

Schizofreni – en gåtfull och mytomspunnen sjukdom

Akira Sawa och Solomon H Snyder levererade nyligen i en artikel i Science en översikt över de angreppssätt som används idag för att lösa problem som är associerade med att finna svar på alla de olösta frågorna kring en av våra vanligaste sjukdomar – schizofreni [1].

Schizofreni är en av de mest gåtfulla och mytomspunna sjukdomarna i människans historia. Fastän den beskrevs redan i slutet på 1800-talet – då som »en allvarlig kognitiv sjukdom med tidigt insjuknande« – vet vi än idag inte exakt vilka mekanismer som ligger bakom sjukdomen. Ungefär en procent av jordens befolkning drabbas någon gång under sin livstid av schizofreni. Vanligtvis börjar symtomen utvecklas någon gång i 20–30-årsåldern. Utbrottet kan dock ske såväl senare som tidigare. Det finns till och med exempel på barn i 6-årsåldern som uppvisar symtom, men detta är mycket ovanligt.

Något som försvårar diagnos av schizofreni är den mycket komplicerade symtombilden. Schizofreni kan te sig mycket olika hos olika personer och symtomen kan dessutom variera under sjukdomens gång. Ur beteendesynpunkt finns det sedan länge en mängd kriterier uppställda över symtom som måste stämma in på en person för att diagnosen schizofreni ska kunna ställas. Det existerar dock ett stort överlapp mellan beteendet hos schizofrena patienter och individer som lider av andra psykiatriska sjukdomar som exempelvis bipolär sjukdom.

Symtomen vid schizofreni brukar något förenklat delas in i två huvudtyper – positiva och negativa. Till de positiva symtomen hör överdrivna beteenden, eller förvrängningar av annars normala upplevelser och beteenden, som hallucinationer, vanföreställningar, oorganiserat språk eller bisarrt beteende. De negativa symtomen representerar förloerade eller nedsatta funktioner av normalt beteende, och inkluderar förlust av känslomässigt uttryck, avtrubning, generell brist på lust och längtan, samt nedsatt viljekraft och uppmärksamhet.

Idag kan man i de flesta fall hjälpa de patienter som får diagnosen schizofreni till ett relativt symtomfritt liv ge-

nom medicinering, vilket gör att de kan fungera socialt. Det är nu ungefär ett halvt århundrade sedan man regelbundet började använda neuroleptiska läkemedel som kloropromazin för att behandla schizofrena patienter. Men trots att man kunde konstatera att läkemedlen fungerade visste man på den tiden fortfarande mycket lite om de mekanismer som låg bakom både sjukdomen och läkemedlens verkan. Dessa så kallade klassiska antipsykotiska läkemedel hade dessutom allvarliga biverkningar. I vissa fall började patienterna visa tecken på symtom som annars kännetecknar Parkinsons sjukdom vid vilken nervceller i caudate putamen är degenererade.

Först på 1970-talet fastslog man att neuroleptika verkar genom att blockera dopaminreceptorer av D2-typen. Vidare upptäckte man att om man blockerade D2-receptorer i caudate putamen ledde detta mest till en rad neurologiska biverkningar. Om man å andra sidan blockerade motsvarande receptorer i hjärnans limbiska delar, såsom nucleus accumbens eller prefrontalkortex, fick man de antipsykotiska effekter man var ute efter. Man såg också att administrering av amfetaminer, vilket leder till att mer dopamin frisätts, spädde på de schizofrena symtomen. Detta konstaterande kom att utgöra grunden för den så kallade dopaminhypotes som förknippas med schizofreni. Denna går ut på att ett överskott av dopamin förvärrar symtomen, medan sänkta nivåer av dopamin leder till att symtomen mildras.

Ursprungligen kunde man med neuroleptika bara bota de positiva symtomen vid schizofreni. Det var därför ett välkommat genombrott när klozapin släpptes. Detta läkemedel motverkar även till stor del de negativa symtomen och används ofta för att behandla patienter som inte hjälpts av behandling med andra antipsykotika. Klozapin var det första i raden av de läkemedel som brukar benämnas atypiska antipsykotika. Dessa läkemedel har alla en liknande farmakologisk profil som den för klozapin. De är effektiva mot både de positiva och negativa symtomen, och ger upphov till avsevärt färre och mildare biverkningar än de klassiska antipsykotiska läkemedlen. Till de atypiska läke-

Aktuell grundforskning

medlen hör förutom klozapin bland annat olanzapin, risperidon och quetiapin.

Varför är då klozapin (och andra atypiska antipsykotika) så mycket effektivare än det klassiska neuroleptikat kloropromazin? Det har visat sig att klozapin inte bara blockerar dopaminreceptorer, det är också mycket potent i fråga om att blockera serotoninreceptorer (5-HT₂). Teorin om att – och exakt hur – serotonin skulle vara inblandat vid schizofreni har prövats i en mängd studier, men de exakta mekanismerna har man ännu inte lyckats kartlägga. Överhuvudtaget försvåras forskningen kring schizofreni till stor del av att det inte finns några fungerande djurmodeller för att studera schizofreni.

I vissa studier har man med hjälp av fencyklidin (PCP) försökt inducera schizofrenilika psykotiska symtom i råttor, vilka liknar dem som vissa schizofrena patienter uppvisar [2, 3]. Fencyklidin verkar genom att blockera NMDA-receptorer för glutamat. Ett annat sätt att åstadkomma samma effekt är att använda sig av genetiskt modifierade möss som bara uttrycker mycket låga nivåer av NMDA-receptorn. Följaktligen verkar även defekter i NMDA-receptorn vara bidragande till patofysiologin vid schizofreni, och därför har man på senare tid börjat inrikta sig på att utveckla terapeutiska substanser som aktiverar denna.

Den schizofrena hjärnans fysiologi och anatomi och symtom som sammanhänger därmed har under de senaste decennierna alltmer kommit i fokus för forskningen. En sak som komplicerar studier av utvecklingsförloppet vid schizofreni är att man ibland inte med säkerhet kan veta om det är sjukdomen i sig eller tillförseln av antipsykotika som ger upphov till de abnormaliteter som kan observeras i hjärnan vid schizofreni.

Möjligheterna att få en uppfattning om hur hjärnan ser ut har dock ökat väsentligt i takt med att de tekniker som används för avbildning av hjärnan förbättrats, framförallt under det senaste

årtiondet. I dag kan man med mycket hög precision studera inte bara post-mortemvävnad från schizofrena individer utan även gå in och få en bild av den levande hjärnan med hjälp av tekniker som MRI (magnettomografi), fMRI (funktionell MRI) och PET (positronemissionstomografi). Redan tidigt i sjukdomsförloppet kan man se en ökad ventrikelvolym samt abnormaliteter i regioner som prefrontalkortex och hippocampus hos de insjuknande individerna. Just det faktum att förändringarna kan observeras i ett tidigt skede indikerar att dessa beror på sjukdomen och inte är en effekt av medicineringen.

Schizofreni är inte en neurodegenerativ sjukdom utan en sjukdom som beror på defekter i regleringen av hjärnans utveckling. Detta baseras främst på att det vid schizofreni inte finns några tecken på tillväxt av gliaceller i hjärnan, ett fenomen som förknippas med neurodegenerativa tillstånd som exempelvis Alzheimers sjukdom. På senare tid är det framför allt en molekyl som föreslås vara inblandad i de mekanismer som gör att den schizofrena hjärnan inte utvecklas normalt.

Denna molekyl kallas reelin och är ett matrixprotein som verkar som ett slags stoppsignal för neuronal migrering och gör att hjärnan utvecklas som den ska. Man har funnit att nivåerna av reelin är mellan 30 och 50 procent lägre i prefrontalkortex och hippocampus hos patienter med schizofreni [4, 5]. De högsta koncentrationerna av reelin hittas normalt framförallt i de nervceller i kortex som producerar GABA (gammaaminosmörtsyra). Intressant att notera är att nivåerna av ett av de enzymer som är involverade i biosyntesen av GABA, GAD (glutamatdekarboxylas), är sänkta i schizofrena patienters hjärnor.

Studier av genetiken vid utvecklingen av schizofreni är den gren av forskningen som kommit att växa mest på sista tiden. Det har sedan länge varit uppenbart att det är en genetisk komponent förenad med schizofreni, men nedärvningsmönstret är oerhört komplext och långt ifrån klart. Flera gener är troligen inblandade, och det är möjligt att olika kombinationer av genetiska abnormaliteter ligger bakom den diffusa symtologin vid schizofreni.

Dessutom tyder mycket på att det krävs inblandning av andra faktorer, som fysisk eller psykisk stress, komplicerade familjeförhållanden eller komplikationer vid födseln, för att sjukdomen ska bryta ut – även om en person bär på en genetisk risk. Även vissa vi-

rusinfektioner har visats inducera schizofreni. Mycket av den kunskap man har idag om genetiken vid schizofreni kommer från studier av enäggstvillingar, främst kanske från de tvillingpar som skiljts åt vid födelsen och som sedan vuxit upp i olika miljöer och under skilda förhållanden.

Många menar att schizofreni inte är en enhetlig sjukdom utan snarare reflekterar ett spektrum av olika symtom. Ett antal lokus spridda på flera olika kromosomer i det humana genomet har hittats som kan tänkas vara bidragande till schizofreni, inkluderande lokus i 1q21–244, 3q, 5q1–13, 5q22–31, 6p24–22, 6q21–22, 8p22–21, 10p14, 13q14–32, 18p11, and 22q11–13 [1, 6, 7]. Flera av dessa har även observerats hos personer med bipolär sjukdom.

Eftersom genetiken bakom schizofreni uppenbarligen är av en så pass komplex natur har man på senare tid börjat koncentrera sig på genetiska mutationer som är associerade med särskilda schizofrena symtom eller underformer av sjukdomen som man bevisat är nedärva i vissa familjer. Denna strategi har använts flitigt vid andra sjukdomar med komplex nedärvning, som Alzheimers sjukdom. Till exempel har man här inriktat sig på de gener som är inblandade i bildandet av de amyloida plack som är karakteristiska för Alzheimerhjärnan.

Ett av de risklokus som påvisats vid schizofreni är det i position 22q11 [8]. Barn som föds med en muterad variant av detta lokus uppvisar grava inlärningssvårigheter och hjärtfel samt har ett karakteristiskt ansiktsuttryck och sätt att tala. När barnen sedan växer upp utvecklar ungefär en tredjedel av dem schizofreni. Vilken gen det är exakt som orsakar dessa symtom är ännu inte helt fastställt. En intressant kandidat är den gen som kodar för COMT (katekol-O-metyltransferas), ett av de två enzymer som står för nedbrytningen av dopamin och andra katekolaminer.

Man har funnit att nivåerna i prefrontalkortex av det transportprotein som normalt förmedlar återupptaget av dopamin är mycket låga [9], och teorin är att COMT i detta område under normala förhållanden ansvarar för att dopaminet i stället bryts ned. Om genen för COMT inte fungerar som den ska, kommer koncentrationen dopamin däremot att öka, vilket leder till att de schizofrena symtomen förvärras.

En annan kandidatgen för schizofreni som identifierats finns på kromosom 13 och kodar för 5-HT₂-receptorn för serotonin. Som nämnts tidigare är detta ett av de proteiner som blockeras av

atypiska antipsykotika som klozapin.

En tredje gen som misstänks vara inblandad vid schizofreni är DISC-1 (disrupted in schizophrenia). I en skotsk familj i vilken 47 procent av släktmedlemmarna var drabbade av någon form av mental sjukdom, inklusive schizofreni, fann man att defekter i denna gen i 1q42 hade att göra med utvecklingen av sjukdomarna [10]. Dessa resultat stöds av dem från en finsk studie där man kunde observera samma samband. Däremot vet man ännu inte vad proteinet egentligen har för funktion, bara att det finns vitt spritt i hela kroppen. Misstanken är att det spelar något slags roll vid signalering eller påverkar proteiners interaktioner med varandra.

Framöver kommer sannolikt ännu fler risklokus för schizofreni att identifieras. Problemet med genetiska studier är att man ofta använder sig av isolerade populationer som exempelvis befolkningen i Island eller lokala delar av Finland, områden där befolkningen är relativt genetiskt homogen på grund av en låg ut- och invandring under en lång tidsperiod. Det är visserligen en fördel att studera mer homogena populationer, eftersom de data man får ut är statistiskt mycket tillförlitliga. Trots att man använder sig av stora populationer individer är det däremot svårt att jämföra resultaten från studier som gjorts på olika populationer. Till följd av detta har nu artiklar börjat dyka upp där man konstaterar att man inte lyckats hitta något samband mellan en viss mutation och schizofreni, trots att tidigare studier av andra populationer pekade på detta.

Ett exempel på detta är en artikel i Science nyligen [11] där man i en studie, som gjordes på ett mer heterogent urval av individer, inte fann något samband mellan de schizofreniassocierade mutationer i kromosom 1q som konstaterats i andra tidigare studier, där man undersökt olika populationer från Kanada, Storbritannien, Finland och Island. Dessa mutationer i 1q har troligen inte något särskilt avgörande inflytande på utvecklingen av schizofreni, menar författarna till Science-studien.

I takt med att bevisen för och emot mutationer som är förenade med schizofreni fortsätter att strömma in, kommer vi förhoppningsvis att få en klarare bild över den genetiska komponenten vid schizofreni och andra närbesläktade sjukdomar. Att schizofreni ens någonsin ska komma att kunna botas till hundra procent är kanske lite för mycket att hoppas på. Men kan man med genetiska studiers hjälp reda ut vad det är som orsakar vart och ett av de symtom

som räknas in i symtombilden vid schizofreni skulle det underlätta för praktiserande kliniker inom psykiatri.

Man talar mycket om att i framtiden kunna skräddarsy individuellt anpassade läkemedel. Om det är som många tror, att schizofreni egentligen är en samling undersjukdomar med olika symtom, skulle denna möjlighet komma väl till pass inom den psykiatriska vården. Låt oss säga att en schizofren patient uppvisar ett speciellt symtom och en annan schizofren patient ett annat. Med kunskap om de gener och de genprodukter som ligger bakom respektive symtom skulle man ha en möjlighet att ge två olika mediciner för de två patienterna, mediciner som är riktade mot just de specifika defekter som orsakar de olika symtomen. På så sätt kan man också undvika eventuella onödiga biverkningar.

Naturligtvis är detta lättare sagt än gjort. Fastän man vet hur en gen ser ut, och vad genen kodar för, är det inte säkert att man vet vilka biokemiska processer proteinet är inblandat i. Och även om man vet vad proteinet gör och hur det bidrar till patofysiologin vid schizofreni, är detta ingen garanti för att man vet hur man ska åtgärda felet. Ta exemplet med Huntingtons sjukdom. Fast man identifierat den gen som är associerad med sjukdomen, och dessutom har utvecklat genetiska testmetoder för att spåra den mutation som bidrar till sjukdomen, kan man fortfarande inte bota Huntingtons sjukdom.

Sedan är det som i de flesta andra fall givetvis en fråga om huruvida vi har de ekonomiska resurser som krävs för att en dylik situation ska bli verklighet. Redan nu är vårdköerna långa och resurserna knappa. Att skapa en exakt individuell profil och behandlingsplan med regelbundna kontroller för varje enskild patient är inte direkt billigt. Sedan kvarstår dessutom fortfarande problemet med de många patienter som vägrar ta sin medicin.

Referenser

1. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: Diverse approaches to a complex disease. *Science* 2002;296:692-95.
2. Gorelick DA, Balster RL. In: Bloom FE, Kupfler DJ, editors. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 1767-76.
3. Halberstadt HL. The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:237-49.
4. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem

brain study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(11):1061-9.

5. Levinson DF, Holmans PA, Laurent C, et al. Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry* 2000;5:654-63.
6. Bailer U, Leisch F, Meszaros K, Lenzinger E, Willinger U, Strobl R, et al. Genome scan for susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52(1):40-52.
7. Thaker GK. Current progress in schizophrenia research. Search for genes of schizophrenia: back to defining valid phenes. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:411-2.
8. Berrettini WH. Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biol Psychiatry* 2000;48:531-8.
9. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50: 825-44.
10. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000;9:1415-23.
11. Levinson DF, Holmans PA, Laurent C, Riley B, Pulver AE, Gejman PV, et al. No major schizophrenia locus detected on chromosome 1q in a large multicenter sample. *Science* 2002;296:739-41.



Ulrika Kahl är doktor i neurokemi och neurotoxikologi. Hon arbetar som vetenskaplig skribent och är webb- och informationsansvarig vid Human Brain Informatics samt institutionen för medicinsk epidemiologi vid Karolinska institutet. (Ulrika.Kahl@cns.ki.se)