2004;26:112-22.
- 55 Roberts RC. *Schizophrenia in translation: disrupted in schizophrenia (DISC1): integrating clinical and basic findings*. *Schizophr Bull* 2007;33:11-5.
- 56 Bellon A. New genes associated with schizophrenia in neurite formation: a review of cell culture experiments. *Mol Psychiatry* 2007;12:620-9.
- 57 Duan X, Chang JH, Ge S, Faulkner RL, Kim JY, Kitabatake Y, et al. *Disrupted-in-schizophrenia 1* regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* 2007;130:1146-58.
- 58 Liu YL, Fann CS, Liu CM, Chen WJ, Wu JY, Hung SI, et al. A single nucleotide polymorphism fine mapping study of chromosome 1q42.1 reveals the vulnerability genes for schizophrenia, *GNPAT* and *DISC1*: association with impairment of sustained attention. *Biol Psychiatry* 2006b;60:554-62.
- 59 Hennah W, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Ekelund J, Varilo T, Partonen T, et al. A haplotype within the *DISC1* gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005;10:1097-103.
- 60 Benson MA, Newey SE, Martin-Rendon E, Hawkes R, Blake DJ. *Dysbindin*, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J Biol Chem* 2001;276:24232-41.
- 61 Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, et al. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2004;13:2699-708.
- 62 Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, et al. *Dysbindin-1* is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest* 2004;113:1353-63.
- 63 Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, et al. Human dysbindin (*DTNBP1*) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:544-55.
- 64 Bray NJ, Preece A, Williams NM, Moskvina V, Buckland PR, Owen MJ, et al. Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (*DTNBP1*) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced *DTNBP1* expression. *Hum Mol Genet* 2005;14:1947-54.
- 65 Donohoe G, Morris DW, Clarke S, McGhee KA, Schwaiger S, Nangle JM, et al. Variance in neurocognitive performance is associated with *dysbindin-1* in schizophrenia: a preliminary study. *Neuropsychologia* 2007;45:454-8.
- 66 Donohoe G, Morris DW, De Sanctis P, Magno E, Montesi JL, Garavan HP, et al. Early Visual Processing Deficits in *Dysbindin-Associated Schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 2008;63:484-9.
- 67 Burdick KE, Lencz T, Funke B, Finn CT, Szeszko PR, Kane JM, et al. Genetic variation in *DTNBP1* influ-



- ences general cognitive ability. *Hum Mol Genet* 2006;15:1563-8.
- 68 Coyle JT. *The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia*. *Harv Rev Psychiatry* 1996;3:241-53.
- 69 Clark M, Johnson BG, Wright RA, Monn JA, Schoepp DD. *Effects of the mGlu2/3 receptor agonist LY379268 on motor activity in phencyclidine-sensitized rats*. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;73:339-46.
- 70 Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, et al. *Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial*. *Nat Med* 2007;13:1102-7.
- 71 Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, et al. *Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:12604-9.
- 72 Erwin RJ, Turetsky BI, Moberg P, Gur RC, Gur RE. *P50 abnormalities in schizophrenia: relationship to clinical and neuropsychological indices of attention*. *Schizophr Res* 1998;33:157-67.
- 73 Shajahan PM, O'Carroll RE, Glabus MF, Ebmeier KP, Blackwood DH. *Correlation of auditory 'oddball' P300 with verbal memory deficits in schizophrenia*. *Psychol Med* 1997;27:579-86.
- 74 Souza VB, Muir WJ, Walker MT, Glabus MF, Roxborough HM, Sharp CW, et al. *Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder*. *Biol Psychiatry* 1995;37:300-10.
- 75 Patterson JV, Hetrick WP, Boutros NN, Jin Y, Sandman C, Stern H, et al. *P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis*. *Psychiatry Res* 2008;158:226-47.
- 76 Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. *Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures*. *Schizophr Bull* 2007;33:69-94.
- 77 Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL. *Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications*. *Am J Psychiatry* 2000;157:767-71.
- 78 Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, et al. *Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 1998;44:716-25.
- 79 Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. *Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients*. *Am J Psychiatry* 1993;150:1856-61.
- 80 Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R. *Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics*. *Biol Psychiatry* 1992;32:607-16.
- 81 Freedman R, Olincy A, Ross RG, Waldo MC, Stevens KE, Adler LE, et al. *The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia*. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:155-61.
- 82 Houy E, Raux G, Thibaut F, Belmont A, Demily C, Alilio G, et al. *The promoter-194 C polymorphism of the nicotinic alpha-7 receptor gene has a protective effect against the P50 sensory gating deficit*. *Mol Psychiatry* 2004;9:320-2.
- 83 Martin LF, Leonard S, Hall MH, Tregellas JR, Freedman R, Olincy A. *Sensory gating and alpha-7 nicotinic receptor gene allelic variants in schizoaffective disorder, bipolar type*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144:611-4.
- 84 Lu BY, Martin KE, Edgar JC, Smith AK, Lewis SF, Escamilla MA, et al. *Effect of catechol O-methyltransferase val(158)met polymorphism on the p50 gating endophenotype in schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 2007;62:822-5.
- 85 Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, et al. *Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing*. *Biol Psychiatry* 2003;54:40-8.
- 86 Golimbet V, Gritsenko I, Alifimova M, Lebedeva I, Lezheiko T, Abramova L, et al. *Association study of COMT gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives*. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:238-45.
- 87 Blackwood DH, Muir WJ. *Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia*. *Neurotox Res* 2004;6:35-41.
- 88 Hennah W, Thomson P, Peltonen L, Porteous D. *Genes and schizophrenia: beyond schizophrenia: the role of DISC1 in major mental illness*. *Schizophr Bull* 2006;32:409-16.
- 89 Meehl P. *Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia*. *Am Psychol* 1962;17:827-38.
- 90 Stone W, Faraone S, Seidman L, Green A, Wojcik J, Tsuang M. *Concurrent validation of schizotaxia: a pilot study*. *Biol Psychiatry* 2001;50:434-40.
- 91 Horan WP, Blanchard JJ, Gangestad SW, Kwapił TR. *The psychometric detection of schizotypy: do putative schizotypy indicators identify the same latent class?* *J Abnorm Psychol* 2004;113:339-57.
- 92 Lenzenweger MF. *Explorations in schizotypy and the psychometric high-risk paradigm*. *Prog Exp Pers Psychopathol Res* 1993;16:66-116.
- 93 Chen WJ, Hsiao CK, Lin CC. *Schizotypy in community samples: the three-factor structure and cor-*

- relation with sustained attention. *J Abnorm Psychol* 1997;106:649-54.
- <sup>94</sup> Vollema MG, van den Bosch RJ. *The multidimensionality of schizotypy*. *Schizophr Bull* 1995;21:19-31.
- <sup>95</sup> Avramopoulos D, Stefanis NC, Hantoumi I, Smyrnis N, Evdokimidis I, Stefanis CN. *Higher scores of self reported schizotypy in healthy young males carrying the COMT high activity allele*. *Mol Psychiatry* 2002;7:706-11.
- <sup>96</sup> Schurhoff F, Szoke A, Chevalier F, Roy I, Meary A, Bellivier F, et al. *Schizotypal dimensions: an intermediate phenotype associated with the COMT high activity allele*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144:64-8.
- <sup>97</sup> Stefanis NC, Henquet C, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Myin-Germeys I, et al. *COMT Val158Met moderation of stress-induced psychosis*. *Psychol Med* 2007;37:1651-6.
- <sup>98</sup> Ma X, Sun J, Yao J, Wang Q, Hu X, Deng W, et al. *A quantitative association study between schizotypal traits and COMT, PRODH and BDNF genes in a healthy Chinese population*. *Psychiatry Res* 2007;153:7-15.
- <sup>99</sup> Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. *Genes, environment and schizophrenia*. *Br J Psychiatry* 2001;40(Suppl):s18-24.
- <sup>100</sup> McGuffin P, Asherson P, Owen M, Farmer A. *The strength of the genetic effect. Is there room for an environmental influence in the aetiology of schizophrenia?* *Br J Psychiatry* 1994;164:593-9.
- <sup>101</sup> Boog G. *Obstetrical complications and further schizophrenia of the infant: a new medicolegal threat to the obstetrician?* *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32:720-7.
- <sup>102</sup> Clarke MC, Harley M, Cannon M. *The role of obstetric events in schizophrenia*. *Schizophr Bull* 2006;32:3-8.
- <sup>103</sup> Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. *Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study*. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.
- <sup>104</sup> Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. *Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study*. *Br J Psychiatry* 2001;179:403-8.
- <sup>105</sup> Preti A, Cardascia L, Zen T, Marchetti M, Favaretto G, Miotto P. *Risk for obstetric complications and schizophrenia*. *Psychiatry Res* 2000;96:127-39.
- <sup>106</sup> Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, et al. *Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls*. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:35-41.
- <sup>107</sup> Schmidt-Kastner R, van Os J, Schmitz C. *Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia*. *Schizophr Res* 2006;84:253-71.
- <sup>108</sup> Nadri C, Belmaker RH, Agam G. *Oxygen restriction of neonate rats elevates neuregulin-1alpha isoform levels: possible relationship to schizophrenia*. *Neurochem Int* 2007;51:447-50.
- <sup>109</sup> Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, et al. *Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk*. *Mol Psychiatry* 2008 Jan 15.
- <sup>110</sup> Chen CH, Chiu YL, Shaw CK, Tsai MT, Hwang AL, Hsiao KJ. *Detection of Borna disease virus RNA from peripheral blood cells in schizophrenic patients and mental health workers*. *Mol Psychiatry* 1999;4:566-71.
- <sup>111</sup> Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, et al. *Clinical investigation of the relationship between Borna disease virus (BDV) infection and schizophrenia in 67 patients in Japan*. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:412-5.
- <sup>112</sup> Miranda HC, Nunes SO, Calvo ES, Suzart S, Itano EN, Watanabe MA. *Detection of Borna disease virus p24 RNA in peripheral blood cells from Brazilian mood and psychotic disorder patients*. *J Affect Disord* 2006;90:43-7.
- <sup>113</sup> Taieb O, Baleyte JM, Mazet P, Fillet AM. *Borna disease virus and psychiatry*. *Eur Psychiatry* 2001;16:3-10.
- <sup>114</sup> Waltrip RW 2<sup>nd</sup>, Buchanan RW, Summerfelt A, Breier A, Carpenter WT Jr, Bryant NL, et al. *Borna disease virus and schizophrenia*. *Psychiatry Res* 1995;56:33-44.
- <sup>115</sup> Yamaguchi K, Sawada T, Naraki T, Igata-Yi R, Shiraki H, Horii Y, et al. *Detection of Borna disease virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders and from horses by electrochemiluminescence immunoassay*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:696-700.
- <sup>116</sup> Sansom C. *A role for Borna disease virus in schizophrenia?* *Mol Med Today* 2000;6:295.
- <sup>117</sup> Adams W, Kendell RE, Hare EH, Munk-Jorgensen P. *Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data*. *Br J Psychiatry* 1993;163:522-34.
- <sup>118</sup> McGrath JJ, Pemberton MR, Welham JL, Murray RM. *Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959: a southern hemisphere study*. *Schizophr Res* 1994;14:1-8.
- <sup>119</sup> Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, Murray GK, Hare EH, Murray RM. *Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960*. *Br J Psychiatry* 1992;160:461-6.
- <sup>120</sup> Castle D, Gill M. *Maternal viral infection and schizophrenia*. *Br J Psychiatry* 1992;161:273-4.

- <sup>121</sup> Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. *Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia*. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:331-5.
- <sup>122</sup> Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH; Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric Disorders. *Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring*. *Biol Psychiatry* 2008;63:809-15.
- <sup>123</sup> Yolken R. *Viruses and schizophrenia: a focus on Herpes Simplex virus*. *Herpes* 2004;11(Suppl 2):83A-8A.
- <sup>124</sup> Beraki S, Aronsson F, Karlsson H, Ogren SO, Kristensson K. *Influenza A virus infection causes alterations in expression of synaptic regulatory genes combined with changes in cognitive and emotional behaviors in mice*. *Mol Psychiatry* 2005;10:299-308.
- <sup>125</sup> Kim JJ, Shirts BH, Dayal M, Bacanu SA, Wood J, Xie W, et al. *Are exposure to cytomegalovirus and genetic variation on chromosome 6p joint risk factors for schizophrenia?* *Ann Med* 2007;39:145-53.
- <sup>126</sup> Buhler B, Hambrecht M, Loffler W, Van der Heiden W, Hafner H. *Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse – a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes*. *Schizophr Res* 2002;54:243-51.
- <sup>127</sup> Fowler IL, Carr VJ, Carter NT, Lewin TJ. *Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia*. *Schizophr Bull* 1998;24:443-55.
- <sup>128</sup> Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kozvasznay B, Schwartz JE. *Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients*. *Psychol Med* 1998;28:1411-9.
- <sup>129</sup> Swofford CD, Scheller-Gilkey G, Miller AH, Woolwine B, Mance R. *Double jeopardy: schizophrenia and substance use*. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000;26:343-53.
- <sup>130</sup> Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. *Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review*. *Lancet* 2007;370:319-28.
- <sup>131</sup> Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. *Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people*. *BMJ* 2005;330:11.
- <sup>132</sup> McGuire P, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P, Murray R. *Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis*. *Schizophr Res* 1995;15:277-81.
- <sup>133</sup> Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. *Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction*. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
- <sup>134</sup> Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M, et al. *An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition*. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2748-57.
- <sup>135</sup> Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'Donovan MC, et al. *Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use*. *Br J Psychiatry* 2007;191:402-7.
- <sup>136</sup> Boucher AA, Arnold JC, Duffy L, Schofield PR, Micheau J, Karl T. *Heterozygous neuregulin 1 mice are more sensitive to the behavioural effects of delta9-tetrahydrocannabinol*. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;192:325-36.
- <sup>137</sup> Boucher AA, Hunt GE, Karl T, Micheau J, McGregor IS, Arnold JC. *Heterozygous neuregulin 1 mice display greater baseline and delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced c-Fos expression*. *Neuroscience* 2007;149:861-70.
- <sup>138</sup> Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, et al. *The dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis*. *Biol Psychiatry* 2008;63:191-6.
- <sup>139</sup> Cullberg J. *Stressful life events preceding the first onset of psychosis. An explorative study*. *Nord J Psychiatry* 2003;57:209-14.
- <sup>140</sup> Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Hardesty JP, Mintz J. *Life events can trigger depressive exacerbation in the early course of schizophrenia*. *J Abnorm Psychol* 2000;109:139-44.
- <sup>141</sup> Myin-Germeys I, Peeters F, Havermans R, Nicolson NA, DeVries MW, Delespaul P, et al. *Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: an experience sampling study*. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:124-31.
- <sup>142</sup> Myin-Germeys I, van Os J. *Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis*. *Clin Psychol Rev* 2007;27:409-24.
- <sup>143</sup> van Winkel R, Henquet C, Rosa A, Papiol S, Fananas L, De Hert M, et al. *Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis: an experience-sampling study*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:10-7.
- <sup>144</sup> Jones JE. *Patterns of transactional style deviance in the TAT's of parents of schizophrenics*. *Fam Process* 1977;16:327-37.
- <sup>145</sup> Doane JA. *Family interaction and communication deviance in disturbed and normal families: a review of research*. *Fam Process* 1978;17:357-76.

- <sup>146</sup> Miklowitz DJ, Stackman D. *Communication deviance in families of schizophrenic and other psychiatric patients: current state of the construct*. Prog Exp Pers Psychopathol Res 1992;15:1-46.
- <sup>147</sup> Velligan DI, Mahurin RK, Eckert SL, Hazleton BC, Miller A. *Relationship between specific types of communication deviance and attentional performance in patients with schizophrenia*. Psychiatry Res 1997;70:9-20.
- <sup>148</sup> Wahlberg KE, Wynne LC, Hakko H, Laksy K, Moring J, Miettunen J, et al. *Interaction of genetic risk and adoptive parent communication deviance: longitudinal prediction of adoptee psychiatric disorders*. Psychol Med 2004;34:1531-41.
- <sup>149</sup> Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, Keskitalo P, Pykalainen L, Lahti I, et al. *Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of schizophrenia*. Am J Psychiatry 1997;154:355-62.
- <sup>150</sup> Subotnik KL, Goldstein MJ, Nuechterlein KH, Woo SM, Mintz J. *Are communication deviance and expressed emotion related to family history of psychiatric disorders in schizophrenia?* Schizophr Bull 2002;28:719-29.
- <sup>151</sup> Lau J, Eley T. *Gene-environment interactions and correlations in psychiatric disorders*. Curr Psychiatry Rep 2004;6:119-24.
- <sup>152</sup> Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. *Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an "ultra" high-risk group*. Aust N Z J Psychiatry 2002;36:800-6.
- <sup>153</sup> Yun Y, Phillips LJ, Cotton S, Yung AR, Francey SM, Yuen HP, et al. *Obstetric complications and transition to psychosis in an "ultra" high risk sample*. Aust N Z J Psychiatry 2005;39:460-6.
- <sup>154</sup> Kendler KS, Eaves LJ. *Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness*. Am J Psychiatry 1986;143:279-89.
- <sup>155</sup> Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. *Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study*. Biol Psychiatry 1999;45:1307-12.
- <sup>156</sup> Patrick G, Struve FA. *Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users: further supporting data*. Clin Electroencephalogr 2000;31:88-93.
- <sup>157</sup> Rentsch J, Penzhorn A, Kernbichler K, Plockl D, Gomez-Carrillo de Castro A, Gallinat J, et al. *Differential impact of heavy cannabis use on sensory gating in schizophrenic patients and otherwise healthy controls*. Exp Neurol 2007;205:241-9.
- <sup>158</sup> Oranje B, Van Oel CJ, Gispen-De Wied CC, Verbaten MN, Kahn RS. *Effects of typical and atypical antipsychotics on the prepulse inhibition of the startle reflex in patients with schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol 2002;22:359-65.
- <sup>159</sup> Adler LE, Olincy A, Cawthra E, Hoffer M, Nagamoto HT, Amass L, et al. *Reversal of diminished inhibitory sensory gating in cocaine addicts by a nicotinic cholinergic mechanism*. Neuropsychopharmacology 2001;24:671-9.
- <sup>160</sup> Broome MR, Johns LC, Valli I, Woolley JB, Tabraham P, Brett C, et al. *Delusion formation and reasoning biases in those at clinical high risk for psychosis*. Br J Psychiatry 2007;51(Suppl):s38-42.
- <sup>161</sup> Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB. *Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia*. Psychiatry Res 2002;110:49-61.
- <sup>162</sup> Daban C, Amado I, Bayle F, Gut A, Willard D, Bourdel MC, et al. *Disorganization syndrome is correlated to working memory deficits in unmedicated schizophrenic patients with recent onset schizophrenia*. Schizophr Res 2003;61:323-4.
- <sup>163</sup> Donohoe G, Corvin A, Robertson IH. *Evidence that specific executive functions predict symptom variance among schizophrenia patients with a predominantly negative symptom profile*. Cognit Neuropsychiatry 2006;11:13-32.
- <sup>164</sup> Hofer A, Baumgartner S, Bodner T, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, et al. *Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition*. Eur Psychiatry 2005;20:395-402.
- <sup>165</sup> Martinez-Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, et al. *Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome*. Psychother Psychosom 2002;71:39-46.
- <sup>166</sup> Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. *Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up*. Am J Psychiatry 2005;162:495-506.
- <sup>167</sup> Prouteau A, Verdoux H, Briand C, Lesage A, Lalonde P, Nicole L, et al. *Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program*. Schizophr Res 2005;77:343-53.
- <sup>168</sup> Stirling J, White C, Lewis S, Hopkins R, Tantam D, Huddy A, et al. *Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort*. Schizophr Res 2003;65:75-86.
- <sup>169</sup> Green MF, Kern RS, Heaton RK. *Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS*. Schizophr Res 2004;72:41-51.
- <sup>170</sup> Peuskens J, Demily C, Thibaut F. *Treatment of*

- cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clin Ther* 2005;27(Suppl A):S25-37.
- 171 Kasper S, Resinger E. *Cognitive effects and antipsychotic treatment*. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl 1):27-38.
- 172 Weiss EM, Bilder RM, Fleischhacker WW. *The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia*. *Psychopharmacology* 2002;162:11-7.
- 173 Woodward N, Purdon S, Meltzer H, Zald D. *A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:457-72.
- 174 Green M. *Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet?* *Am J Psychiatry* 1993;150:178-87.
- 175 McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. *A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2007;164:1791-802.
- 176 Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, et al. *Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation*. *Psychol Med* 2002;32:783-91.
- 177 Honey GD, Fletcher PC. *Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia?* *Neuroscience* 2006;139:59-71.
- 178 Pukrop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bertsch A, et al. *Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia*. *Schizophr Res* 2003;62:259-68.
- 179 Arranz MJ, Munro J, Osborne S, Collier D, Kerwin RW. *Applications of pharmacogenetics in psychiatry: personalisation of treatment*. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:537-42.
- 180 Woodward ND, Jayathilake K, Meltzer HY. *COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia*. *Schizophr Res* 2007;90:86-96.
- 181 Bosia M, Bechi M, Marino E, Anselmetti S, Poletti S, Cocchi F, et al. *Influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on neuropsychological and functional outcomes of classical rehabilitation and cognitive remediation in schizophrenia*. *Neurosci Lett* 2007;417:271-4.
- 182 Harrison PJ, Owen MJ. *Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications*. *Lancet* 2003;361:417-9.
- 183 Li T, Stefansson H, Gudfinnsson E, Cai G, Liu X, Murray RM, et al. *Identification of a novel neuregulin 1 at-risk haplotype in Han schizophrenia Chinese patients, but no association with the Icelandic/Scottish risk haplotype*. *Mol Psychiatry* 2004;9:698-704.
- 184 Hong CJ, Huo SJ, Liao DL, Lee K, Wu JY, Tsai SJ. *Case-control and family-based association studies between the neuregulin 1 (Arg38Gln) polymorphism and schizophrenia*. *Neurosci Lett* 2004;366:158-61.
- 185 Thiselton DL, Webb BT, Neale BM, Ribble RC, O'Neill FA, Walsh D, et al. *No evidence for linkage or association of neuregulin-1 (NRG1) with disease in the Irish study of high-density schizophrenia families (ISHDSF)*. *Mol Psychiatry* 2004;9:777-83.
- 186 Hall D, Gogos JA, Karayiorgou M. *The contribution of three strong candidate schizophrenia susceptibility genes in demographically distinct populations*. *Genes Brain Behav* 2004;3:240-8.
- 187 Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, et al. *Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population*. *Am J Hum Genet* 2003;72:83-7.
- 188 Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, et al. *Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia*. *Am J Hum Genet* 2002;71:877-92.
- 189 Ingason A, Soeby K, Timm S, Wang AG, Jakobsen KD, Fink-Jensen A, et al. *No significant association of the 5' end of neuregulin 1 and schizophrenia in a large Danish sample*. *Schizophr Res* 2006;83:1-5.
- 190 Walss-Bass C, Raventos H, Montero AP, Armas R, Dassori A, Contreras S, et al. *Association analyses of the neuregulin 1 gene with schizophrenia and manic psychosis in a Hispanic population*. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:314-21.
- 191 Yang JZ, Si TM, Ruan Y, Ling YS, Han YH, Wang XL, et al. *Association study of neuregulin 1 gene with schizophrenia*. *Mol Psychiatry* 2003;8:706-9.
- 192 Petryshen TL, Middleton FA, Kirby A, Aldinger KA, Purcell S, Tahl AR, et al. *Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology*. *Mol Psychiatry* 2005;10:366-74.
- 193 Liu CM, Hwu HG, Fann CS, Lin CY, Liu YL, Ou-Yang WC, et al. *Linkage evidence of schizophrenia to loci near neuregulin 1 gene on chromosome 8p21 in Taiwanese families*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134:79-83.
- 194 Kim JW, Lee YS, Cho EY, Jang YL, Park DY, Choi KS, et al. *Linkage and association of schizophrenia with genetic variations in the locus of neuregulin 1 in Korean population*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141:281-6.
- 195 McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. *The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:497-502.

- <sup>196</sup> Liu YL, Fann CS, Liu CM, Chang CC, Wu JY, Hung SI, et al. *No association of G72 and D-amino acid oxidase genes with schizophrenia*. Schizophr Res 2006;87:15-20.
- <sup>197</sup> Hattori E, Liu C, Badner JA, Bonner TI, Christian SL, Maheshwari M, et al. *Polymorphisms at the G72/G30 gene locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series*. Am J Hum Genet 2003;72:1131-40.
- <sup>198</sup> Shin HD, Park BL, Kim EM, Lee SO, Cheong HS, Lee CH, et al. *Association analysis of G72/G30 polymorphisms with schizophrenia in the Korean population*. Schizophr Res 2007;96:119-24.
- <sup>199</sup> Williams HJ, Williams N, Spurlock G, Norton N, Zammit S, Kirov G, et al. *Detailed analysis of PRODH and PsPRODH reveals no association with schizophrenia*. Am J Med Genet 2003;120B:42-6.
- <sup>200</sup> Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, et al. *Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia*. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:13675-80.
- <sup>201</sup> Wang X, He G, Gu N, Yang J, Tang J, Chen Q, et al. *Association of G72/G30 with schizophrenia in the Chinese population*. Biochem Biophys Res Commun 2004;319:1281-6.
- <sup>202</sup> Korostishevsky M, Kaganovich M, Cholostoy A, Ashkenazi M, Ratner Y, Dahary D, et al. *Is the G72/G30 locus associated with schizophrenia? single nucleotide polymorphisms, haplotypes, and gene expression analysis*. Biol Psychiatry 2004;56:169-76.
- <sup>203</sup> Ma J, Qin W, Wang XY, Guo TW, Bian L, Duan SW, et al. *Further evidence for the association between G72/G30 genes and schizophrenia in two ethnically distinct populations*. Mol Psychiatry 2006;11:479-87.
- <sup>204</sup> Yue W, Liu Z, Kang G, Yan J, Tang F, Ruan Y, et al. *Association of G72/G30 polymorphisms with early-onset and male schizophrenia*. Neuroreport 2006;17:1899-902.
- <sup>205</sup> Shinkai T, De Luca V, Hwang R, Muller DJ, Lanktree M, Zai G, et al. *Association analyses of the DAOA/G30 and D-amino-acid oxidase genes in schizophrenia: further evidence for a role in schizophrenia*. Neuromolecular Med 2007;9:169-77.
- <sup>206</sup> Austin CP, Ma L, Ky B, Morris JA, Shughrue PJ. *DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1) is expressed in limbic regions of the primate brain*. Neuroreport 2003;14:951-4.
- <sup>207</sup> Devon RS, Anderson S, Teague PW, Burgess P, Kipari TM, Semple CA, et al. *Identification of polymorphisms within Disrupted in Schizophrenia 1 and Disrupted in Schizophrenia 2, and an investigation of their association with schizophrenia and bipolar affective disorder*. Psychiatr Genet 2001;11:71-8.
- <sup>208</sup> Ozeki Y, Tomoda T, Kleiderlein J, Kamiya A, Bord L, Fujii K, et al. *Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth*. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:289-94.
- <sup>209</sup> Kockelkorn TT, Arai M, Matsumoto H, Fukuda N, Yamada K, Minabe Y, et al. *Association study of polymorphisms in the 5' upstream region of human DISC1 gene with schizophrenia*. Neurosci Lett 2004;368:41-5.
- <sup>210</sup> Ma L, Liu Y, Ky B, Shughrue PJ, Austin CP, Morris JA. *Cloning and characterization of Disc1, the mouse ortholog of DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia 1)*. Genomics 2002;80:662-72.
- <sup>211</sup> Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, et al. *Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families*. Hum Mol Genet 2001;10:1611-7.
- <sup>212</sup> Zhang X, Tochigi M, Ohashi J, Maeda K, Kato T, Okazaki Y, et al. *Association study of the DISC1/TRAX locus with schizophrenia in a Japanese population*. Schizophr Res 2005;79:175-80.
- <sup>213</sup> Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. *Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family*. Am J Hum Genet 2001;69:428-33.
- <sup>214</sup> Kato T. *Molecular genetics of bipolar disorder*. Neurosci Res 2001;40:105-13.
- <sup>215</sup> Millar JK, Christie S, Anderson S, Lawson D, Hsiao-Wei Loh D, Devon RS, et al. *Genomic structure and localisation within a linkage hotspot of Disrupted In Schizophrenia 1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia*. Mol Psychiatry 2001;6:173-8.
- <sup>216</sup> Millar JK, Christie S, Semple CA, Porteous DJ. *Chromosomal location and genomic structure of the human translin-associated factor X gene (TRAX; TSNAX) revealed by intergenic splicing to DISC1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia*. Genomics 2000;67:69-77.
- <sup>217</sup> Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. *Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia*. Hum Mol Genet 2000;9:1415-23.
- <sup>218</sup> Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J, Persaud S, Kane JM, Lipsky RH, et al. *Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder*. Am J Hum Genet 2004;75:862-72.
- <sup>219</sup> Zhang F, Sarginson J, Crombie C, Walker N, St Clair D, Shaw D. *Genetic association between schizophrenia and the DISC1 gene in the Scottish population*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;141:155-9.

- 220 Chen QY, Chen Q, Feng GY, Lindpaintner K, Wang LJ, Chen ZX, et al. *Case-control association study of Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) gene and schizophrenia in the Chinese population.* J Psychiatr Res 2007;41:428-34.
- 221 Qian L, Zhao J, Shi Y, Zhao X, Feng G, Xu F, et al. *Brain-derived neurotrophic factor and risk of schizophrenia: an association study and meta-analysis.* Biochem Biophys Res Commun 2007;353:738-43.
- 222 Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Ohta K, et al. *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms.* Neurosci Lett 2006;401:1-5.
- 223 Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H, Komatsu N, Okamura N, Koike K, et al. *Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls.* Neurosci Lett 2003;351:111-4.
- 224 Skibinska M, Hauser J, Czerski PM, Leszczynska-Rodziewicz A, Kosmowska M, Kapelski P, et al. *Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder.* World J Biol Psychiatry 2004;5:215-20.
- 225 Rosa A, Cuesta MJ, Fatjo-Vilas M, Peralta V, Zarzuela A, Fananas L. *The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;141:135-8.
- 226 Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P, et al. *BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population.* Mol Psychiatry 2005;10:208-12.
- 227 Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B, Piccardi P, Mucci A, Invernizzi G, et al. *COMT Val(158)Met and BDNF C(270)T polymorphisms in schizophrenia: a case-control study.* Schizophr Res 2005;73:27-30.
- 228 Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. *An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients.* Neurosci Lett 2003;349:206-8.
- 229 Iritani S, Niizato K, Nawa H, Ikeda K, Emson PC. *Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:801-7.
- 230 Szczepankiewicz A, Skibinska M, Czerski PM, Kapelski P, Leszczynska-Rodziewicz A, Slopien A, et al. *No association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene C-270T polymorphism with schizophrenia.* Schizophr Res 2005;76:187-93.
- 231 Nawa H, Futamura T, Mizuno M, Takahashi M, Toyooka K, Someya T. *Contribution of neurotrophic factors and cytokines to schizophrenia.* Nippon Rinsho 2003;61:521-8.
- 232 Chen QY, Chen Q, Feng GY, Wan CL, Lindpaintner K, Wang LJ, et al. *Association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and schizophrenia in the Chinese population.* Neurosci Lett 2006;397:285-90.
- 233 Seidman LJ, Wencil HE. *Genetically mediated brain abnormalities in schizophrenia.* Curr Psychiatry Rep 2003;5:135-44.
- 234 Tochigi M, Otowa T, Suga M, Rogers M, Minato T, Yamasue H, et al. *No evidence for an association between the BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia or personality traits.* Schizophr Res 2006;87:45-7.
- 235 Molnar M, Potkin SG, Bunney WE, Jones EG. *MRNA expression patterns and distribution of white matter neurons in dorsolateral prefrontal cortex of depressed patients differ from those in schizophrenia patients.* Biol Psychiatry 2003;53:39-47.
- 236 Naoe Y, Shinkai T, Hori H, Fukunaka Y, Utsunomiya K, Sakata S, et al. *No association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and schizophrenia in Asian populations: Evidence from a case-control study and meta-analysis.* Neurosci Lett 2007;415:108-12.
- 237 Szekeres G, Juhasz A, Rimanoczy A, Keri S, Janka Z. *The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia.* Schizophr Res 2003;65:15-8.
- 238 Duan J, Martinez M, Sanders AR, Hou C, Burrell GJ, Krasner AJ, et al. *DTNBP1 (Dystrobrevin binding protein 1) and schizophrenia: association evidence in the 3' end of the gene.* Hum Hered 2007;64:97-106.
- 239 Mutsuddi M, Morris DW, Waggoner SG, Daly MJ, Scolnick EM, Sklar P. *Analysis of high-resolution HapMap of DTNBP1 (Dysbindin) suggests no consistency between reported common variant associations and schizophrenia.* Am J Hum Genet 2006;79:903-9.
- 240 Vilella E, Costas J, Sanjuan J, Guitart M, De Diego Y, Carracedo A, et al. *Association of schizophrenia with DTNBP1 but not with DAO, DAOA, NRG1 and RGS4 nor their genetic interaction.* J Psychiatr Res 2008;42:278-88.
- 241 Morris DW, McGhee KA, Schwaiger S, Scully P, Quinn J, Meagher D, et al. *No evidence for association of the dysbindin gene.* Schizophr Res 2003;60:167-72.
- 242 Tochigi M, Zhang X, Ohashi J, Hibino H, Otowa T, Rogers M, et al. *Association study of the dysbindin (DTNBP1) gene in schizophrenia from the Japanese population.* Neurosci Res 2006;56:154-8.
- 243 Fanous AH, van den Oord EJ, Riley BP, Aggen SH, Neale MC, O'Neill FA, et al. *Relationship between a*

- high-risk haplotype in the *DTNBP1* (dysbindin) gene and clinical features of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1824-32.
- 244 Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene *DTNBP1*, the human ortholog of the mouse *dysbindin* gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71:337-48.
- 245 McGuffin P, Tandon K, Corsico A. Linkage and association studies of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:121-7.
- 246 Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, et al. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, *dysbindin*, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am J Hum Genet* 2003;72:185-90.
- 247 Van Den Bogaert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, Ohlraun S, Kovalenko S, et al. The *DTNBP1* (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease. *Am J Hum Genet* 2003;73:1438-43.
- 248 Luo X, Klempan TA, Lappalainen J, Rosenheck RA, Charney DS, Erdos J, et al. *NOTCH4* gene haplotype is associated with schizophrenia in African Americans. *Biol Psychiatry* 2004;55:112-7.
- 249 Tochigi M, Zhang X, Umekage T, Ohashi J, Kato C, Marui T, et al. Association of six polymorphisms of the *NOTCH4* gene with schizophrenia in the Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;128:37-40.
- 250 Anttila S, Kampman O, Illi A, Roivas M, Mattila KM, Lassila V, et al. *NOTCH4* gene promoter polymorphism is associated with the age of onset in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2003;13:61-4.
- 251 Shibata N, Ohnuma T, Higashi S, Higashi M, Usui C, Ohkubo T, et al. Genetic association between *Notch4* polymorphisms and Japanese schizophrenics. *Psychiatr Genet* 2006;16:77-9.
- 252 Tazi-Ahnini R, Timms JM, Cox A, Wilson AG. Identification of novel single nucleotide polymorphisms within the *NOTCH4* gene and determination of association with MHC alleles. *Eur J Immunogenet* 2003;30:101-5.
- 253 Takahashi S, Cui YH, Kojima T, Han YH, Yu SY, Tanabe E, et al. Family-based association study of the *NOTCH4* gene in schizophrenia using Japanese and Chinese samples. *Biol Psychiatry* 2003;54:129-35.
- 254 Skol AD, Young KA, Tsuang DW, Faraone SV, Haverstock SL, Bingham S, et al. Modest evidence for linkage and possible confirmation of association between *NOTCH4* and schizophrenia in a large Veterans Affairs Cooperative Study sample. *Am J Med Genet* 2003;118B:8-15.
- 255 Carmine A, Chheda MG, Jonsson EG, Sedvall GC, Farde L, Gustavsson JP, et al. Two *NOTCH4* polymorphisms and their relation to schizophrenia susceptibility and different personality traits. *Psychiatr Genet* 2003;13:23-8.
- 256 Wassink TH, Nopoulos P, Pietila J, Crowe RR, Andreasen NC. *NOTCH4* and the frontal lobe in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2003;118B:1-7.
- 257 Swift-Scanlan T, Lan TH, Fallin MD, Coughlin JM, Potash JB, De Paulo JR, et al. Genetic analysis of the (CTG)*n* *NOTCH4* polymorphism in 65 multiplex bipolar pedigrees. *Psychiatr Genet* 2002;12:43-7.
- 258 McGinnis RE, Fox H, Yates P, Cameron LA, Barnes MR, Gray IC, et al. Failure to confirm *NOTCH4* association with schizophrenia in a large population-based sample from Scotland. *Nat Genet* 2001;28:128-9.
- 259 Fan JB, Tang JX, Gu NF, Feng GY, Zou FG, Xing YL, et al. A family-based and case-control association study of the *NOTCH4* gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:100-3.
- 260 Wei J, Hemmings GP. The *NOTCH4* locus is associated with susceptibility to schizophrenia. *Nat Genet* 2000;25:376-7.
- 261 Sklar P, Schwab SG, Williams NM, Daly M, Schaffner S, Maier W, et al. Association analysis of *NOTCH4* loci in schizophrenia using family and population-based controls. *Nat Genet* 2001;28:126-8.
- 262 Ujike H, Takehisa Y, Takaki M, Tanaka Y, Nakata K, Takeda T, et al. *NOTCH4* gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neurosci Lett* 2001;301:41-4.
- 263 Fujii Y, Shibata H, Kikuta R, Makino C, Tani A, Hirata N, et al. Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (*GRM3*) with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2003;13:71-6.
- 264 Norton N, Williams HJ, Dwyer S, Ivanov D, Preece AC, Gerrish A, et al. No evidence for association between polymorphisms in *GRM3* and schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2005;5:23.
- 265 Chen Q, He G, Wu S, Xu Y, Feng G, Li Y, et al. A case-control study of the relationship between the metabotropic glutamate receptor 3 gene and schizophrenia in the Chinese population. *Schizophr Res* 2005;73:21-6.
- 266 Tochigi M, Suga M, Ohashi J, Otowa T, Yamasue H, Kasai K, et al. No association between the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (*GRM3*) and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res* 2006b;88:260-4.
- 267 Bishop JR, Wang K, Moline J, Ellingrod VL. Association analysis of the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (*GRM3*) with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2007;17:358.



- 268 Albalushi T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, et al. *Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008;147:392-6.
- 269 Schwab SG, Plummer C, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Lerer B, Trixler M, et al. *DNA sequence variants in the metabotropic glutamate receptor 3 and risk to schizophrenia: an association study.* Psychiatr Genet 2008;18:25-30.
- 270 Sugaya K. *Neuroreplacement therapy and stem cell biology under disease conditions.* Cell Mol Life Sci 2003;60:1891-902.
- 271 Akahane A, Kunugi H, Tanaka H, Nanko S. *Association analysis of polymorphic CGG repeat in 5' UTR of the reelin and VLDLR genes with schizophrenia.* Schizophr Res 2002;58:37-41.
- 272 Scherk H, Vogeley K, Falkai P. *The importance of interneurons in schizophrenic and affective disorders.* Fortschr Neurol Psychiatr 2003;71(Suppl 1):S27-32.
- 273 Knable MB, Torrey EF, Webster MJ, Bartko JJ. *Multivariate analysis of prefrontal cortical data from the Stanley Foundation Neuropathology Consortium.* Brain Res Bull 2001;55:651-9.
- 274 Eastwood SL, Law AJ, Everall IP, Harrison PJ. *The axonal chemorepellant semaphorin 3A is increased in the cerebellum in schizophrenia and may contribute to its synaptic pathology.* Mol Psychiatry 2003;8:148-55.
- 275 Chen Y, Sharma RP, Costa RH, Costa E, Grayson DR. *On the epigenetic regulation of the human reelin promoter.* Nucleic Acids Res 2002;30:2930-9.
- 276 Costa E, Davis J, Pesold C, Tueting P, Guidotti A. *The heterozygote reeler mouse as a model for the development of a new generation of antipsychotics.* Curr Opin Pharmacol 2002;2:56-62.
- 277 Fatemi SH, Kroll JL, Sary JM. *Altered levels of reelin and its isoforms in schizophrenia and mood disorders.* Neuroreport 2001;12:3209-15.
- 278 Costa E, Davis J, Grayson DR, Guidotti A, Pappas GD, Pesold C. *Dendritic spine hypoplasticity and down-regulation of reelin and GABAergic tone in schizophrenia vulnerability.* Neurobiol Dis 2001;8:723-42.
- 279 Fatemi SH, Earle JA, McMenomy T. *Reduction in reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression.* Mol Psychiatry 2000;5:654-63.
- 280 Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, et al. *Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study.* Arch Gen Psychiatry 2000;57:1061-9.
- 281 Guidotti A, Pesold C, Costa E. *New neurochemical markers for psychosis: a working hypothesis of their operation.* Neurochem Res 2000;25:1207-18.
- 282 Rodriguez MA, Pesold C, Liu WS, Kriho V, Guidotti A, Pappas GD, et al. *Colocalization of integrin receptors and reelin in dendritic spine postsynaptic densities of adult nonhuman primate cortex.* Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:3550-5.
- 283 Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, et al. *Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia.* Arch Gen Psychiatry 2003;60:889-96.
- 284 Herken H, Erdal ME, Boke O, Savas HA. *Tardive dyskinesia is not associated with the polymorphisms of 5-HT2A receptor gene, serotonin transporter gene and catechol-O-methyltransferase gene.* Eur Psychiatry 2003;18:77-81.
- 285 Bray NJ, Buckland PR, Williams NM, Williams HJ, Norton N, Owen MJ, et al. *A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain.* Am J Hum Genet 2003;73:152-61.
- 286 Zhang ML, Yuan GZ, Yao JJ, Qian YC, Zhang X, Huang YP, et al. *Associations between six functional genes and schizophrenia.* Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2003;20:69-71.
- 287 Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J, Hyde TM, et al. *Catechol O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia.* Neuropsychopharmacology 2003;28:1521-30.
- 288 Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. *Eye movement disturbances in schizophrenia and a polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene.* Psychiatry Res 2002;113:49-57.
- 289 Illi A, Kampman O, Anttila S, Roivas M, Mattila KM, Lehtimäki T, et al. *Interaction between angiotensin-converting enzyme and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics.* Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:147-51.
- 290 Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, et al. *Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia.* Biol Psychiatry 2002;52:701-7.
- 291 Hariri AR, Weinberger DR. *Imaging genomics.* Br Med Bull 2003;65:259-70.
- 292 Park TW, Yoon KS, Kim JH, Park WY, Hirvonen A, Kang D. *Functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia.* Eur Neuropsychopharmacol 2002;12:299-303.
- 293 Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, et al. *Prefrontal neurons*

- and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:825-44.
- <sup>294</sup> Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, Bertolino A, Bone AD, Verchinski B, et al. *Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2003;160:709-19.
- <sup>295</sup> Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE. *Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain*. *J Neurosci* 2003;23:2008-13.
- <sup>296</sup> Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. *The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights*. *Mol Psychiatry* 2004;9:14-27.
- <sup>297</sup> Tsai SJ, Yu YW, Chen TJ, Chen JY, Liou YJ, Chen MC, et al. *Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females*. *Neurosci Lett* 2003;338:123-6.
- <sup>298</sup> Semwal P, Prasad S, Varma PG, Bhagwat AM, Deshpande SN, Thelma BK. *Candidate gene polymorphisms among North Indians and their association with schizophrenia in a case-control study*. *J Genet* 2002;81:65-71.
- <sup>299</sup> Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, et al. *A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia*. *Am J Hum Genet* 2002;71:1296-302.
- <sup>300</sup> Schumacher J, Cichon S, Rietschel M, Nothen MM, Propping P. *Genetics of bipolar affective disorders. Current status of research for identification of susceptibility genes*. *Nervenarzt* 2002;73:581-92.
- <sup>301</sup> Norton N, Kirov G, Zammit S, Jones G, Jones S, Owen R, et al. *Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis*. *Am J Med Genet* 2002;114:491-6.
- <sup>302</sup> Huber JC, Schneeberger C, Tempfer CB. *Genetic modelling of the estrogen metabolism as a risk factor of hormone-dependent disorders*. *Maturitas* 2002;42:1-12.
- <sup>303</sup> Chowdari KV, Mirnics K, Semwal P, Wood J, Lawrence E, Bhatia T, et al. *Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia*. *Hum Mol Genet* 2002;11:1373-80.
- <sup>304</sup> Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, Lewis DA, Levitt P. *Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia*. *Mol Psychiatry* 2001;6:293-301.
- <sup>305</sup> Fan JB, Ma J, Zhang CS, Tang JX, Gu NF, Feng GY, et al. *A family-based association study of T1945C polymorphism in the proline dehydrogenase gene and schizophrenia in the Chinese population*. *Neurosci Lett* 2003;338:252-4.
- <sup>306</sup> Lee YH, Nadaraja S, Gu D, Becker DF, Tanner JJ. *Structure of the proline dehydrogenase domain of the multifunctional PutA flavoprotein*. *Nat Struct Biol* 2003;10:109-14.
- <sup>307</sup> Jacquet H, Raux G, Thibaut F, Hecketsweiler B, Houy E, Demilly C, et al. *PRODH mutations and hyperprolinemia in a subset of schizophrenic patients*. *Hum Mol Genet* 2002;11:2243-9.
- <sup>308</sup> Williams M. *Genome-based drug discovery: prioritizing disease-susceptibility/disease-associated genes as novel drug targets for schizophrenia*. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:31-6.
- <sup>309</sup> De Luca V, Wong AH, Muller DJ, Wong GW, Tynedale RF, Kennedy JL. *Evidence of association between smoking and alpha-7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients*. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1522-6.
- <sup>310</sup> Freedman R, Leonard S, Gault JM, Hopkins J, Cloninger CR, Kaufmann CA, et al. *Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7)*. *Am J Med Genet* 2001;105:20-2.
- <sup>311</sup> Xu J, Pato MT, Torre CD, Medeiros H, Carvalho C, Basile VS, et al. *Evidence for linkage disequilibrium between the alpha-7 nicotinic receptor gene (CHRNA7) locus and schizophrenia in Azorean families*. *Am J Med Genet* 2001;105:669-74.
- <sup>312</sup> Riley BP, Makoff A, Mogudi-Carter M, Jenkins T, Williamson R, Collier D, et al. *Haplotype transmission disequilibrium and evidence for linkage of the CHRNA7 gene region to schizophrenia in Southern African Bantu families*. *Am J Med Genet* 2000;96:196-201.
- <sup>313</sup> Freedman R, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Cullum CM, et al. *Schizophrenia and nicotinic receptors*. *Harv Rev Psychiatry* 1994;2:179-92.
- <sup>314</sup> Iwata Y, Nakajima M, Yamada K, Nakamura K, Sekine Y, Tsuchiya KJ, et al. *Linkage disequilibrium analysis of the CHRNA7 gene and its partially duplicated region in schizophrenia*. *Neurosci Res* 2007;57:194-202.
- <sup>315</sup> Fan JB, Ma J, Li XW, Zhang CS, Sun WW, He G, et al. *Population-based and family-based association studies of an (AC)<sub>n</sub> dinucleotide repeat in alpha-7 nicotinic receptor subunit gene and schizophrenia*. *Schizophr Res* 2006;84:222-7.
- <sup>316</sup> Neves-Pereira M, Bassett AS, Honer WG, Lang D, King NA, Kennedy JL. *No evidence for linkage of the CHRNA7 gene region in Canadian schizophrenia families*. *Am J Med Genet* 1998;81:361-3.