Dit artikel staat op een website (www.spijkerstudie.nl). Als u rechtstreeks op dit artikel gekomen bent, adviseer ik u voor andere artikelen die u mogelijk interesseren de website zelf verder te bekijken

Schizofrenie in het licht van de ICD en ICF

Belangrijkste punten:

1. De belangrijkste pathofysiologische processen -voor zover bekend- op het niveau van neuronen en netwerken bij schizofrenie worden samengevat.
2. Geconcludeerd wordt dat een goed functionerend NMDA-glutamaat-systeem essentieel is voor het functioneren van het dopamine- en het serotonine systeem.
3. De symptomen van schizofrenie zijn vanuit de niet goed functionerende dopamine, serotonine en NMDA-glutamaat systemen te verklaren als verstoringen van functies en vaardigheden en activiteiten, zoals gedefinieerd in ICD en ICF.
4. Het niet goed functioneren van het NMDA-glutamaat systeem lijkt aan het geheel ten grondslag te liggen; dit lijkt vooral te berusten op een ontbrekende of verlaagde productie van het NR1 eiwit, wat op zijn beurt essentieel is voor de vorming van de NMDA-glutamaat receptor.
5. Een hypothese omtrent deze ontbrekende productie wordt geformuleerd: een virus zou de vorming van dit eiwit in de weg kunnen staan. Het Herpes Simplex Virus is daar een goede kandidaat voor. Deze hypothese wordt uitgewerkt in artikel 5b.

Trefwoorden: Schizofrenie, dopamine, serotonine, glutamaat, dysbindine, neureguline, mRNA, Herpes Simplex.

Inleiding.

Schizofrenie is een ziektebeeld dat gepaard gaat met doorgaans ten minste twee van de positieve symptomen: wanen, hallucinaties, onsamenhangende spraak, ernstig chaotisch of katatoon gedrag, en de aanwezigheid van één of meer negatieve symptomen: apathie, gebrek aan spraak, passiviteit, of vervlakt affect. Het onderzoek naar de pathofysiologie van schizofrenie door onderzoekers die uitgaan van een biologische oorzaak, richt zich vooral op het disfunctioneren van de neuronen, die in netwerken moeten samenwerken. Doel van dit artikel is de symptomen van schizofrenie in kaart te brengen in termen van ICD en ICF[1] [2] (zie ook artikel 3 op deze website dat hier over gaat, en waar de lijn van biologische processen naar functies, vaardigheden en participatie wordt uitgewerkt). Deze symptomen proberen we te verbinden aan pathofysiologische processen en op basis daarvan proberen we de basisfactoren aan te wijzen die ten grondslag liggen aan schizofrenie. In de volgende webpagina (5b) werken we het geheel rond die basis factoren nader uit. De studie op de pagina die u hier voor u hebt is gericht op de processen in neuronen en de netwerken daarvan. Sommige andere factoren die wel genoemd worden als oorzaak van schizofrenie, maar waarvan geen rechtstreeks verband bekend is met biologische functies in termen van ICD en ICF, zoals erfelijkheid, virusinfecties etc. worden wel aangestipt, maar zijn geen onderdeel van de centrale literatuurstudie; die focust op de processen in neuron en netwerken.

Methode.

Dit artikel betreft primair een literatuurstudie, gebaseerd op recente publicaties met de trefwoorden schizofrenie, in combinatie met de naam van een neurotransmitter of een

andere term die verband houdt met het functioneren van neuronen en netwerken, zoals in de artikelen 2a en 2b besproken. Uitsluitend review artikelen zoals aangetroffen met Google en PubMed, worden geciteerd, tenzij er aanleiding was een specifiek onderwerp nader uit te diepen[a]. Het geheel leidt tot een overzicht van wat er de laatste jaren geschreven is over de pathofysiologie van schizofrenie, dus op het neurobiologische niveau. De bevindingen worden samengevat en besproken; meer gedetailleerde resultaten uit de literatuur worden in bijlages weergegeven. Daarna worden de bevindingen besproken en vertaald in termen van de ICF. Tenslotte wordt geprobeerd op basis daarvan een richting wijzende hypothese over de neuronale pathofysiologie bij schizofrenie op te stellen. In het artikel 5b wordt daarop verder doorgegaan.

Bevindingen.

In de literatuur wordt de pathofysiologie van schizofrenie veelal verbonden met afwijkingen in neurotransmitters en de er bij behorende receptoren. We volgen deze benadering, en bespreken achtereenvolgend dopamine, serotonine en glutamaat met de er bij behorende biologische processen. Hier en daar zal wat overlap optreden tussen deze paragrafen. Daarna komen de mogelijke oorzaken van schizofrenie aan de orde, en wordt een hypothese daarover geformuleerd.

Dopamine. Dopamine is een belangrijke neurotransmitter in de hersenen van zoogdieren en ook van de mens[3]. De stof wordt sinds de 60-er jaren van de vorige eeuw in verband gebracht met schizofrenie. Dopamine is een monoamine neurotransmitter[b]. Het wordt aangemaakt in de dopaminerge neuronen in de ventrale tegmentale area van de substantia nigra, in de middenhersenen en in de nucleus arcuatus van de hypothalamus, en in gliaweefsel[4]. De stof wordt aangemaakt uit fenylalanine, een stof die in gezonde voeding voorkomt, en die omgezet wordt in thyrosine, welke op zijn beurt omgezet wordt in L-DOPA. Deze laatste stof wordt door een enzym “aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)” [c] omgezet in dopamine. Neuronen die gebruik maken van dopamine worden vooral gevonden in de hypothalamus, nervus olfactorius, de substantia nigra, in de middenhersenen (het striatum) en de ventrale tegmentale area, in de grijze stof rond het centrale kanaal en in de retina. Dopamine speelt een centrale rol bij ‘reward’[d], bij remming van de productie van prolactine, verder bij slaap, stemming, aandacht, gedrag, controle van misselijkheid en braken en bij pijn geleiding. Daarnaast is het betrokken bij het controleren van beweging, emoties en cognitie[5].

Bij schizofrenie is er sprake van een verhoogde activiteit van dopamine in sommige delen van het centrale zenuwstelsel[6], met name in het striatum, maar in andere delen zoals de frontale kwab is er juist verminderde activiteit[7] [8]. Inmiddels is ook duidelijk dat het bij schizofrenie niet gaat om een geïsoleerde hyperactiviteit van dopamine, maar dat ook afwijkingen in andere neurotransmitters (glutamaat, GABA, serotonine, acetylcholine en endocannaboïden een rol spelen) en dat er daarnaast een ontstekingsreactie aanwezig is[9].[10] Novak[11] voegt daaraan toe dat CaMKII, een stof die via kinases de calcium release uit het

---

[a] Voetnoten worden in dit artikel aangeduid met een letter en literatuurverwijzingen met een cijfer.

[b] Zie ook de desbetreffende paragraaf in artikel 2a over de zenuwcel.

[c] Deze stof komen we ook weer tegen bij de synthese van serotonine.

[d] Het woord ‘reward’ is Engels voor beloning. Het wordt veel gebruikt om een plezierig gevoel aan te geven dat je b.v. kunt hebben na een gebeurtenis of na het toedienen van een stof

endoplasmatisch reticulum beïnvloedt, zowel het dopamine als het glutamaat systeem reguleert, en dat deze stof bij patiënten met schizofrenie verhoogd aanwezig is.
Dopamine wordt ook wel in verband gebracht met andere ziektebeelden, zoals verslaving of de ziekte van Parkinson, maar dat laten we hier buiten beschouwing.
Er zijn momenteel 5 dopamine receptoren bekend, die bekend staan als D_1, D_2, D_3, D_4 en D_5. Er blijken twee hoofdgroepen dopamine receptoren te zijn: een groep (D_1 en D_5) ook wel de D_1 -achtige groep genoemd, die adenylcyclase (AC) stimuleert, en een groep die dat niet doet (D_2, D_3 en D_4), ook wel de D_2 -achtige groep genoemd, maar deze laatste groep doet wel iets met de vorming van cyclisch aminomono-phosphatase (cAMP). In de literatuur wordt ook wel kortweg van D_1 en D_2 gesproken als eigenlijk D_1- achtig en D_2-achtig bedoeld wordt. De D_1 en D_5 genen hebben een structuur gemeen met de meeste andere genen van receptoren die werken via een G-proteïne, en de genen van de andere dopaminereceptoren hebben dat niet. Wel werken ze allemaal o.a. via G-proteïnen. D_1 receptoren vinden we vooral in de frontaalkwab en D_2 receptoren in het striatum[12]. De effecten van dopamine bij prikkeling van de diverse receptoren wordt in tabel 1 hieronder samengevat.

Tabel 1. Samenvatting van de effecten van prikkeling van dopamine op de diverse receptoren. + betekent een stimulerend effect en – betekent een afremmend effect. De toelichting staat er onder bij het getal tussen haakjes .

	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5
Adenylcyclase; stimulering hiervan leidt tot vrijmaken van energie uit ATP en ADP, remming tot het tegendeel en tot moeheid (1)	+	-	-	-	+
Vrijkomen van Ca^{++} uit endoplasmatisch reticulum.(2)	+	+	-	-	+
Effect op Ca^{++} kanaal (+ is openen - is sluiten) (2)	-	+	+	+	-
K^+ kanalen openend (3)	Wisselend	+	+	+	wisselend
Vrijkomen van Arachidon zuur (AA) (4)	-	+	+	+	-
ATP-ase (Na^+ /K^+ balans en dus gevoeligheid voor depolarisatie) (3)	-	+	+	+	-
Uitgroei van uitsteeksels aan cellen (plasticiteit)		+	+	+	

(1) Er is geen reden bekend waarom dopamine in de synapsspleet zou kiezen voor een bepaald type dopamine receptor; dat betekent dat de verhouding van het aantal beschikbare D_1/D_5 receptoren ten opzichte van de het aantal D_2/D_3/D_4 receptoren bepaalt wat uiteindelijk het effect is van prikkeling met dopamine: energie beschikbaar voor het in stand houden en herstellen van het potentiaal verschil over de celmembraan en daarmee voor het doorgeven van signalen of juist niet.
(2) Een hoge Ca^{++} concentratie intracellulair verhoogt de prikkelbaarheid van de cel.
(3) De uitstroom van K^+ uit de cel leidt tot een stijging van het potentiaal verschil tussen binnen en buiten de cel. Dit op zijn beurt maakt het moeilijker voor het neuron om dopamine te laten vrijkomen uit de cel. Prikkeling van $D_{2/3/4}$ receptoren heeft dus een stabiliserend effect.
(4) AA, een essentieel vetzuur, heeft twee fysiologische rollen in het lichaam: het speelt een rol in het immuunstelsel, en het vertoont interactie met transcriptie van chemische signalen van en naar de celkern. Welke betekenis dit uiteindelijk heeft voor de signaal transmissie is nog niet duidelijk. Wel ligt het voor de hand dat een tekort er aan de signaal transmissie zal verstoren.

Gangbare antipsychotica hebben gemeenschappelijk dat ze de D_2 receptoren blokkeren[13 14]. Recent onderzoek heeft laten zien dat dopamine ook betrokken is bij het reguleren van veel cellulaire responses, b.v. bij het fijn-regelen van de expressie van gedrag en andere functies die samenhangen met dopamine. Dit heeft te maken met afwisselende koppeling van G-proteïnen of van andere mechanismen dan koppeling aan G-proteïnen, waarbij ionen kanalen, of eiwitten zoals β-arrestine betrokken zijn. Verder blijken er stoffen te zijn die lijken op dopamine en daardoor dopamine effecten kunnen nabootsen[15]. Dopamine is ook van belang voor de homeostase van verbindingen in het centrale zenuwstelsel, en daarmee voor de balans tussen diverse neuronale netwerken[16]. Ook de mate waarin bepaalde genen zich

kunnen uiten wordt beïnvloed door dopamine. Het actief-zijn van de dopamine receptoren wordt teruggekoppeld naar het verantwoordelijke gen, dat bij een actieve receptor wat minder actief wordt. De activiteit hiervan wordt gestimuleerd door creatine, meer creatine betekent dat het gen beter kan functioneren[17]. De aan- of afwezigheid van dopamine-activiteit is verder van belang voor de productie van andere neurotransmitters. Er is over en weer onderlinge beïnvloeding van dopamine en serotonine[18]. De distributie van dopamine receptoren in het cerebrum is niet gelijkmatig[19] en dit zou volgens een van de hypothesen de symptomen van schizofrenie verklaren. In het artikel 2a is duidelijk gemaakt dat dopamine bij veel processen in het neuron betrokken is. Deze passage wordt in het kader hieronder nogmaals herhaald.

De belangrijkste zaken waar dopamine receptoren bij betrokken zijn, zijn bij het zenuwstelsel willekeurige beweging, reward, slaap-regeling, voeding, affect, aandacht, cognitieve functie, reuk, gezicht, regulatie van hormonen regulatie van het sympathische stelsel en erectie. Deze receptoren hebben perifeer ook invloed op het immuunstelsel en op de functie van hart en bloedvaten, nieren en het maagdarm kanaal. De signalen kunnen zowel via G- proteïnen als rechtstreeks gaan. Afhankelijk van het soort G-proteïne, stimuleren of remmen ze de productie van de secundaire messenger[e] cAMP. De effecten van dopamine worden in detail in de literatuur besproken; de belangrijkste zijn in de tabel 2 (in het artikel 2a) weergegeven, (net als de belangrijkste effecten van de andere receptoren) en betreffen effecten op ionen kanalen en enzym cascades. Voorbeelden zijn AC en cAMP. Tenslotte is nog van belang hier te melden dat dopamine receptoren invloed kunnen uitoefenen op zowel Glutamaat als GABA receptoren en omgekeerd de receptoren hiervoor op dopamine.

Tenslotte merken we op dat dopamine een centrale rol lijkt te spelen bij verslaving, zie ook de webpagina die daarover gaat. Dit is uitgebreid gedocumenteerd door Korpi et Al[20]. Dopamine komt veel voor in het dACC netwerk, wat betrokken is bij het nemen van besluiten en bij het selecteren van zaken die relevant zijn[21]. Het dACC netwerk bestaat uit verbindingen tussen de dorsale anteriore cortex van de cingula en een aantal subcorticale structuren zoals de Nucleus Accumbens. Stahl[22] beschreef in 2018 dat in netwerken, waarbij het dorsale striatum, de ventrale striatum, de substantia nigra en de ventrale tegmentale area via dopaminerge verbindingen gelieerd zijn, psychotische verschijnselen zoals hallucinaties en delusies kunnen optreden. Hij verbond deze bevinding aan verstoringen in de netwerken van het glutamaat en het serotonine systeem, die tegelijk optreden.

Samenvattend vinden we bij schizofrenie een verhoogde dopamine activiteit in het striatum en een verlaagde in de frontale kwab terwijl in het striatum vooral D_2 receptoren aanwezig zijn en in de frontale kwab vooral D_1 receptoren. Of de verhoogde dopamine activiteit oorzaak dan wel gevolg is van de aandoening staat allerminst vast. De negatieve symptomen en de stoornissen in de cognitie zijn vooral verbonden met de frontale kwab, dus met het fronto-pariëtale netwerk, de positieve symptomen vooral met het striatum en de netwerken aldaar. En er is onderling verband tussen de diverse bij de neurotransmissie betrokken factoren. Van een groot aantal antipsychotica die in gebruik zijn, berust het werkingsmechanisme op interactie met de werking van dopamine, vooral door middel van receptorblokkade of belemmering van hergebruik. Een aantal van de positieve symptomen van schizofrenie zijn te verklaren door de verhoogde prikkelbaarheid van het neuron ten gevolge van dopamine hyperactiviteit. Echter de soms tegengestelde effecten bij prikkeling van óf de $D_{1/5}$ groep óf de $D_{2/3/4}$ groep in combinatie met het ontbreken van een relatie tussen de distributie van de diverse subtypen receptoren en het vóórkomen van ziekten als schizofrenie, maken het echt doorzien van de symptomen moeilijk. Wel is aannemelijk dat de

[e] Met de term secundaire messenger wordt aangegeven dat er een stof intracellulair in een cascade of pathway een rol speelt.

moeheid die we zien na een psychotische aanval te maken heeft met overprikkeling van de $D_{2/3/4}$ receptoren. Ook psychotische angst zou kunnen berusten op overprikkeling van het neuron, leidend tot verhoogde (nor)adrenaline activiteit.

Serotonine. Voor serotonine zijn 14 verschillende receptoren geïdentificeerd; 13 daarvan maken bij hun werking gebruik van G-proteïne gemedieerde processen, de overige van ligand gestuurde ionen kanalen[23]. De verschillende receptoren worden veelal aangeduid met een nummer en een letter; zo heb je 5HT1A,5HT1B, 5HT2A, et cetera.
De serotonine receptor bestaat uit een eiwit dat zich diverse malen door de membraan van de cel heen slingert. Op het eiwit bevinden zich verschillende plaatsen, waaraan liganden zich kunnen binden. Zij veroorzaken dan elders op het eiwit een reactie, óf door activering van een enzymatisch proces, óf door afsplitsing van aminozuur-complexen, óf door de productie of release van G-proteïnen. Deze processen hebben verschillende effecten: prikkeling van de receptor heeft *allereerst* gevolgen voor de Ca^{++} concentratie intracellulair[24]: de gevoeligheid voor depolarisatie wordt er door verhoogd. De G-proteïnen en liganden veroorzaken *ten tweede* opening van de ionenkanalen en daarop aansluitend depolarisatie. En *ten derde* worden andere processen in het neuron beïnvloed via enzymcascades, waarbij het meest een kinase-activatie genoemd wordt. Prikkeling van de receptor kan zo verder leiden tot het activeren van AC, en tot andere enzymatische activiteiten in de cel. De receptor heeft tenslotte een belangrijke plaats bij het functioneren van micro-tubuli in de zenuwcel, er bestaat dus ook een relatie met intracellulaire signaaloverdracht.
De serotonine receptoren zijn vooral aanwezig in de corticale pyramide-regio's, waar ze het vrijkomen van glutamaat beïnvloeden en in de ventrale tegmentale gebieden waar zij het vrijkomen van dopamine beïnvloeden. Zij zijn echter bovendien aanwezig in de cellen in de hersenstam, van waaruit deze neuronen met vrijwel elke plaats in de hersenen in verbinding staan [25].
De 5HT1A receptor is van belang voor het vrijkomen van serotonine zelf en is van belang bij stemming en emotionele regulatie. Prikkeling van deze receptor vermindert de negatieve symptomen van schizofrenie, zoals apathie en emotionele afvlakking. De 5HT2A receptor is een van de meest bestudeerde in het kader van schizofrenie. Deze receptor is overvloedig aanwezig in de prefrontale cortex, en moduleert daar de activiteit van dopamine en glutamaat. Wanneer deze receptor overprikkeld wordt, leidt dat tot hallucinaties, wanen en cognitieve stoornissen[26] . De twee receptoren hebben ten aanzien van stress een tegengesteld effect. Prikkeling van de 5HT1A receptor leidt er toe dat de persoon meer stress kan verdragen; prikkeling van de 5HT2A receptor zet de persoon aan tot reactie op de stress, verhoogt de capaciteit van het zenuwstelsel om te veranderen, nieuwe verbindingen aan te gaan etc[27]. Receptoren zoals 5HT3 en 5HT4 in de darmen zijn belangrijk in het hanteren van nevenwerkingen van antipsychotica.
Serotonine wordt ook buiten het centrale zenuwstelsel aangetroffen; slechts 1-2% van de totale hoeveelheid serotonine in het lichaam bevindt zich in het centrale zenuwstelsel. Het grootste deel bevindt zich in de darmen en bloedplaatjes. Recent onderzoek laat zien dat serotonine ook van belang is in het uitwisselen van signalen via de N. Vagus tussen het zenuwstelsel in de darmen en het CZS; dit onderzoek verkeert echter nog in de verkennende fase[28].
Serotonine zelf is een neurotransmitter die gemaakt wordt uit tryptofaan. Dit gebeurt zowel in de darm als in het CZS, o.a. in de mediane en dorsale raphe kernen. Tryptofaan is een aminozuur, en komt met de voeding. De stof kan de Bloed-Brein-Barrière (BBB) passeren. Echter de serotonine die er uit gemaakt wordt passeert de BBB niet; er is dus "brein serotonine" en "darm-serotonine"[29]. Bij de productie van deze stof uit tryptofaan is een enzym van belang, hetzelfde wat we al zagen bij de productie van dopamine, "aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)". Dit enzym verhoogt de productie van zowel dopamine als van

serotonine. De productie van dit enzym wordt o.a. gereguleerd via de NMDA-Glutamaat receptor; als deze receptor niet actief is verhoogt dit de productie van het enzym[30].

Samenvattend kunnen we stellen dat serotonine een belangrijke rol speelt in de hersenen, bij het reguleren van eetlust, stemming, angst, bewustzijn en observatie, agressie en pijn. De stof heeft ook een rol in de cognitie [31]. De rol bij schizofrenie is niet erg specifiek. Het serotinerge systeem is in bepaalde delen van de hersenen overmatig actief bij schizofrenie, maar dat kan niet in verband gebracht worden met specifieke symptomen. Details hierover staan in de literatuur. Stahl [32] merkt op dat serotonine in het bijzonder een plaats heeft bij het vrijmaken van glutamaat. Of dit oorzaak of gevolg is van de aandoening is ook bij serotonine niet duidelijk. De stof is belangrijk voor stemming, cognitie en emotionele balans. Bij schizofrenie is er teveel van, en heeft dit in het bijzonder effect op bepaalde receptoren en de stof is ook betrokken bij de regulatie van de spiegels van dopamine en van glutamaat. Overprikkeling van de 5HT2A receptor leidt tot hallucinaties, wanen en cognitieve stoornissen. Prikkeling van de 5HT1A receptor heeft invloed op stemming, angst en emotie. Een aantal antipsychotica heeft ook effecten op het serotinerge systeem. Op grond van de effecten van serotonine kunnen we een aantal symptomen van schizofrenie begrijpen. De signaal overdracht wordt gefaciliteerd door serotoninehyperactiviteit en dat past bij veel positieve symptomen van schizofrenie. Echter er zijn ook veel serotonine geïnnerveerde delen van de hersenen die normaal lijken te functioneren bij schizofrenie, en dat past niet bij een verstoring van het serotonine metabolisme als primaire oorzaak van de aandoening.

Glutamaat. Glutamaat is de belangrijkste neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel. Bijna alle neuronen in de hersenen worden beïnvloed door het aminozuur glutamaat[33], maar de receptoren ervoor worden in het bijzonder gevonden in de prefrontale cortex, het striatum en de thalamus. De stof kan door het lichaam zelf gemaakt worden, maar in de praktijk komt het meeste in de vorm van glutamine met de voeding mee. Glutamine wordt door het enzym glutaminase omgezet in glutamaat. Dit gebeurt in het centrale zenuwstelsel in de astrocyten. Glutamine passeert de Bloed-Brein-Barrière, glutamaat niet. Er is ook wel glutamaat in het lichaam (b.v. hart, pancreas), maar die is daar gesynthetiseerd; wij laten die voor ons doel nu buiten beschouwing. De astrocyten reguleren de hoeveelheid glutamaat in de hersenvloeistof [34]. Glutamaat kan door een enzymatisch proces worden omgezet in Gamma-Amino-Boterzuur (GABA) [35] .
Glutamaat is een aminozuur met een hoge concentratie in de hersenen, maar die moet binnen zekere grenzen blijven, anders sterven er neuronen af. Glutamaat wordt door het neuron in de synaptische spleet afgescheiden en prikkelt dan de glutamaat receptor. Wat in de spleet overblijft wordt weer opgenomen door astrocyten en deels afgebroken en deels klaar gemaakt voor hergebruik [36].

Receptoren voor glutamaat: De receptoren zijn zowel metabotroop als ionotroop. De metabotrope werken via G-proteïnen en intracellulaire cascaden, de ionotrope via depolarisatie. De metabotrope reguleren vooral het vrijkomen van glutamaat. Ook metabotrope glutamaat-receptoren zijn mogelijk bij schizofrenie betrokken[37]. Het gaat dan vooral om (het ontbreken van) een modulerend effect op de NMDA receptor, en betreft zowel positieve als negatieve symptomen en cognitie[38].
Er zijn drie subtypes ionotrope receptoren: de NDMA groep, de AMPA groep en de Kaïnaat groep. Voor elk van deze receptoren is er een enkel gen. Bij schizofrenie zijn er geen afwijkingen in deze genen vastgesteld. De NMDA receptor desensibiliseert langzamer dan de andere twee. Vooral de NMDA subgroep wordt in verband gebracht met schizofrenie; gebleken is dat de NMDA-receptorfunctie bij deze patiënten niet goed is/ontbreekt[39] [40]. Dit wordt wel in verband gebracht met verstoring van de functie van serine, een co-enzym wat

nodig is voor de werking van de NMDA receptor[41]. De zelfde auteur geeft ook aan dat het NR2 eiwit nodig is om het NR1 eiwit, waarmee het samen de NMDA receptor vormt, goed te laten functioneren. Dit NR1 eiwit wordt gemaakt op basis van het GRIN deel op het DNA. Hierover hieronder meer. Blokkade van de NMDA receptor roept schizofrenie-achtige symptomen op; verminderde functie van de NMDA-receptor wordt gezien als een belangrijke factor bij schizofrenie, terwijl in sommige hersengebieden het niveau van glutamaat verhoogd is[42] [43]. Dit kan een neurotoxisch effect hebben zoals hier boven gemeld en wordt wel gezien als een van de factoren die bijdraagt aan het atrofiëren van de cortex bij chronische schizofrenie patiënten[44]. Er zijn dan ook minder NMDA receptor eenheden in bepaalde hersengebieden bij deze aandoening, met name in de dorsale anterieure cortex van de cingula, maar ook in het striatum en de prefrontale cortex. Dit correleert met een laag niveau van GABA in deze gebieden[45]. Pogingen om de hoeveelheid en activiteit van NMDA receptoren te beïnvloeden staan nog in de kinderschoenen, en zo ver deze pogingen effect lijken te hebben, hebben ze effect op de negatieve symptomen, en daarbij wordt aan een rol voor GABA gedacht[46]. Aangegeven wordt dat de GABA receptoren niet goed werken bij schizofrenie[47], en dit zou ook het gevolg kunnen zijn van slecht functionerende NMDA receptoren. Verder blijkt het PSD bij glutamaterge receptoren verlaagd aanwezig te zijn[48]; of dit een gevolg is van problemen in de glutamaat receptor of op zich zelf staat wordt niet duidelijk. En tenslotte wordt een verband gesuggereerd tussen ontsteking en een slecht functionerende NMDA receptor[49] [50] [51]; daarbij zou ook microglia betrokken zijn[52]. Terwijl de bevindingen dat er een verhoogde dopamine synthese en afgifte is bij schizofrenie consistent worden gevonden, is dat ten aanzien van glutamaat minder helder. Wel is duidelijk dat glutamaat disfunctie vooral via de NMDA receptor leidt tot de verschijnselen van schizofrenie, terwijl verlaging van glutamaat in de frontale cortex en hippocampus leidt tot negatieve en cognitieve symptomen[53]. Een andere biologische factor die in verband met glutamaat wel benoemd wordt is adenosine[54]. Adenosine werkt via het controleren van de dopamine pathway; een tekort aan adenosine leidt tot verlies aan controle. Toediening van adenosine bij patiënten met schizofrenie leidt tot reductie van de D_2 receptor activiteit bij deze patiënten, en daardoor tot vermindering van de symptomen. Maar ook het glutamaat systeem kan door adenosine beïnvloed worden, adenosine versterkt de NMDA receptor activiteit. Een tekort aan adenosine berust op erfelijke factoren. Echter dit tekort is niet bij alle schizofreniepatiënten aantoonbaar.
Ook de AMPA/Kainaat receptoren worden wel in verband gebracht met schizofrenie. Zij reduceren het remmende effect van GABA in de hippocampus. Kainaat receptoren zijn van belang voor het reguleren van het vrijkomen van transmitters, en voor de post-synaptische effecten van glutamaat[55]. Daarmee zijn ze van belang voor het reguleren van de gevoeligheid van de hersenen voor prikkels en de geleiding van pijnprikkels. Kainaat receptoren worden ook in verband gebracht met epilepsie. Een afwijking in de mGlu-6 subunit staat mogelijk in verband met schizofrenie.

Samenvattend kunnen we vaststellen dat, zoals we ook in de paragrafen over dopamine en serotonine zagen, de NMDA receptor van belang is voor het reguleren van de concentraties dopamine en serotonine, via het enzym “aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)”. Dit enzym verhoogt de productie van zowel dopamine als van serotonine. De productie van dit enzym wordt o.a. gereguleerd via de NMDA-glutamaat receptor; als deze receptor niet actief is verhoogt dit de productie van het enzym [56], en zullen er dus ook verhoogde spiegels dopamine en serotonine zijn. De symptomen van schizofrenie komen dus grotendeels voor rekening van de verhoogde dopamine en serotonine spiegels, maar de oorzaak daarvan ligt in tekorten aan goed functionerende NMDA receptoren. Disfunctioneren van de NMDA-glutamaat receptor wordt thans door een grote groep auteurs (zoals eerder gemeld) beschouwd als de oorzaak van de symptomen van schizofrenie [57] [58] . Zoals eerder gemeld

maakt glutamaat deel uit van een regelkring met dopamine en RSG24; een laag aantal functionerende glutamaat receptoren veroorzaakt een hoge spiegel van dopamine en serotonine, en kan zo leiden tot de symptomen van schizofrenie. Helaas is nog niet duidelijk waarom deze receptor disfunctioneert c.q. verlaagd aanwezig is. Geen van de stoffen die de NMDA- receptorfunctie beïnvloeden (dysbindine, neureguline etc.) vertonen afwijkingen die pathognomoon zijn voor schizofrenie. Van geen van deze stoffen wordt gemeld dat ze het NR1- of NR2-eiwit van de NMDA receptor veranderen en daardoor de receptor onwerkzaam maken; wel hebben ze invloed op het transport ervan, bijvoorbeeld neurofibromine bij het transport van het NR2 eiwit (zie hieronder). Ook hebben er van deze stoffen invloed op de hoeveelheid NMDA receptoren. Het lijkt daarom onwaarschijnlijk dat afwijkingen in deze stoffen “de” oorzaak van schizofrenie zijn; wel kan een afwijking in een of meer van deze stoffen het klinische beeld mede vormgeven. Mogelijk hebben deze stoffen bij mensen die geen schizofrenie hebben, ook wel veel invloed op hun persoonlijkheid. Er zijn nog andere genetische defecten bekend die in associatie met schizofrenie frequent voorkomen, waarvan de werkingsmechanismen niet bekend zijn, maar die wellicht het klinische beeld kleuren. Maar het schizofrenie-vraagstuk kunnen we er niet mee oplossen, daarvoor is het nodig dat we begrijpen hoe het functioneel verlaagde aantal NMDA-receptoren tot stand komt.

De NMDA receptor nader bekeken. Omdat de NMDA-receptor in de literatuur centraal staat zullen we deze nader bezien. De NMDA-receptor bestaat uit een tweetal NR-1 eiwitten en een tweetal NR-2 eiwitten, bijeengehouden door glycine[59]. Beide tweetallen moeten er zijn, wil het glutamaat zich aan de receptor kunnen hechten. Daarbij is de NR-1 sub-unit essentieel voor het functioneren van de receptor. Een geringe variatie in de structuur van het NR-1eiwit is voldoende om de receptor onwerkzaam te maken; een zekere variatie in de NR-2 sub-unit hoeft niet meteen tot de ziekte te leiden, maar draagt ook niet bij aan goed functioneren. Ook kan de receptor niet functioneren zonder glycine. Bij schizofrenie is het NR-1 eiwit verminderd aanwezig en ook het er mee samenhangende PSD-95 eiwit is afwijkend. In het bij het NR-1 eiwit behorende GRIN1-gen worden geen afwijkingen aangetroffen[60 61]. Bij patiënten met schizofrenie is een verlaagde hoeveelheid aangetroffen van het mRNA dat codeert voor het NR-1 eiwit[62].
Het NMDA-kanaal laat zowel Ca^{++} als andere ionen (Na^{+}, K^{+}) door (van intra- naar extra cellulair), Ca^{++} lijkt de klinisch belangrijkste. Alle ionotrope glutamaat-receptoren worden geactiveerd door L-glutamaat. De gevoeligheid van de receptor wordt bepaald door de toestand van de intra- en extracellulaire staarten. Deze wordt enerzijds bepaald door de structuur van het RNA waarmee ze geproduceerd zijn, maar anderzijds ook door b.v. de Ca^{++} concentratie in de cel. De aanwezigheid van andere stoffen, b.v. cysteïne, zink en extracellulaire polyaminen, beïnvloedt de activiteit van de receptor ook. De NMDA-receptoren lijken meer gevoelig te zijn om Ca^{++} door te laten dan de andere glutamaat receptoren. Mg^{++} ionen blokkeren het kanaal, evenals extracellulaire polyaminen bij vooral de AMPA/Kainaat-receptor.
Er zijn heel wat intracellulaire eiwitten die zich binden aan de intracellulaire loops van de NMDA-receptoren. Dit is van belang voor het activeren van de receptor, b.v. door fosforylering, maar ook voor het activeren van intracellulaire signaalroutes. Hierbij zijn zowel G-proteïnen als andere enzymen (bv calmoduline) betrokken; ook wordt het PSD-95 eiwit (post synaptic density protein) genoemd als essentieel voor het kunnen functioneren van de receptor, en dat is verminderd aanwezig bij patiënten met schizofrenie[63].
Prikkeling van de NMDA-receptor heeft effect op het functioneren van de signaal transmissie langs het actine-skelet en op het ontstaan en functioneren van dendritische spinae; dit komt uitgebreid aan de orde in het artikel (2a) over het neuron. Zonder prikkeling van deze receptor functioneren deze stelsels niet goed. Over effecten van prikkeling van de NDMA-receptor op het karyon en perikaryon is niet veel bekend. Wel is duidelijk dat er door

prikkeling van de NDMA-receptor stoffen getransporteerd worden langs het cytoskelet, die in het perikaryon verwerkt worden. Bij het starten van het transport in de axon-hillock zijn ook weer NMDA-receptoren betrokken.
De glutamaat receptoren zijn niet alleen van belang in het centrale zenuwstelsel maar spelen ook een rol bij de regulatie van de insuline productie/afgifte door de pancreas en bij de botresorptie[64]. Omdat dit buiten het onderwerp van deze studie valt laten we dat voor wat het is.

Beïnvloeding van de NMDA-glutamaat receptor
Als we de fysiologie en pathofysiologie (bij schizofrenie) van glutamaat en de NMDA-receptor zouden kennen, zouden we mogelijk aanknopingspunten voor behandeling kunnen vinden[65]. In de reeds genoemde literatuur werd een aantal stoffen genoemd die speciaal invloed hebben op de NMDA receptor: dysbindine, neureguline, DAAO en nog een aantal andere stoffen. Dit is ook uitgebreid aan de orde geweest in artikel 2a, en wordt daarom hier niet uitgebreid herhaald, maar wel in de bijlage I benoemd. Samenvattend kunnen we zeggen dat:

- Dysbindine verlaagd aanwezig is bij veel patiënten met schizofrenie, en dit leidt tot minder actieve NMDA-receptoren[66], maar dit wordt niet gezien als de enige factor die bijdraagt aan het klinische beeld. Wel is er een nauwe samenhang met negatieve symptomen[67].
- Neureguline ook verlaagd aanwezig is bij veel patiënten met schizofrenie, en dat versterkt de symptomen. Het is duidelijk dat de stof een belangrijke rol speelt, samen met de ERB receptor, in de transmissie van signalen, met name in de interneuronen [68]. Tegelijk wordt gemeld door andere onderzoekers[69], dat zij geen duidelijk verband konden vinden tussen veranderingen in de structuur van neureguline en de pathofysiologie van schizofrenie. Ook het feit dat het klinische beeld erg variabel is bij deze patiëntengroep sluit dit tekort als enige primaire oorzaak uit, er moet meer aan de hand zijn, al is wel duidelijk dat de stof een belangrijke plaats heeft in het tot stand komen van het klinische beeld[70]. Gesuggereerd wordt dat de stof belangrijk is voor het transport in het neuron van de NMDA-receptor, of van onderdelen daarvan. Een tekort aan neureguline zou zo kunnen bijdragen aan een tekort van functionele NMDA receptoren[71].
- DAAO invloed heeft op de NMDA receptoren via D serine. Bij schizofrenie is er een teveel aan DAAO, en daardoor een verlaagde hoeveelheid D serine. Het is mogelijk met D serine de symptomen van schizofrenie te verlichten[72], vooral de positieve, echter niet om ze op te heffen. Recent onderzoek laat zien dat remming van DAAO een gunstig effect heeft op de NMDA receptoren.[73] [74]
- RSG24 een onderdeel is van een regelkring waarin de NMDA receptor betrokken is, en die de hoeveelheid van o.a. dopamine reguleert[75]. Het is verminderd aanwezig bij schizofrenie [76, 77].
- Interneuronen met GABA verminderd aanwezig zijn in de frontaalkwab bij patiënten met schizofrenie. De betekenis daarvan is nog niet geheel duidelijk. In een studie uit 2025[78] wordt bepleit dat GABA van belang is om de balans tussen glutamaat en dopamine te reguleren, en zo een rol speelt bij schizofrenie, deze balans zou verstoord zijn.
- Neurofibromine betrokken is bij de werking van kinases die nodig zijn voor het transport van stoffen door het neuron, waaronder het transport van GRIN2B naar de synaps. Dit betekent dat neurofibromine betrokken is bij het transport van onderdelen van de NMDA receptor. Tekort aan neurofibromine betekent dus ook een tekort aan NMDA receptoren. Daarnaast is de stof betrokken bij de energievoorziening in de synaps en de stof bindt zich aan caveoline-1, een stof die van belang is voor de bouw van membranen in en om de cel[79]. De prevalentie van schizofrenie is hoger dan gemiddeld bij personen met een deficiëntie van neurofibromine[80] [81].

Alle beïnvloedende factoren overziend is het duidelijk dat de NMDA receptor een centrale plaats inneemt bij het ziektebeeld. Tandon et al[82] beschouwen het ziektebeeld dan ook als een syndroom, waarbij verscheidene factoren die de NMDA receptor beïnvloeden los van elkaar een rol spelen. De problemen ten gevolge van een verlaagde hoeveelheid mRNA bij de aanmaak van het NR-1 eiwit, een onderdeel van de receptor, mogen daarbij niet over het hoofd gezien worden, naast de problemen met dysbindine, neureguline etc. We komen daar later op terug. Er kunnen nog meer bijdragende factoren zijn; uit genetisch onderzoek is naar voren gekomen dat er veel gen-afwijkingenzijn die worden gevonden bij patiënten met schizofrenie (bijlage II).

Netwerken.

De laatste tijd wordt het schizofrenieprobleem vooral benaderd vanuit de gedachte dat de werking van sommige neuronale netwerken verstoord is; men gaat dus één niveau minder diep dan de bovengenoemde factoren die op cellulair niveau gericht zijn. Petterson-Yeo et al (2010)[83] menen dat het ziektebeeld schizofrenie berust op het ontbreken van een aantal verbindingen tussen diverse hersengebieden, met name in de frontaalkwab; Schmidt et al (2015)[84] ondersteunen die gedachte, evenals Luvsannyam et al[85]. De vraag hoe het komt dat die netwerken niet goed functioneren wordt daarbij niet beantwoord. De genoemde symptomen van schizofrenie kunnen beschouwd worden als verstoringen van functies[f] en/of activiteiten in het centrale zenuwstelsel. We zien dan wanen als uiting van verstoring van het denken, hallucinaties als uiting van verstoring van de perceptie, onsamenhangende spraak als uiting van verstoring van functies gerelateerd aan taal, ernstig chaotisch gedrag als uiting van verstoring van globale psychosociale functies en katatoon gedrag als uiting van verstoring van psychomotorische functies, apathie als uiting van verstoring van temperament en persoonlijkheid, gebrek aan spraak als uiting van verstoring van functies gerelateerd aan taal, passiviteit als uiting van verstoring van functies gerelateerd aan energie en driften, en vervlakt affect als uiting van verstoring van functies gerelateerd aan stemming. Al deze functies worden gerepresenteerd in een eigen specifiek netwerk, waarbij er soms delen van netwerken samenvallen (zie ook artikel 2[b] op deze website, waar de netwerken die hier bij passen beschreven worden). Looijestijn et Al[86] geven aan dat verschillende symptomen van schizofrenie samenhangen met een aantal factoren, die op verscheiden niveaus beschreven kunnen worden: op microscopisch niveau waar neuronale netwerken verstoord zijn, op mesoscopisch niveau waarbij globale hersen toestanden worden gevonden en op macroscopisch niveau in verband met sociale netwerk structuren[g]. Ribolsy et Al[87] stelden vast dat het corpus callosum structurele defecten vertoont bij patiënten met schizofrenie, waardoor de hersenhelften asymmetrisch functioneren. Schmidt et Al[88] (zie eerder) vonden dat de frontale cortex afwijkende verbindingen vertoonde; zij veronderstellen dat dit berust op afwijkingen in het glutamaat systeem. Zhu et al[89] stelden daarentegen vast dat er weinig of geen structurele verschillen zijn in de verbindingen prefrontaal tussen de twee hersenhelften bij gezonden en schizofrenie patiënten. Hoe dan ook, bij schizofrenie is er dus een aantal niet goed functionerende netwerken, en de focus ligt daarbij op de verbindingen

[f] Functies en activiteiten in termen van de ICF (zie het artikel 3 daar over op deze website).

[g] Het is aantrekkelijk te proberen dit concept te koppelen aan de systematiek van de ICF; zover mij bekend is dat nog niet gedaan; het microscopische niveau zou mogelijk gekoppeld kunnen worden aan functies (in termen van de ICF), het mesocopische niveau aan activiteiten en het macroscopische niveau aan participatie. Maar centraal staat dan toch het verstoord zijn van functies en daarmee dus van netwerken op het microscopische niveau. Zie voor nadere uitleg over de ICF artikel 3a op deze site.

tussen de prefrontale cortex, het striatum, substantia nigra, de nucleus accumbens en de ventrale tegmentale area. Hiermee is nog niets gezegd over de oorzaak van die verstoringen, maar is wel duidelijk welke neuronale netwerken betrokken zijn bij de ziekte. Niet alle netwerken vallen altijd uit, er zijn diverse combinaties mogelijk, en dat verklaart deels het wisselende klinische beeld. Deze netwerken zijn nog niet allemaal volledig in detail in kaart gebracht, daar wordt nog nader onderzoek naar verricht.

Oorzaken. De oorzaak van de verstoring van de netwerken is dus nog niet bekend. Er worden in de literatuur diverse etiologische factoren benoemd die wel een rol lijken te spelen. De gedachte dat de aandoening psychogeen is (de dominante moeder), is helemaal verlaten. De potentiële oorzaken vatten we als volgt samen:

- Genetische factoren lijken zeker een rol te spelen[90]. Defecten in de plaatsen op de chromosomen die uiteindelijk de receptoren voor dopamine, serotonine en/of glutamaat aanmaken zijn echter niet aangetoond[91]. Er zijn wel andere gendefecten gevonden die mogelijk een relatie hebben met de ziekte[92, 93 ,94, 95]. Deze worden nader toegelicht in bijlage II. In de literatuur wijst veel er op dat de ziekte zetelt in de NDMA-glutamaat receptor [96 97 98 99 100] en dat de dopamine- en serotonine-overactiviteit daar secundair aan zijn [101]. Ook komen we de veronderstelling tegen dat er niet één enkel verantwoordelijk gendefect is bij schizofrenie, maar dat er meerdere gendefecten zijn die samen aan de ziekte bijdragen[102, 103]. Anderzijds is het wel vreemd dat er een samenspel van een groot aantal relatief zeldzame gendefecten verantwoordelijk zou zijn voor het ziektebeeld, dan zou de ziekte veel zeldzamer zijn dat wat we nu waarnemen. Het lijkt aannemelijker dat er één of enkele defecten zijn die essentieel zijn voor het ontstaan van het klinische beeld, terwijl andere defecten – wanneer die aanwezig zijn - de presentatie daarvan inkleuren, dat zou de veelvormigheid van schizofrenie verklaren. Welke die essentiële gendefecten zijn is nog niet duidelijk.
- Seizoensinvloeden: Het is gebleken dat kinderen die later schizofrenie zouden blijken te krijgen, vaker in de winter of vroege lente zijn geboren dan op basis van de bevolkingsgeboortecijfers verwacht mocht worden[104]. Dit wordt echter door sommigen betwijfeld[105]. Of dit, als dit zo is, samenhangt met een infectie tijdens de zwangerschap is wel onderzocht [106], maar hoewel mogelijk seizoensinvloeden een rol spelen, kon nog niet definitief worden vastgesteld met welke infectie dit dan te maken zou hebben.
- Problemen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Er lijkt een samenhang te bestaan tussen ondervoeding in het eerste trimester van de zwangerschap, immers de periode dat de neuraal buis zich ontwikkelt tot hersenen, en schizofrenie[107]. Het mechanisme waarlangs dit zou moeten werken is nog niet bekend.
- Infectie: men heeft gezocht naar een samenhang met influenza-achtige verschijnselen tijdens de zwangerschap. Deze samenhang is niet aangetoond.[108] Ook het mechanisme waarlangs influenza tijdens de zwangerschap tot schizofrenie zou leiden is niet duidelijk; gedacht wordt aan beïnvloeding van het immuun stelsel maar dit is goeddeels speculatief. Najar et al (2013)[109] presenteren een casestudy waarin een meisje psychoses kreeg op basis van een auto-immuun ontstekingsproces. Al-Diwani et al (2017)[110] menen dat schizofrenie een auto-immuun probleem is, en Anderson et al (2023)[111] ondersteunen dit. Op basis van hun gegevens mogen we concluderen dat er immuunprocessen zijn bij patiënten met schizofrenie, die we bij gezonden niet zien. Deze processen moeten een onderdeel zijn van het gehele proces wat leidt tot het ziektebeeld. Ook het gegeven dat gebruik van antibiotica zoals penicilline of de derivaten daarvan, die werken door peptidoglycanen af te breken en daardoor o.a. het immuunstelsel activeren[112] psychoses kan uitlokken of versterken steunt deze gedachte. Dit zou daarnaast ook veroorzaakt kunnen worden door de verstoring van de darmflora welke door antibiotica veroorzaakt kan worden, en welke o.a.

kan leiden tot activering van de microglia[113]. Deze optie wordt tegenwoordig onderzocht; conclusies zijn er nog niet. Gedacht wordt aan verstoring van het metabolisme van korte keten vetzuren[114], of aan prikkeling van de N. Vagus of een combinatie daarvan.

- Andere factoren zoals leven op het platteland en de sociaal economische klasse zijn wel onderzocht, maar konden nog niet tot een conclusie leiden.[115] Wel is duidelijk dat onder migranten meer schizofrenie voorkomt dan onder autochtonen; een sluitende verklaring hiervoor is er nog niet[116].
- Ook wordt wel een afwijkende architectuur van de hersenschors beschreven[117 118]. Of die een gevolg is van de aandoening, of eventueel dezelfde oorzaak heeft als schizofrenie, dan wel een oorzaak ervan is, is niet duidelijk. Autophagie wordt genoemd als een van de mechanismen waarlangs dit tot stand zou kunnen komen[119].

Symptomen en de glutamaat receptor.

Bij de symptomen van schizofrenie kunnen we onderscheid maken in primaire, secundaire en tertiaire symptomen[120]:

- primaire symptomen zijn die welke rechtstreeks veroorzaakt worden door de verstoring van het biologische proces op neurofysiologisch en op functie niveau[121 122]. Voor de signaaloverdracht zijn niet alleen de elektrische impulsen via de celmembraan van belang, maar ook de chemische signalen die via het actine-skelet verlopen (zie ook artikel 2a over het neuron). Als het afgeven van de chemische signalen niet verloopt zoals eigenlijk zou moeten, leidt dat tot het doorgeven van verkeerde boodschappen.
- Secundaire symptomen zijn die, welke veroorzaakt worden door de reactie van de patiënt hierop en
- tertiaire die welke veroorzaakt worden door (de perceptie van de patiënt) van de reactie van de omgeving op de ziekte.

Slechts een deel van de symptomen zal dus rechtstreeks aan de verstoorde glutamaat-receptorfunctie gelieerd kunnen worden, de overige zullen secundair of tertiair zijn. Dat betekent ook, dat als we ooit in staat zijn het primaire defect te overkomen, er begeleiding etc. nodig zal blijven in verband met de secundaire en tertiaire problematiek, vooral bij personen die reeds langer ziek zijn.

In Tabel 2 staan de symptomen samengevat die we nu primair kunnen noemen in relatie tot een disfunctionerende NMDA-glutamaat receptor, gerelateerd aan functies en activiteiten en participatie vanuit de ICF.

Tabel 2. Effecten van een tekort aan goed functionerende NDMA-glutamaat receptoren

Via verhoogd Ca^{++} gehalte	Dit zal er toe leiden dat er gemakkelijk depolarisatie plaatsvindt. Spontane depolarisatie kan leiden tot het overdragen van 'verkeerde boodschappen', wat zich uit in de vorm van wanen en hallucinaties, (functieniveau) maar in het motorische deel van het zenuwstelsel ook tot stereotype beweging of verstarring (activiteitenniveau).
Via defecte vorming van en tekort aan dendritische spinae en slechte ordening daarvan.	Dit leidt tot 'verkeerde' contacten, en tot een ander functioneren van de neuronale netwerken. Ook dit kan aanleiding zijn tot wanen en hallucinaties (functieniveau) en tot chaotisch gedrag (activiteitenniveau).
Via gestoorde overdracht van signalen langs het actine skelet.	Waar dit toe leidt bij het verwerken van deze signalen in het (peri)karyon is niet volledig helder, maar dat het moet leiden tot verstoring daarvan is duidelijk. Welke effecten dat op zijn beurt heeft op de labeling van stoffen door het Golgi apparaat laat zich raden. Ook dit kan leiden tot wanen, hallucinaties (functieniveau) en chaos (functie- en/of activiteitenniveau).
Via verhoogde prikkelbaarheid van de axon-hillock	Dit leidt er toe dat een veelheid van signalen langs het axon verstuurd wordt. Ook dit leidt weer tot chaos en mogelijk tot katatonie. (functie- en activiteitenniveau)

Samenvattend krijgen we dus te veel signalen, en signalen die aankomen op een bestemming waarvoor ze niet bedoeld waren en mogelijk van een aard die niet bedoeld was. Ook de oorsprong van de signalen kan niet worden herkend. Dit zal primair leiden tot wanen, hallucinaties, en ernstig chaotisch of katatoon gedrag (vooral functieniveau). De onsamenhangende spraak en de negatieve symptomen: apathie, gebrek aan spraak, passiviteit, vervlakt affect (activiteiten niveau) kunnen gezien worden als secundair hieraan, de patiënt probeert om zo weinig mogelijk impulsen door zijn brein te laten lopen. Deze symptomen kunnen ook primair zijn als er b.v. een gestoorde neureguline of dysbindine activiteit is (en dan is het op functieniveau) . De patiënt komt in een wereld terecht waarbij hij de signalen van anderen niet goed kan interpreteren en dat leidt tertiair tot stoornissen in het sociaal functioneren (activiteitenniveau en participatieniveau) We kunnen dus goed begrijpen dat een tekort aan goed functionerende NMDA-glutamaat receptoren leidt tot het klinische beeld schizofrenie.

De glutamaat-receptor zelf is onveranderd bij patiënten met schizofrenie. Het centrale probleem is het lage aantal functionerende receptoren. Dit kan veroorzaakt worden door afwijkende glutamaat-receptor eiwitten resp. verminderd transport daarvan, en/of door een veranderd secundair signaleringstelsel [123,124]. In tabel 3 recapituleren we wat we weten over het proces waarlangs de glutamaat-receptor tot stand komt.

Tabel 3. Samenvatting van wat bekend is over de 'productie' van de NMDA-glutamaat receptor.

Onderdeel	Bevindingen
Chromosoom/DNA	GRIN1 en GRIN 2 geen afwijkingen vastgesteld
mRNA dat codeert voor NMDA receptor (NR1-eiwit)	Verlaagde hoeveelheid vastgesteld
Ribosoom/endoplasmatisch reticulum	Geen afwijkingen bekend
Golgi apparaat	Geen primaire afwijkingen bekend
Cytoskelet postsynaptisch	Zelf normaal, mogelijk wel gestoord transport van receptor naar de dendriet onder invloed van genetische defecten, maar niet bij iedere patiënt het zelfde
NMDA receptor	Verlaagde hoeveelheid, overigens normale receptoren vastgesteld
Postsynaptische processen	Afwijkingen bekend, afhankelijk van genetisch defect, maar lang niet bij iedere patiënt dezelfde
Actine skelet presynaptisch	Afwijkend transport hierlangs deels afhankelijk van genetisch defect, maar lang niet bij iedere patiënt hetzelfde.

Inmiddels is duidelijk dat er een verminderde hoeveelheid NR-1 eiwit en een verminderde hoeveelheid NR-2a en NR-2c eiwit is bij schizofrenie[125]. Het NR1-eiwit is een essentieel bestanddeel van de NMDA receptor. Het heeft er dus alle schijn van dat er een verlaagde productie van mRNA voor NR1-eiwit is, wat leidt tot een verlaagd aantal receptoren. De overige genoemde factoren dragen bij aan het klinische beeld, in ernst en/of presentatie.

Wat kan er nu leiden tot een verlaagde productie van mRNA? mRNA wordt geproduceerd op het DNA als de dubbelstreng zich opent. In principe is het dus denkbaar dat dit mechanisme niet goed werkt. Dat mechanisme kan op diverse manieren worden verstoord (tabel 4):

Tabel 4. Manieren waarop het zich openen van de dubbele DNA kan worden verstoord of anderszins de productie van mRNA belemmerd kan worden.	
1. Door het ontbreken van stoffen die het eindresultaat zijn van een endogene cascade c.q. onderdeel van een intracellulair feedback mechanisme; normaal is er een tekort aan een bepaalde stof en dat tekort leidt tot het openen van de helix. Dit proces kan verstoord worden doordat er stoffen zijn die het openen van de dubbele helix verhinderen of doordat er juist geen signaal stoffen zijn die de dubbele helix tot openen aansporen.	Er zijn geen literatuur gegevens over zo'n mogelijk mechanisme bij het mRNA voor NR1; we laten het daarom buiten beschouwing.
2. Het zich binden van stoffen aan het DNA waardoor er geen nieuw mRNA gevormd kan worden.	Dit is de meest veelbelovende variant bij het overwegen van de pathofysiologie van schizofrenie, die we daarom hierna verder uitwerken.
3. Door de aanwezigheid van een G-proteïne of andere stof op basis van (een cascade naar aanleiding van) een prikkel van buiten de cel die leidt tot het openen van de helix.	Dit mechanisme vindt zeker plaats bij b.v. de aanmaak van adrenaline onder invloed van prikkeling met glutamaat. Over dit mechanisme bij de aanmaak van de glutamaat receptor werd geen literatuur aangetroffen.
4. Spontaan periodiek openen van de helix b.v. onder invloed van temperatuur, straling of zuurgraad etc.	Dit mechanisme vindt zeker plaats en is mogelijk de bron van de kleine hoeveelheid NMDA receptoren die toch ook bij schizofrenie patiënten wel aanwezig is.

Dit brengt ons tot de volgende hypothese.
Het meest voor de hand liggend als oorzaak van een verlaagde productie van mRNA is dat er een factor is die het feedback mechanisme verstoort, dat er bij gezonde mensen voor zorgt dat de NMDA-receptoren die 'verbruikt' zijn wordt aangevuld.

- Deze factor kan een zuiver genetisch defect zijn. Dit genetische defect zou er dan toe moeten leiden dat het DNA het aldaar gevormde mRNA niet afgeeft. Echter bij zo'n mechanisme is het niet goed te begrijpen waarom schizofrenie meestal pas rond de adolescentie debuteert en soms veel later. Bij een genetisch defect wat op deze wijze werkt zou je de symptomen vanaf de geboorte moeten zien. .
- Deze factor kan ook van virale oorsprong zijn. Het virus zou dan een competitie aangaan met het mRNA voor de plaatsen in het ribosoom waar de receptoreiwitten geproduceerd worden. Omdat er dan geen adequaat terugkoppelings-signaal is, zal het lijken alsof er genoeg receptor eiwit gevormd kan worden, en zal het DNA de productie van het RNA stoppen.
- Ook is denkbaar dat een virus stoffen kan (doen) produceren, die een interactie aangaan met onderdelen van het terugkoppelingsproces op DNA, mRNA of ribosoom.
- Verder is het denkbaar dat een virus zich bindt aan het DNA, waardoor dat niet in staat is mRNA te produceren. Alternatief hiervoor is dat een virus stoffen produceert of doet produceren die zich aan het DNA binden waardoor dat geïnactiveerd wordt.

Uitgaande van een virale component blijven er bij deze hypothese natuurlijk veel vragen open.

- Waarom pas debuteren bij de adolescentie? En waarom soms veel later? Een aantal schizofrenie patiënten vertelt, dat ze ook in hun vroege jeugd episoden gekend hebben, tijdens welke zij de wereld als anders dan anderen beleefd hebben, al was er geen sprake van een floride psychose. Door de een of andere oorzaak, b.v. een intercurrente infectie,

werd het virus (als dat betrokken is) wat actiever en dat leidde tot wat pre-klinische symptomen. Als deze veronderstelling juist is, pleit dit er voor dat er al heel vroeg een virusinfectie heeft plaatsgevonden, maar dat pas onder de invloed van de puberteit/adolescentie (hormonen, stress) dit virus de kans kreeg echt blijvend actief te worden. Uit de literatuur is duidelijk dat het toedienen van oestrogenen de symptomen reduceert[126]. De verschillen in concentratie van neuro-actieve steroïden tussen schizofreniepatiënten en de gezonde populatie[127] passen daarbij. We denken in dit verband aan het volgende: na een infectie ziet het intracellulaire verdedigingsmechanisme van het neuron bij gezonde mensen kans een binnendringend virus op te ruimen of te neutraliseren. Hierbij moet vooral gedacht worden aan de werking van dsRNA [128] [129], of ook aan de werking van autophagosomen; deze laatste zullen minder goed kunnen werken als hun membranen niet goed opgebouwd zijn. Een derde verdedigings-mechanisme is dat van de werking van de microglia, die antistoffen produceren tegen indringers en die eventueel fagocyteren. Bij mensen met een genetisch defect dat dit intracellulaire verdedigingsmechanisme – zowel via dsRNA als via autophagosomen of microglia- aantast, gaat dit minder goed. De veranderende spiegel van hormonen in de puberteit heeft hier invloed op, en dit is bij genetisch gepredisponeerde personen voldoende om het intracellulaire verdedigingsmechanisme tekort te doen schieten.

- Wanneer en hoe vindt de infectie doorgaans plaats? In het eerste trimester van de zwangerschap is het zich ontwikkelende zenuwstelsel erg kwetsbaar, de bloed-brein-barrière functioneert nog niet meteen. Als daarbij een situatie komt van een insufficiënte bloedvoorziening van de foetus, door welke oorzaak dan ook, kan een micro-organisme makkelijk binnen komen en zich nestelen op plaatsen waar het anders moeilijk lukt, omdat onder normale omstandigheden de algemene afweer van het lichaam het virus opruimt voordat het in het zenuwstelsel is terecht gekomen. Bij mensen die wel een genetisch defect hebben maar bij wie tijdens de zwangerschap waaruit ze voortkwamen geen infectie plaatsvond kan in een latere fase infectie van het CZS plaatsvinden; dit zal echter niet zo vaak het geval zijn. Trouwens ook de zwangere vrouw uit wie het kind geboren wordt, bij wie later de diagnose schizofrenie gesteld wordt, zal mogelijk de infectie met het virus meemaken en daardoor wellicht griepachtige verschijnselen vertonen. Infecties krijgen doorgaans meer kans bij een slechte voedingstoestand en in een sociaal zwakkere omgeving.
- Bij tweelingzwangerschappen komt het vaak voor dat een van de twee het zwaarder heeft tijdens de zwangerschap dan de andere. Dit zou kunnen verklaren waarom de ene wel en de andere niet geïnfecteerd raakt.

Om welk virus gaat het als deze hypothese juist is? Dat weten we nog niet. Wel weten we dat het om een RNA virus zal moeten gaan, met een onderdeel dat enerzijds lijkt op de GRIN 1 of GRIN 2 plaats op het chromosoom, immers anders vindt de competitie met het mRNA niet plaats, maar anderzijds lijkt het eigenschappen te delen met het HIV-1 virus; het HIV-1 virus heeft rechtstreeks effecten op de synthese en activering van NMDA- receptoren. Het Herpes Simplex Virus is hiervoor een goede kandidaat.

Conclusie.

Het is mogelijk op basis van de werking van de NMDA-glutamaat receptor het klinische beeld van schizofrenie te verklaren als een gestoorde NMDA- receptor functie, via verhoogde aanwezigheid van dopamine en serotonine leidend tot verstoring van de werking van neuronale netwerken. De oorzaak van het tekort aan goed functionerende NMDA-receptoren is nog niet opgehelderd. De hierboven beschreven hypothese zou de meeste factoren

insluiten, waarvan bekend is dat ze van invloed lijken te zijn. Het bewijs dat deze hypothese juist is, is er nog niet. Als de hypothese juist is openen zich nieuwe behandelperspectieven.

Bijlage I. Stoffen die invloed hebben op de NMDA receptor.

- Dysbindine. Deze stof reguleert het transport van glutamaat in de vesikels in het axon[130, 131]. Ook het transport van de NMDA- receptor naar de postsynaptische membraan wordt door dysbindine gereguleerd[132 133 134 135]. Verder heeft dysbindine invloed op de voortgeleiding van signalen langs het actineskelet[136]. Ook is gebleken dat dysbindine de immuun respons beïnvloedt[137]. Dysbindine is verder betrokken bij het reguleren van de GABA-erge transmissie in de interneuronen[138]. Als er weinig dysbindine is, zal er ook weinig GABA zijn en dat leidt tot een verminderde remming van (met name dopaminerge) transmissie. Bij schizofrenie is er vaak een verlaagd gehalte[139 140] van het mRNA dat codeert voor dysbindine, en dus een verlaagde hoeveelheid dysbindine. Disfunctie van dysbindine leidt tot een verminderde hoeveelheid NMDA-receptoren en daardoor mogelijk tot schizofrenie[141]. De basale niveaus van glutamaat en dopamine in de frontale cortex worden hierdoor verhoogd[142]. Geen van de geciteerde auteurs denkt echter dat een dysbindine tekort de enige oorzaak van schizofrenie is, kennelijk is er meer aan de hand. Het disfunctioneren van dysbindine valt wel altijd samen met het optreden van negatieve symptomen als affect verlies, niet spreken en niets willen[143]. Alles overziende wijst de literatuur er op dat het dysbindine tekort dat bestaat bij mensen met schizofrenie een belangrijke bijdrage levert aan het klinische beeld, maar dat het tekort niet dé oorzaak van schizofrenie is.
- Neureguline. Neureguline stimuleert ErbB-receptoren, vooral ErbB4, en beïnvloedt neuronale differentiatie, migratie en synaptische plasticiteit[144]. Er zijn verschillende isovormen van Neureguline-1, en die verschillen in expressie in diverse hersengebieden. Er is bij mensen die lijden aan schizofrenie significant vaak een genetisch defect aanwezig op de plaats op het DNA die codeert voor neureguline[145 146]. Echter bij groepen die etnisch verschillend zijn, kunnen er ook verschillen bestaan in de aanwezigheid van de hoeveelheid neureguline, die niet samenvallen met het voorkomen van schizofrenie[147]. Drie manieren worden beschreven hoe de interactie van deze stof met de NMDA-receptor zou kunnen plaatsvinden. De ene gaat uit van het beïnvloeden van de receptor door kinases, al dan niet via een specifieke intracellulaire receptor (ERb4) voor deze stof [148 149 150 151 152], en de andere door beïnvloeding van ‘downstream signalling events’ via PSD-95[153], dat inderdaad betrokken is bij het transport van stoffen langs het actine skelet. Ten derde: abnormaliteiten in neureguline 1 beïnvloeden de GABA en de NMDA receptorfunctie[154]. De hoeveelheid NMDA-receptoren die functioneel beschikbaar komt staat onder controle van de ErbB4 receptor[155]. Neureguline heeft ook effect op de synaptische plasticiteit[156], en de activiteit ervan wordt beïnvloed door geslachtshormonen[157]. Disfunctie van neureguline beperkt zo het aantal NMDA-receptoren wat beschikbaar komt. Dat zal zeker de symptomen van schizofrenie versterken[158]. Echter het feit dat het klinische beeld bij mensen met schizofrenie zo variabel is[159], sluit ook dit defect als enige primaire oorzaak uit, al is er wel een belangrijke rol voor deze stof bij schizofrenie. Wel is gebleken dat de spiegel neureguline bij onbehandelde schizofrenie patiënten lager is dan die na behandeling; dit suggereert dat ontbreken van neureguline een rol speelt in het tot stand komen van het klinische beeld[160], of mogelijk een gevolg is van de verminderde hoeveelheid NMDA-receptoren.
- DAAO (D-amino acid oxidase) en DAOA. (D-amino acid oxidase activator). Dit zijn twee enzymen die beide in verband worden gebracht met schizofrenie; het verband van DAAO met schizofrenie lijkt sterker dan dat van DAOA[161]. DAAO oxideert de stof D-serine, die op zijn beurt de NMDA-receptor activeert [162]. Toediening van D-serine als adjuvans bij de behandeling van schizofrenie reduceert de ernst van de symptomen, maar heft die niet op[163 164]. De aanwezigheid van een verhoogde hoeveelheid DAAO leidt via een verhoogde afbraak van D-serine tot een minder actieve maar niet structureel veranderde

NMDA receptor. Er zijn zowel minder als functioneel slechte NMDA receptoren bij schizofrenie en DAAO speelt daar een rol bij[165] [166] [167]. Recent onderzoek laat zien dat remming van DAAO een gunstig effect heeft op de NMDA receptoren.[168] [169]

- RGS4. In 2001 blijkt dat een stof genoemd Regulator of G-protein Signaling 4 (RGS4) significant vaak verlaagd of afwezig is in de prefrontale motorische en visuele cortex bij patiënten met schizofrenie[170, 171]. RGS4 moduleert de intracellulaire signaal overdracht voor een groot aantal G-proteïne gekoppelde receptoren[172]. Er bestaat een bijzondere relatie van RGS4 met het functioneren van de adrenerge receptoren. Verlaagd RGS4 betekent een verhoogde prikkelbaarheid van het adrenerge systeem[173]. De stof deel lijkt deel uit te maken van een soort regelkring[174]. Een lage activiteit van NMDA-receptoren leidt normaal gesproken via een verlaagd RGS4 tot een verhoogde activiteit van dopamine en serotonine receptoren, wat vervolgens weer leidt tot verhoging van de NMDA activiteit, etc. Afwijkend of ontbrekend RGS4 onderbreekt dit feed back mechanisme. De stof komt veel voor in de cerebrale cortex en in de thalamus en de basale ganglia. RGS4 heeft invloed op het doorgeven van signalen, is betrokken in de differentiatie van neuronen, wordt door dopamine gereguleerd en heeft een interactie met ErbB3 (een NRG1 receptor). Het lage gehalte RGS4 is echter niet specifiek voor schizofrenie, het komt ook bij de ziekte van Alzheimer voor. De stof kan echter wel deel uitmaken van een pathofysiologisch mechanisme bij schizofrenie. Een laag aantal NMDA receptoren zou via een verlaagd RGS4 kunnen leiden tot verhoogde dopamine en serotonine activiteit, zoals die bij schizofrenie aangetroffen worden.
- GABA. Ook wordt gemeld dat een slechte functie van bepaalde interneuronen die gebruik maken van GABA als neurotransmittor de functie van de NMDA receptor zou blokkeren[175] [176] Bepaalde interneuronen in de frontale cortex zouden hierbij betrokken zijn. Hoe dat precies werkt, is nog niet duidelijk. Een studie uit 2016[177] suggereert zelfs dat er in het geheel geen plaats is voor GABA in de pathofysiologie van schizofrenie. In een studie uit 2025[178] wordt bepleit dat GABA van belang is om de balans tussen glutamaat en dopamine te reguleren, en zo een rol speelt bij schizofrenie, deze balans zou verstoord zijn.
- Neurofibromine is een eiwit dat o.a. betrokken is bij de controle op de groei van bepaalde cellen in de steuncellen van zenuwen. Een tekort aan deze stof leidt dan vaak tot het ontstaan van bepaalde tumoren, neurofibromen genaamd. Maar daarnaast ook tot huidafwijkingen, skelet afwijkingen, gezwellen in de nervus opticus, pheochromocytomen, motorische problemen, geheugen defecten, problemen met leren en andere cognitieve stoornissen[179]. Het biologische mechanisme daarachter is dat neurofibromine betrokken is bij de werking van kinases die nodig zijn voor het transport van stoffen door het neuron, waaronder het transport van GRIN2B naar de synaps. Dit betekent dat neurofibromine betrokken is bij het transport van onderdelen van de NMDA receptor. Tekort aan neurofibromine betekent dus ook een tekort aan NDMA receptoren. Daarnaast is de stof betrokken bij de energievoorziening in de synaps en de stof bindt zich aan caveoline-1, een stof die van belang is voor de bouw van membranen in en om de cel[180]. De prevalentie van schizofrenie is hoger dan gemiddeld bij personen met een deficiëntie van neurofibromine[181] [182]; dat past bij een tekort aan NMDA receptoren. Neurofibromine kan dus op twee manieren bijdragen aan het ziektebeeld schizofrenie: allereerst door het verstoren van de NMDA receptoren en ten tweede door als ruimte innemend proces (een fibroom) binnen de schedel aanwezig te zijn.

Bijlage II. Genetische factoren.

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat er een genetische component is bij schizofrenie; bij familieleden van schizofreniepatiënten komt meer schizofrenie voor dan in de algemene bevolking. Er is daarom intensief gezocht en tot op 128 plaatsen op de chromosomen zijn onderzocht, echter geen van de onderzoeken leidde tot een definitief uitsluitsel. Onderstaande tabel laat zien waar allemaal aan gedacht is.

Auteur	jaartal	bevindingen
Levinson et al[183]	1998	Geen specifieke relatie vastgesteld
Levinson et al [184]	1998	Waarschijnlijk meerdere genen betrokken, dus niet enkelvoudig
Sakurai et al[185]	2000	Het GRIN1 gen is waarschijnlijk niet betrokken bij de etiologie van schizofrenie.
Schwab et al[186]	2000	Er lijken op chromosoom 10 en 6 locaties te zijn die zouden kunnen passen bij schizofrenie
Mowry et al[187]	2000	Er lijkt een verband te bestaan tussen chromosoom 10q en mogelijk ook 2q en 4 q
Shibata et al[188]	2001	Geen verband tussen schizofrenie en de afwijkingen in het gen van de GRIN1.
Gurling et al[189]	2001	Er werden veel verbanden gevonden sterk op 1q33.2, 5q33.2 8p22.1-22 en 11q21, en minder sterk op 4q13-31 en 11q23.3-24
Miyamoto et al[190]	2003	Geen verbanden aangetroffen
Harrison et al[191]	2005	Verband met genen voor neuregulin, dysbindin, COMT, DISC1, RGS4, GRM3, en G72
Owen et al[192]	2005	Veronderstelt een verband met de glutamaterge synaps.
Hanson et al[193]	2005	Denkt aan genetisch bepaalde ontstekingen
Craddock et al[194]	2006	Signaleren overlap met bipolair, met name op de genen voor DAOA, dysbindin, COMT, BDNF, DISC1 en NRG1.
Werner et al [195]	2006	De te geringe activiteit van de NMDA receptor wordt veroorzaakt door (genetisch bepaalde) hypo-activiteit van neureguline 1.
Stahl [196]	2007	Niet een enkel gen, maar een combinatie van genen voor DBNF, dysbindine, neureguline , DAOA en RSG4
O'Donovan et al[197]	2008	Weinig of geen relatie met gen- afwijkingen
Sanders et al[198]	2008	Geen relatie met afwijkingen van de genen voor RGS4, DISC1, DTNBP1, STX7, TAAR6, PPP3CC, NRG1, DRD2, HTR2A, DAOA, AKT1, CHRNA7, COMT, en ARVCF
Holmans et al[199]	2009	de chromosomen 8p21 8q24.1 9q34 en 12q24.1 sterk verdacht, minder sterk maar ook wel: 10p12 en 22q11.1
Europe PNC funders[200]	2009	Significante samenhang met een gen op chromosoom 6 en op chromosoom 11 en een mogelijk verband met een gen op chromosoom 18
Papiol et al[201]	2011	Geen relatie gevonden
Hosák et al[202]	2012	Geen specifiek verband benoemd
Bergen et al[203]	2012	Er is geen duidelijkheid
Fanous et al[204]	2012	Genetische factoren zijn te linken aan negatieve symptomen en verwardheid. Niet benoemd welke
Levinson et al [205]	2012	Geen specifiek verband gevonden
Hass et al [206]	2013	6 correlaties gevonden, gelokaliseerd op de genen NR2F6 USHBP1 en BABAM1 en vier andere in drie andere regio's (Chromosoom 1, 2 en 10)
Bergen et al[207]	2014	Geen enkelvoudig gen defect dat leidt tot schizofrenie
Europe PNC funders [208]	2014	128 associaties gevonden, veel in verband met glutamaterge transmissie of immuun apparaat.
Xu et al [209]	2014	Geen verband aantoonbaar.
Arnedo et al [210]	2014	Een heterogene groep genen, niets specifiek.
Bigdeli et al [211]	2016	Geen specifiek verband, vermoedelijk is SZ een groep aandoeningen.
Prasad et al [212]	2017	Geen verband met afwijkingen op chromosoom 6.

Rujescu et al [213]	2019	Bij schizofrenie zijn deleties vastgesteld (1q21.1; 2p16.3; 15q11.2; 15q13.3), die ook bij andere neurobiologische aandoening aanwezig zijn.
Priya et al [214]	2019	NOTCH4 (rs2071827) en GRIN1 (G100C) laten een significante associatie zien.
Karimian et al[215]	2020	Er was alleen een associatie met het NrCam gen
Ishii et al [216]	2025	In dit artikel worden geen specifieke genen benoemd

Concluderend moeten we vaststellen dat er geen duidelijke verbanden konden worden aangetoond langs de weg van genetisch onderzoek. Het gen voor apo A-IV[h] ligt op chromosoom 11, en dat werd wel benoemd in sommige van deze studies.
Opvallend is dat in geen van deze studies chromosoom 7 genoemd wordt, terwijl daar het gen voor caveoline-1 ligt, wat naast apo A-IV een belangrijke plaats inneemt in de pathofysiologie van schizofrenie zoals wij die zien (zie artikel 5b). Mogelijk heeft dat te maken met het lage percentage waarin defecten in dit gen voorkomen.

In een aantal hierboven geciteerde artikelen wordt een verband met neureguline, dysbindine of DAOA gesuggereerd. Deze stoffen hebben alle drie te maken met de intracellulaire signaal overdracht. Dysbindine wordt wel in verband gebracht met negatieve symptomen, maar dat is nog allerminst duidelijk. Tegelijk moeten we vaststellen dat er heel wat personen zijn die geen schizofrenie hebben maar die wel genetische afwijkingen hebben op het gebied van één of meer van deze stoffen. Als de enige oorzaak van schizofrenie kunnen ze daarom uitgesloten worden.

[h] Zie voor toelichting waarom dit gen en dat voor caveoline-1van belang zijn artikel 5b.

Literatuur:

[1] ICD-10 Tenth edition of the International classification of Diseases WHO Geneva 2010

[2] ICF International Classification of Functioning WHO Nederlandse editie2002

[3] Missale, Cristina, S. Russel Nash, Susan W. Robinson, Mohamed Jaber, and Marc G. Caron. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol. Rev.* 78: 189-225, 1998.

[4] Han R.T, .Kim R.D Molofsky A.V Liddelow S.A Astrocyte-immune cell interactions in physiology and pathology j.immuni.2021.

[5] Getinet A. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Journal of Mental Disorders and Treatment. 2016

[6] Bonoldi I[1], Howes OD. The enduring centrality of dopamine in the pathophysiology of schizophrenia: in vivo evidence from the prodrome to the first psychotic episode. Adv Pharmacol. 2013;68:199-220. doi: 10.1016/B978-0-12-411512-5.00010-5.

[7] Abdo S,. Osborne J.P., Tomasi T.A. and Lathrop R.P. Dopamine and Serotonin Interactions in Schizophrenia: A Focused Review of Mechanisms and Therapeutic Implications Scholarly Research In Progress • Vol. 9, November 2025

[8] Zhen Zhao, Xin Li, Yingying Xie, Liyuan Lin, Luli Wei, Zhongyu Chang, Resolving the heterogeneity of dopamine subsystems dysfunction in schizophrenia: a PET meta-analysis *Schizophrenia 2025*

[9] Keshavan M.S. et al Toward a Pluralistic Model for the Schizophrenia Spectrum – Dopamine and Beyond JAMA Psychiatry 2026

[10] Stellakis J, Lyrakos G, Pilafas G, Louka P. Understanding the Impact of the Dopamine Hypothesis on Schizophrenia Galore International Journal of Health Sciences and Research 2024

[11] Novak G and Seeman M.V. Dopamine, Psychosis, and Symptom Fluctuation: A Narrative Review**.** Health care 2022

[12] Abdo S et al, ibid.

[13] Thompson J L, Pogue-Geile M F, A A. Developmental Pathology, Dopamine, and Stress: A Model for the Age of Onset of Schizophrenia Symptoms Schizophrenia Bulletin 2004

[14] Novak G and Seeman M.V. Dopamine, Psychosis, and Symptom Fluctuation: A Narrative Review. Health care 2022

[15] Beaulieu JM, Espinoza S Gainetdinov RR Dopamine receptors –IUPHAR Review 13 British Journal of Pharmacology 2014

[16] Febo M, Blum K, Badgaiyan R.D , Baron D. Thanos P.K. Colon-Perez L.M. Demotrovics Z , Gold M.S. Dopamine homeostasis: brain functional connectivity in reward deficiency syndrome Frontiers in Bioscience 2017

[17] Strydom L , Xulu K.R. Creatine monohydrate and neuronal methylation in psychiatric disorders AcadNeurosc 2026.

[18] Abdo et al, ibid.

[19] Yang CR[1], Seamans JK, Gorelova N. Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. Neuropsychopharmacology. 1999.

[20] Korpi ER, Hollander B den, Farooq U, Vashchinkina E, Rajkumar R, Nutt DJ, Hyytiä P, Dawe GS, Mechanisms of Action and Persistent Neuroplasticity by Drugs of Abuse, Pharmacol Rev, 2015

[21] Assadia S.M. Yücelac M Pantelisa C Dopamine modulates neural networks involved in effort-based decision-making Neubiorev 2008.

[22] Stahl S M. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate CNS Spectrums 2018

[23] Kroeze WL, Kristiansen K Roth BL, Molecular Biology of serotonin receptors, structure and function at the molecular level., Current topics in Medicinal Chemistry 2002.

[24] Doran SA, Koss R, Tran CH, Cristorpher KJ , Gallin WJ Goldberg JI, Effects of serotonin on cliary beating and intracellular calcium concentration in identified populations of embryonic ciliary cells. Journal of experimental biology 22004.

[25] Göthert M 5-Hydroxytryptamine receptors. An example for the complexity of chemical transmission of information in the brain. M Arzneimittelforschung. 1992.

[26] Abdo et al, ibid.

[27] RL Carhart-Harris and DJ Nutt Serotonin and brain function: a tale of two receptors Journal of Psychopharmacology 2017.

[28] Abdo et al, ibid.

[29] Kanova M Kohout P: Serotonin—Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill Int. J. Mol. Sci. 2021

[30] Hadjiconstantinou M & Neff N.H. Enhancing Aromatic L-amino Acid Decarboxylase Activity: Implications for L-DOPA Treatment in Parkinson's Disease CNS Neuroscience & Therapeutics 2008

[31] Sumiyoshi T[1], Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Bert B. Serotonin1A receptors in the pathophysiology of schizophrenia: development of novel cognition-enhancing therapeutics. Adv Ther. 2008 Oct;25(10):1037-56. doi: 10.1007/s12325-008-0102-2.

[32] Stahl, SM ibid.

[33] Keltner, NL, Hogan, B, Knight, T, Royals, LA Biological perspectives: Adrenergic, cholinergic, GABAergic, and glutaminergic receptor function in the CNS Perspectives in Psychiatric Care, 2001

[34] Kruse A.O., Bustilo J.R., Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. Translational Psychiatry 2022.

[35] Kruse A.O., Bustilo J.R., Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. Translational Psychiatry 2022.

[36] Kruse A.O., Bustilo J.R., Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. Translational Psychiatry 2022.

[37] Conn P.J. Jones C.K. Promise of mGluR2/3 activators in psychiatry. Neuropsychopharmacology (2009);

[38] Maksymetz J, Moran Conn P.J Targeting metabotropic glutamate receptors for novel treatments of schizophrenia, Molecular Brain (2017)

[39] Tamminga CA. Schizophrenia and glutamatergic transmission. Crit Rev Neurobiol. 1998;12(1-2):21-36.

[40] Sodhi M S., Simmons, M, McCullumsmith R, Haroutunian V, Meador-Woodruff J H. Glutamatergic gene expression is specifically reduced in thalamocortical projecting relay neurons in schizophrenia . Biol Psychiatry 2011

[41] Balu, DT The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. Adv Pharmacol. 2016

[42] Fadgyas-Stanculete M Capatina O.O Glutamate-Based Therapeutic Strategies for Schizophrenia: Emerging Approaches Beyond Dopamine International Journal of Molecular Sciences 2025.

[43] Lopes J J., Carruthers S.P. , Meyer D , Dean B and Rossell S.L Glutamatergic neurotransmission in schizophrenia: A systematic review and quantitative synthesis of proton magnetic resonance spectroscopy studies across schizophrenia spectrum disorders Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2024

[44] Okubo R, Okada M and Motomura E. Dysfunction of the NMDA Receptor in the Pathophysiology of Schizophrenia and/or the Pathomechanisms of Treatment-Resistant Schizophrenia, Biomolecules 2024

[45] Deakin B, Liddle E, Rathnaiah M, Gregory C.C, Katshu M.Z, Williams G, Conen S, Smallman R,, Koelewijn L C, Anton A, Kumar J, Gascoyne L.E., Chen C, Nikkheslat N, Evans J, Lanz B, Walters J,. Talbot P.S., Palaniyappan L, Singh K D, Morris P, Williams S.R. and Liddle P.F. Investigating the disturbance in cortical glutamate and GABA function in psychosis and its origins and consequences Molecular Psychiatry 2025.

[46] Fadgyas-Stanculete et al ibid.

[47] Lin H Hsu F C ,. Baumann B H , Coulter D A Anderson S, Lynch D R Cortical parvalbumin GABAergic deficits with α7 nicotinic acetylcholine receptor deletion: implications for schizophrenia Molecular and Celular Neuroscience 2014

[48] De Bartolomeis A, Latte G, C Iasevoli F Glutamatergic Postsynaptic Density Protein Dysfunctions in Synaptic Plasticity and Dendritic Spines Morphology: Relevance to Schizophrenia and Other Behavioral Disorders Pathophysiology, and Implications for Novel Therapeutic Approaches. Mol Neurobiol 2013.

[49] Steiner J , Bogerts B Sarnyai Z, Walter M , Gos T, Bernstein H.G. Myint A M, Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood – brain barrier integrity The world journal of Biological Psychiatry 2012

[50] Gibney S.M. Drexhage H A Evidence for a Dysregulated Immune System in the Etiology of Psychiatric Disorders J. Neuroimmune Pharmacol 2013

[51] Leza JC, Bueno B, Bioque M, Arango C, Parellada M, Do K, O'Donnell Bernardo P M Inflammation in schizophrenia: A question of balance j. Neurobiorev 2015

[52] Monji A Kato T, Kanba S, Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia Japanese Society of Psychitry and Neurology 2009.

[53] Robert A. McCutcheon, John H. Krystal, Oliver D. Howes Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment World Psychiatry 2020

[54] Rial D, Lara D R , Cunha R A. The Adenosine Neuromodulation System in Schizophrenia International Review of Neurobiology 2014

[55] Lerma, J,. Paternain AV, Rodríguez-Moreno A, López-García JC Molecular Physiology of Kainate Receptors. *Physiol. Rev.* 81: 971-998, 2001

[56] Hadjiconstantinou M & Neff N. H. Enhancing Aromatic L-amino Acid Decarboxylase Activity: Implications for L-DOPA Treatment in Parkinson's Disease CNS Neuroscience & Therapeutics 2008

[57] Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. Ann N Y Acad Sci. 2003 Nov;1003:318-27.

[58] Laruelle M*, Kegeles L.S. Abi-Dargham A, Glutamate, Dopamine, and Schizophrenia, From Pathophysiology to Treatment 2006 DOI: 10.1196/annals.1300.063

[59] Medical research council of the university of Bristol 2007

[60] Sakurai Ka, Toru Mb, Yamakawa-Kobayashi K Arinami T Mutation analysis of the *N*-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia Neuroscience Letters Volume 296, Issues 2-3, 22 December 2000, Pages 168-170

[61] Demontis D Nyegaard M Buttenschøn HN Hedemand A Pedersen CB Grove J Flint TJ Nordentoft M Werge T Association of *GRIN1* and *GRIN2A-D* With schizophrenia and genetic interaction with maternal herpes simplex virus-2 infection affecting disease risk††https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31234 2011

[62] Saito T. PET-Directed Regional Post-Mortem Tissue Analyses in Schizophrenia. (New Strategies in the Neuropathology of Schizophrenia : XXIInd Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum New Treatment Issues and Neuroscience in Schizophrenia)

[63] de Bartolomeis A, Latte G,Tomasetti C, Iasevoli F, Glutamatergic Postsynaptic Density Protein Dysfunctions in Synaptic Plasticity and Dendritic Spines Morphology: Relevance to Schizophrenia and Other Behavioral Disorders Pathophysiology, and Implications for Novel Therapeutic Approaches Mol Neurobiol 2013

[64] Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis ST, The Glutamate Receptor Ion Channels Pharm Rev Vol. 51, Issue 1, 7-62, March 1999

[65] Goff DC[1], Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2001

[66] Kirov G, Ivanov D, Williams NM, Preece A, Nikolov I, Milev R, Koleva S, Dimitrova A, Toncheva D,. O'Donovan MC. Owen MJ Strong evidence for association between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia in 488 parent-offspring trios from Bulgaria Biological Psychiatry, 2004,

[67] Corvin A, Donohoe G, Nangle JM, Schwaiger S, Morris D, Gill M, A dysbindin risk haplotype associated with less severe manic-type symptoms in psychosis. Neurosci lett 2007

[68] Rico B and Marin O. Neuregulin signalling, cortical circuitry development and schizophrenia Science direct 2011

[69] Luvsannyam E, Jain M S, Pormento M, et al. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. Cureus 14(4): 2022

[70] Haidong Yang, Wen Pan, Wenhuan Xiao, Man Yang, Jianchun Xu, Jin Li and Xiaobin Zhang Antipsychotic drugs increase Neuregulin1β1 serum levels in first-episode drug-naive patients and chronic schizophrenia with suggestions for improving the treatment of psychotic symptoms BMC Psychiatry 2022

[71] Haidong Yang, Wen Pan, Wenhuan Xiao, Man Yang, Jianchun Xu, Jin Li and Xiaobin Zhang Antipsychotic drugs increase Neuregulin1β1 serum levels in first-episode drug-naive patients and chronic schizophrenia with suggestions for improving the treatment of psychotic symptoms BMC Psychiatry 2022

[72] Chien-Yi Kuo, Chieh-Hsin Lin Hsien-Yuan Lane Targeting D-Amino Acid Oxidase (DAAO) for the Treatment of Schizophrenia: Rationale and Current Status of Research Nature 2022

[73] Terry-Lorenzo R.T, Fan R.H., Khin N. A.,. Singh J.B., Therapeutic potential of D-amino acid oxidase inhibitors for cognitive impairment associated with schizophrenia: learnings from luvadaxistat International Journal of Neuropsychopharmacology, 2025,

[74] Chun-Hung Chang, Yu-Der Hsia, Wen-Chun Liu Jia-Hau Lee, Chieh-Hsin Lin and Hsien-Yuan Lane Symptomatic and cognitive effects of D-amino acid oxidase inhibitors in patients with schizophrenia: a meta-analysis of double-blind randomized controlled trials Schizophrenia 2025

[75] Gu Z, Jiang Q, Yan Z RGS4 modulates serotonin signaling in prefrontal cortex and links to serotonin dysfunction in a rat model of schizophrenia Molecular Pharmacology 2, January 12, 2007

[76] Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, Lewis DA, Levitt P Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia Molecular psychiatry May 2001, Volume 6, Number 3, Pages 251-254

[77]. Chowdari KV, Mirnics K, Semwal P, Wood J, Lawrence E, Bhatia T,. Deshpande SN, Thelma B.K., Ferrell RE[3],. Middleton FA, Devlin B, Levitt P, Lewis DA, Nimgaonkar VL Association and linkage analyses of *RGS4* polymorphisms in schizophrenia. Human Molecular Genetics, 2002, Vol. 11, No. 12 1373-1380

[78] GABA dysfunction in schizophrenia: The GABA A receptor as a potential therapeutic target , Brandon L.M. Crotchett Seth D. Reighard, Henry A. Nasrallah. Science Direct 2025

[79] P. Carla, Neurofibromin and Its function, Journal of Neurology & Neurophysiology 2021

[80] Patel H, Mustafa Qureshi M, Mansuri Z, Trivedi C, Beg U, Adnan M, Brar K.S., Kaur N, Aalamgeer Ibrahim, MD; Muhammad K. Zafar, MD Prevalence of Psychiatric Comorbidities in Patients With Neurofibromatosis Psychiatrist.com 2023

[81] Mirza T and Majeed M.H. Neurofibromatosis and psychosis: coincidence or co-occurrence? Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2018

[82] Tandon R, Nasrallah H, Akbarian S , Carpenter Jr W.T., DeLisi L.E., Gaebel W, Green M.F. Gur R.E., Heckers S , Kane J.M. , Malaspina D, Meyer-Lindenberg A, Murray R, Owen M, Smoller J.W, Yassin W, Keshavan M The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature, Science Direct 2024

[83] Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A Dysconnectivity in schizophrenia: Where are we now? Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2011

[84] Schmidt A, Diwadkar V.A., Smieskova R, Harrisberger F, Lang U.E. McGuire P, Fusar-Poli P and Borgwardt S Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. Frontiers in human neuroscience 2015.

[85] Luvsannyam et al, ibid.

[86] Looijestijn J, Blom J D, Aleman A, Hoek H.W., Goekoop R An integrated network model of psychotic symptoms. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2015

[87] Ribolsi M. Daskalakis Z J , Siracusano A1 Koch G Abnormal asymmetry of brain connectivity in Schizophrenia Frontiers in human neuroscience 2014

[88] Schmidt A,. Diwadkar V A, Smieskova R , Harrisberger F, Lang U E , McGuire P , Fusar-Poli P, Borgwardt S Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. Frontiers in human neuroscience 2015

[89] Zhu J, Zhuo C, Liu F, Xu L, Yu C Neural substrates underlying delusions in schizophrenia Nature 2016.

[90] Bakker, S.C. Kahn R.S. Ophoff R.A. Genetische variaties met verhoogd risico op schizofrenie Ned Tijdschr Geneeskd. 2010

[91] Shibata Hi a; Joo A a; Fujii Y a; Tani A a; Makino C a; Hirata N a; Kikuta R a; Ninomiya H b; Tashiro, N c; Fukumaki, Y a Association study of polymorphisms in the GluR5 kainate receptor gene (GRIN1) with schizophrenia. Psychiatric Genetics. 2001.

[92] Baskys A, Genetics of schizophrenia Mindview archives Fall 2002

[93] Cloninger CR The discovery of susceptibility genes for mental disorders PNAS October 15, 2002 vol. 99 no. 21 13365-13367.

[94] Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L., Palicio, M., Abderrahim, H., Bougueleret, L., Barry, C., Tanaka, H., La Rosa, P., *et al.* (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA

[95] Bakker S.C. Kahn. R.S. Ophoff R.A, Genetische variaties met verhoogd risico op Schizofrenie. NTvG 2010.

[96] Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. European Neuropsychopharmacology · 2008

[97] Gerard J. Marek, Berthold Behl, Anton Y. Bespalov, Gerhard Gross, Younglim Lee, and Hans Schoemaker Glutamatergic (*N*-Methyl-D-aspartate Receptor) Hypofrontality in Schizophrenia: Too Little Juice or a Miswired Brain? Molecular pharmacology 2010

[98] Steiner J, Bogets B , Sarnyali Z , Walter M, Gos T, Bernstein HG, Myint A.M Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood – brain barrier integrity The World Journal of Biological Psychiatry, 2012;

[99] MacKay MB Kravtsenyuk M Thomas R , Mitchell ND. Dursun SM Glen B. Baker GB D-Serine: Potential Therapeutic Agent and/or Biomarker in Schizophrenia and Depression? Frontiers in Psychiatry 2019

[100] Boks, M. P. M., Rietkerk, T., van de Beek, M. H., Sommer, I. E., de Koning, T. J. & Kahn, R. S., Reviewing the role of the genes G72 and DAAO in glutamate neurotransmission in schizophrenia European Neuropsychopharmacology. 2007

[101] Owen MJ O'Donovan MC**,** Harrison PJ **,** Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse? BMJ 2005;

[102] Stahl SM The Genetics Of Schizophrenia Converge Upon The NMDA Glutamate Receptor CNS Spectr. 2007;

[103] Bakker C, Kahn R.S. Ophoff R.A. Genetische variaties met verhoogd risico op schizofrenie. Ned Tijdschr v Geneesk 2010

[102] Wang C, Zhang Y. Season of birth and schizophrenia: Evidence from China. Psychiatry Research July 2017,

[105] Demler TL, Challenging the Hypothesized Link to Season of Birth in Patients with Schizophrenia Innov Clin Neurosci. 2011

[106] Battle YL, Martin BC, Dorfman JH, Miller LS Seasonality and infectious disease in schizophrenia: the birth hypothesis revisited J Psychiatr Res 1999

[107] Xu MQ, Sun WS, Liu BX, Feng GY, Yu L, Yang L, He G, Sham P, Susser E, St. Clair D Prenatal Malnutrition and Adult Schizophrenia: Further Evidence From the 1959-1961 Chinese Famine Schizophrenia Bulletin, 2009

[108] Kępińska A P, Iyegbe CO., Vernon A C., Yolken R, Murray RM., Pollak T A. Schizophrenia and Influenza at the Centenary of the 1918-1919 Spanish Influenza Pandemic: Mechanisms of Psychosis Risk . Frontiers in Psychiatry 2020

[109] Najjar S, Pearlman D, Devinsky O, Najjar A, Nadkarni S, Butler T, and Zagzag D, Neuropsychiatric Autoimmune Encephalitis without VGKC-Complex, NMDAR, and GAD Autoantibodies: Case Report and Literature Review, Cognitive and Behavioral Neurology · 2013

[110] Adam A. J. Al-Diwani, Thomas A. Pollak, Sarosh R. Irani and Belinda R. Lennox Psychosis: an autoimmune disease? Immunology 2017

[111] Anderson G, Almulla A F., Reiter R.J and Maes M Redefining Autoimmune Disorders' Pathoetiology: Implications for Mood and Psychotic Disorders' Association with Neurodegenerative and Classical Autoimmune Disorders, Cells 2023

[112] Zeiher, C., Kuhrt, H., Rifflet, A., Winter, K., Boon, L., Stassart, R. M., Nutma, E., Middeldorp, J., Strating, I. M., Boneca, I. G., Bechmann, I., & Laman, J. D. Peptidoglycan accumulates in distinct brain regions and cell types over lifetime but is absent in newborns. Brain, behavior, and immunity 2025.

[113] Ünal S, Gut dysbiosis and complement-mediated neuroinflammation in vascular dementia Neuroscience and Brain Research 2026

[114] Peng H, Ouyang L, Li D, Li Z, Yuan L, Fan L, Liao A, Li J, Wei Y, Yang Z, Ma X, Chen X and He Y Short-chain fatty acids in patients with schizophrenia and ultra-high risk population. *Front. Psychiatry* .2022.

[115] Allardyce J, Boydell J Environment and Schizophrenia: Review: The Wider Social Environment and Schizophrenia Schizophrenia Bulletin, 2006,

[116] Cantor-Graae E The Contribution of Social Factors to the Development of Schizophrenia: A Review of Recent Findings Canadian journal of psychiatry 2007

[117] Green M. Schizofrenie ontsluierd ISBN 90 57121581, 2003 pag 61

[11] Toro C Deakin JWF NMDA receptor subunit NRI and postsynaptic protein PSD-95 in hippocampus and orbitofrontal cortex in schizophrenia and mood disorder Schizophrenia research, 2005

[118] Harrison PJ The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. UK Oxford University Press 1999

[119] Merenlender-Wagner,A, Malishkevich,A Shemer Z Udawela,M Gibbons A Scarr E, Dean B, Levine J[5] Agam G Gozes I. Autophagy has a key role in the pathophysiology of schizophrenia Mol Psychiatry. 2015

[120] Sloof CJ, Wiersma D Jenner JA, Behandelingsstrategieën bij schizofrenie, ISBN 90 313 2836 7 (1999) p 22.

[121] ICD-10 Tenth edition of the International classification of Diseases WHO Geneva 2010

[122] ICF International Classification of Functioning WHO Nederlandse editie2002

[123] Beneyto M , Kristiansen LV, Oni-Orisan A , McCullumsmith RE , Meador-Woodruff JH Abnormal Glutamate Receptor Expression in the Medial Temporal Lobe in Schizophrenia and Mood Disorders. Neuropsychopharmacology. 2007

[124] Clinton SM Meador-Woodruff JH Abnormalities of the NMDA Receptor and Associated Intracellular Molecules in the Thalamus in Schizophrenia and Bipolar Disorder Neuropsychopharmacology (2004);

[125] Bolton AD Constantine-Paton M Synaptic Effects of Dopamine Breakdown and Their Relation to Schizophrenia-Linked Working Memory Deficits. Front. Synaptic Neurosci.2018

[126] Kulkarni J,; de Castella A, Fitzgerald PB;. Gurvich CT,; i Bartholomeusz C, Burger H, Estrogen in Severe Mental Illness, A Potential New Treatment Approach Arch Gen Psychiatry. 2008;

[127] Marx CE[1], Stevens RD, Shampine LJ, Uzunova V, Trost WT, Butterfield MI, Massing MW, Hamer RM, Morrow AL, Lieberman JA. Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics. Neuropsychopharmacology. 2006

[128] Gitlin L Karelsky S Andino R. Short interfering RNA confers intracellular immunity in human cells. Nature 2006

[129].Said SI Molecules That Protect: The Defense of Neurons J. Clin. Invest. 1996

[130] Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH and Lieberman JA Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia Molecular Interventions 3:27-39 (2003)

[131] Talbot K,. Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, Hahn C, Siegel SJ,. Trojanowski JQ,. Gur RE, Blake DJ, Arnold SE. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia J Clin Invest. 2004

[132] Harrison PJ, Weinberger Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence Molecular Psychiatry 2005.

[133] Werner FM Schizophrenia: from the genetic localization to the cellular mechanism Klin Neurophysiol 2006

[134] Keshavan MS, Gilbert AR Diwadkar VA Neurodevelopmental theories The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia. 2006

[135] Stahl SM The Genetics of Schizophrenia Converge Upon The NMDA Glutamate Receptor. CNS Spectr 2007;

[136] Weickert S, Rothmond C, Hyde D, Kleinman T, Straub J,. Reduced DTNBP1 (dysbindin-1) mRNA in the Hippocampal Formation of Schizophrenia Patients. Schizophrenia research. 2008.

[137] Al-Shammari, A.R., Bhardwaj, S.K., Musaelyan, K. et al. Schizophrenia-related dysbindin-1 gene is required for innate immune response and homeostasis in the developing subventricular zone. npj Schizophr

[138] Jun R, Zhang W, Beacher N.J, Zhang Y, Li Y en Lin D T. Dysbindin-1, BDNF, and GABAergic Transmission in Schizophrenia. Frontiers in psychiatry 2022

[139] Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR[6], Kunugi H, Hashimoto R Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia Human Molecular Genetics, Oxford University Press 2004;

[140] Weickert C S, Straub R.E, , Thomas M Hyde T.M , Herman MM, Weinberger D R, Joel E Kleinman J E Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain archpsych 2004

[141] Kirov G, Ivanov D, Williams NM, Preece A, Nikolov I, Milev R, Koleva S, Dimitrova A, Toncheva D,. O'Donovan MC. Owen MJ Strong evidence for association between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia in 488 parent-offspring trios from Bulgaria Biological

Psychiatry, 2004,

[142] Karen K. Szumlinski, Michael C. Datko, Kevin D. Lominac and J. David Jentsch 3 Dysbindin-1 Mutation Alters Prefrontal Cortex Extracellular Glutamate and Dopamine In Vivo International Journal of Molecular sciences 2024

[143] Corvin A, Donohoe G, Nangle JM, Schwaiger S, Morris D, Gill M, A dysbindin risk haplotype associated with less severe manic-type symptoms in psychosis. Neurosci lett 2007

[144] Dildar Savci Sultan Karadeniz Oytun Erbas Neuregulin 1 and its roles in Schizophrenia: A Systematic review Journal of Experimental and Basic Medical sciences 2021

[145] Moghaddam B. Glutamate hypothesis of schizophrenia. Schizophrenia reasearch forum 2005

[146] Petryshen TL, Middleton FA, Kirby A, Aldinger KA, Purcell S, Tahl AR, Morley CP, McGann L, Gentile KL, Rockwell GN, Medeiros HM, Carvalho C, Macedo A, Dourado A, Valente J, Ferreira CP, Patterson NJ, Azevedo MH, Daly MJ, Pato CN, Pato MT, Sklar P. Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology. Mol Psychiatry. 2005

[147] Zhang Z, Huang J, Shen Y[4] Li R BACE1-Dependent Neuregulin-1 Signaling: An Implication for Schizophrenia Front. Mol. Neurosci. 2017

[148] Buonanno A Fischbach GD Neuregulin and ErbB receptor signaling pathways in the nervous system Elsevier Science 2001.

[149] Kwon OB, Longart M, Vullhorst D, Dax A. Hoffman DA, Buonanno A Neuregulin-1 Reverses Long-Term Potentiation at CA1 Hippocampal Synapses The Journal of Neuroscience, October 12, 2005, 25(41):9378-9383;

[150]. Garcia RAG, Vasudevan K, Buonanno A The Neuregulin Receptor ErbB-4 Interacts with PDZ-Containing Proteins at Neuronal Synapses Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000

[151] Stahl SM ibid.

[152]. Li B, Woo RS, Mei L, Malinow R. ErbB4, a receptor of the schizophrenia-linked protein neuregulin-1, controls glutamatergic synapse maturation and plasticity Neuron. 2007

[153] Lacroix-Fralish ML,Tawfik VL, Nutile –McMenemy N, Harris BT Deleo JA Differential regulation of neuregulin 1 expression by progesterone in astrocytes and neurons in Neuron Glia Biology Cambridge University Press 2007

[154] Savci et al ibid.

[155] Li B, Ibid.

[70] Tosato S Dazzan P Collier D Association Between the Neuregulin 1 Gene and Schizophrenia: A Systematic Review Schizophrenia Bulletin 2005

[157] Lacroix-Fralish et al ibid

[158] Dejaegere T, Serneels L, . Schäfer M. K Van Biervliet J, Horré K, Depboylu C, Alvarez-Fischer D, Herreman A, Willem M, Haass C,. Höglinger G.U,D'Hooge R. De Strooper B. Deficiency of Aph1B/C-γ-secretase disturbs Nrg1 cleavage and sensorimotor gating that can be reversed with antipsychotic treatment. PNAS 2008

[72]. Avramopoulos D, Neuregulin 3 and its roles in schizophrenia risk and presentation. Am Journal of med genetics 2018.

[160] Haidong Yang, Wen Pan, Wenhuan Xiao, Man Yang, Jianchun Xu, Jin Li and Xiaobin Zhang Antipsychotic drugs increase Neuregulin1β1 serum levels in first-episode drug-naive patients and chronic schizophrenia with suggestions for improving the treatment of psychotic symptoms BMC Psychiatry 2022

[161] Shinkai T, De Luca V, Hwang R, Üller DJ, Lanktree M, Zai G, Shaikh S, Wong G, Sicard T, Potapova N, Trakalo J, King N, Matsumoto C, Hori H, Wong AH, Ohmori O, Macciardi F, Nakamura J , Kennedy JL Association Analyses of the DAOA/G30 and D-Amino-Acid Oxidase Genes in Schizophr Neuromolecular Med 2007

[162] Entrez gene NCBI 2007.

[163] Boks, M. P. M., Rietkerk, T., van de Beek, M. H., Sommer, I. E., de Koning, T. J. & Kahn, R. S., Reviewing the role of the genes G72 and DAAO in glutamate neurotransmission in schizophrenia European Neuropsychopharmacology. 2007

[164] MacKay MB Kravtsenyuk M Thomas R , Mitchell ND. Dursun SM Glen B. Baker GB D-Serine: Potential Therapeutic Agent and/or Biomarker in Schizophrenia and Depression? Frontiers in Psychiatry 2019

[163] Mac Donald AW, Chafee MV, Translational and developmental perspective on N-methyl-D-aspartate synaptic deficits in schizophrenia. Development and psychopathology 2006

[166] Corvin A, McGhee KA, Murphy K, Donohoe G, Nangle JM, Schwaiger S, Kenny N, Clarke S, Meagher D, Quinn J, Scully P, Baldwin P, Browne D, Walsh C, Waddington JL, Morris DW, Gill M.. Evidence for Association and Epistasis at the DAOA/G30 and D-Amino Acid Oxidase Loci in an Irish Schizophrenia Sample. Am J Med Genet 2007

[167] Chien-Yi Kuo, Chieh-Hsin Lin Hsien-Yuan Lane Targeting D-Amino Acid Oxidase (DAAO) for the Treatment of Schizophrenia: Rationale and Current Status of Research Nature 2022

[168] Ryan T. Terry-Lorenzo, Reuben H. Fan, Ni A. Khin, Jaskaran B. Singh, Therapeutic potential of D-amino acid oxidase inhibitors for cognitive impairment associated with schizophrenia: learnings from luvadaxistat International Journal of Neuropsychopharmacology, 2025,

[169] Chun-Hung Chang, Yu-Der Hsia, Wen-Chun Liu Jia-Hau Lee, Chieh-Hsin Lin and Hsien-Yuan Lane Symptomatic and cognitive effects of D-amino acid oxidase inhibitors in patients with schizophrenia: a meta-analysis of double-blind randomized controlled trials Schizophrenia 2025

[170] Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, Lewis DA, Levitt P Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia Molecular psychiatry 2001,

[171]. Chowdari KV, Mirnics K, Semwal P, Wood J, Lawrence E, Bhatia T,. Deshpande SN, Thelma B.K., Ferrell RE[3],. Middleton FA, Devlin B, Levitt P, Lewis DA, Nimgaonkar VL Association and linkage analyses of *RGS4* polymorphisms in schizophrenia. Human Molecular Genetics, 2002,

[172] Bhagwagar Z, Kane JM, The Biology of Schizophrenia : Medscape Perspectives on the American Psychiatric Association 2006 Annual Meeting | Schizophrenia

[173] Liu W, Yuen EY, Allen PB, Feng J, Greengard P, Yan Z. Adrenergic modulation of NMDA receptors in prefrontal cortex is differentially regulated by RGS proteins and spinophilin. PNAS 2006

[174] Gu Z, Jiang Q, Yan Z RGS4 modulates serotonin signaling in prefrontal cortex and links to serotonin dysfunction in a rat model of schizophrenia Molecular Pharmacology 2007

[175] Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, Belforte JE. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. Neuropharmacology. 2012.

176 Kaar SJ, Angelescu I, Marques TR Howes OD Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies *Journal of Neural Transmission* 2019

[177] Chiara Chiapponi1,2* , Federica Piras1 , Fabrizio Piras1,3 , Carlo Caltagirone1,2 and Gianfranco Spalletta1,4 1 Neuropsychiatry Laboratory, IRCCS GABA System in Schizophrenia and Mood Disorders: A Mini Review on Third-Generation imaging Studies Frontiers in Psycvhiatry 2016

[178] Brandon L.M. Crotchett S D. Reighard, H. Nasrallah A. GABA dysfunction in schizophrenia: The GABA A receptor as a potential therapeutic target , Science Direct 2025

[179] Bergoug M, Doudeau M, Godin F, Mosrin C, Vallée B and Bénédetti H Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. Cells 2020

[180] P. Carla, Neurofibromin and Its function, Journal of Neurology & Neurophysiology 2021

[181] Patel H, Qureshi M, Mansuri Z, Trivedi C, Beg U, Adnan M, Brar K S, Kaur N, Aalamgeer I A Zafar M K, Prevalence of Psychiatric Comorbidities in Patients With Neurofibromatosis Psychiatrist.com 2023

[182] Mirza T and Majeed M H Neurofibromatosis and psychosis: coincidence or co-occurrence? Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2018

[183] Levinson et al. Genome scan of Schizophrenia 1998

[184] Levinson D.F. et al. Genome-Wide Association Study of Multiplex Schizophrenia Pedigrees Am J Psychiatry. 1998

[185] Sakurai et al. Mutation analysis of the N-Methyl aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia. Neuroscience letters 2000.

[186] Schwab et al. A genome-wide autosomal screen for schizophrenia susceptibility loci in 71 families with affected siblings: support for loci on chromosome 10p and 6. Molecular Psychiatry 2000

[187] Mowry et al Second Stage of a Genome Scan of Schizophrenia: Study of Five Positive Regions in an Expanded Sample. Am J Med Genet 2000.

[188] Shibata, Hiroki; Joo, Akiko; Fujii, Yo; Tani, Ayako; Makino, Chieko; Hirata, Naotsugu; Kikuta, Rumiko; Ninomiya, Hideaki; Tashiro, Nobutada; Fukumaki, Yasuyuki Association study of polymorphisms in the GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) with schizophrenia. Psychiatric Genetics.2001

[189] Gurling H.M.D, Kalsi G, Brynjolfson J,Sigmundsson T. , Sherrington R, Mankoo B.S., Read T, Murphy P, Blaveri E, McQuillin A, Petursson H, and Curtis D Genomewide Genetic Linkage Analysis Confirms the Presence of Susceptibility Loci for Schizophrenia, on Chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and Provides Support for Linkage to Schizophrenia, on Chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23 Am. J. Hum. Genet 2001

[190] Miyamoto S, LaMantia A.S, Duncan G E. Sullivan P, Gilmore J.H., and Lieberman J.A.. Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia Molecular interventions 2003.

[191] Harrison P J and Weinberger D R Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Molecular Psychiatry (2005)

[192] Owen M.J., O'Donovan M. C.and Harrison P.J.. Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse? BMJ 2005.

[193] Hanson D R. Gottesman I. I Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis BMC Medical genetics 2005.

[194] Craddock N, O'Donovan M.C. and Owen M.J.. Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology. Schizophrenia Bulletin 2006

[195] Werner F.M.. Schizophrenia: from the genetic localisation to the cellular mechanism. Klin Neurophysiol 2006.

[196] Stahl S.M. The Genetics Of Schizophrenia Converge Upon The NMDA Glutamate Receptor. CNS Spectr. 2007.

[197] O'Donovan M.C. et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. Nature genetics 2008

[198] Sanders A.R. et al. No Significant Association of 14 Candidate Genes With Schizophrenia in a Large European Ancestry Sample: Implications for Psychiatric Genetics Am J Psychiatry 2008.

[199] Holmans et al. Genomewide linkage scan of schizophrenia in a large multicenter pedigree sample using single nucleotide polymorphisms Mol Psychiatry. 2009

[200] Europe PMC Funders Group Common variants conferring risk of schizophrenia Nature. 2009

[201] Papiol S, Malzahn D, Kästner A, Sperling S, Begemann M, Stefansson H, Bickeböller H, Nave K-A and Ehrenreich H Dissociation of accumulated genetic risk and disease severity in patients with schizophrenia Translational Psychiatry (2011).

[202] Hosák L, Šilhan P, Hosáková J Genome -Wide association studies in Schizophrenia, and potential etiological and functional implications of their results Acta Medica 2012

[203] Bergen S.E., and Petryshen T.L., Genome-wide association studies (GWAS) of schizophrenia: does bigger lead to better results? Curr Opin Psychiatry. 2012.

[204] Fanous A H et al. Genome-Wide Association Study of Clinical Dimensions of Schizophrenia: Polygenic Effect on Disorganized Symptoms Am J Psychiatry 2012

[205] Levinson D.F et al. Genome-Wide Association Study of Multiplex Schizophrenia Pedigrees Am J Psychiatry 2012.

[206] Hass J, Walton E, Kirsten H, Liu J, Priebe L, Wolf C, Karbalai N, Gollub R, White T, Roessner V, Müller K.U, Paus T, Smolka M.N., Schumann G, IMAGEN Consortium", Scholz M, Cichon S, Calhoun V, Ehrlich S. A Genome-Wide Association Study Suggests Novel Loci Associated with a Schizophrenia-Related Brain-Based Phenotype PLOS one 2013

[207] Bergen S.E., O'Dushlaine C.T., Lee P.H, Fanous A.H., Ruderfer D.M., Ripke S, International Schizophrenia Consortium, Swedish Schizophrenia Consortium, Sullivan P.F., Smoller J.W., Purcell S.M, and Corvink A. Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: Investigations of age at onset, severity, sex and family history Schizophr Res. 2014.

[208] Europe PMC Funders Group Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. Nature. 2014

[209] Xuting Xu, Lingyan Wang, Qi Liao, Leiting Xu, Yi Huang, Fuqiang Zhang, Jia Cheng, Meng Ye, Shugui Gao, Shiwei Duan. Meta-analyses of nine polymorphisms of six genes with the risk of schizophrenia Advances in Bioscience and Biotechnology, 2014

[210] Arnedo J et al. Uncovering the Hidden Risk Architecture of the Schizophrenias: Confirmation in Three Independent Genome-Wide Association Studies Am J Psychiatry 2014

[211] Bigdeli T.B. et al, Genome-Wide Association Study Reveals Greater Polygenic Loading for Schizophrenia in Cases With a Family History of Illness. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2016

[212] Prasad S, Bhatia T, Kukshal P, Nimgaonkar V.L., Deshpande S.N. and Thelma B.K. Attempts to replicate genetic associations with schizophrenia in a cohort from north India www.nature.com/npjschz 2017

[213] Rujescu D and Collier D.A.. Dissecting the many genetic faces of schizophrenia www.cambridge.org/core. 2019

[214] Priya I, Sharma S, Sharma I, Mahajan R & Kapoor N Retracted article: A review of 45 candidate genes: Association of single nucleotide polymorphism to schizophrenia Risk, New Genetics and Society. 2019

[215] Karimian, S. S., Akbari, M. T., Sadr, S. S., & Javadi, Gh. (2020). Association of Candidate Single Nucleotide Polymorphisms Related to Candidate Genes in Patients With Schizophrenia. Basic and Clinical Neuroscience,

[216] Ishii R. Network-pluralistic psychiatry: linking genetics, brain connectivity, and psychosocial context. Academia Mental Health and Well-Being 2025