



UPPSALA
UNIVERSITET

De immunologiska faktorerna i diagnosen schizofreni

Lina Hansson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2015
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

De immunologiska faktorerna i diagnosen schizofreni

Lina Hansson

Självständigt arbete i biologi 2015

Sammandrag

Den medicinska forskningen om psykosjukdomen schizofreni behandlar inte enbart gener utan har alltmer börjat fokusera på immunologiska faktorer. Den maternella infektionen har hamnat i centrum då ett flertal studier på människor visat på samband mellan infektion hos modern och större risk för utvecklandet av schizofreni hos barnet. Denna forskning har senare lett till djurmodeller som indikerat att det är just stimuleringen av moderns immunförsvar som leder till beteendeförändringar hos ungarna. Dessa studier visar inte enbart på avvikelser i form av beteendeförändringar utan också på förändringar i exempelvis genuttryck och cytokinnivå hos avkomman. Eftersom cytokiner syntetiseras vid immunstimulering har teorier om hur dessa proteiner kan påverka fostrets utveckling tagits fram. Att cytokiner via olika mekanismer kan signalera till hjärnan och påverka signalsubstanser, beteende samt utvecklingen av nervsystemet ger ytterligare belägg för ett möjligt samband. Denna teori styrks dessutom ytterligare av forskning som visar på att patienter med schizofreni tycks ha avvikande cytokinnivåer samt att antipsykotiska läkemedel delvis stabiliserar dessa avvikelser. Sjukdomens heterogenitet gör dock denna forskning komplex och huruvida den immunologiska faktorn har en del i alla olika subtyper av schizofreni är fortfarande oklart. Framtiden får utvisa hur stor del immunförsvaret har i schizofrenins uppkomst och symtom.

Ordlista med förklaring av förkortningar

CSF: Cerebrospinalvätska (*eng.* Cerebrospinal fluid)

IDO: Indoleamin 2,3-dioxygenas (*eng.* Indoleamine 2,3-dioxygenase)

IFN- γ : Gamma-interferon (*eng.* Interferon gamma)

LPS: Lipopolysackarider (*eng.* lipopolysaccharide)

MIA: Maternell immunaktivering (*eng.* Maternal immune activation) är när den gravida honan immunstimuleras med exempelvis poly(I:C).

Poly (I:C): Polyinosinisk: polycytidylik syra (*eng.* Polyinosinic:polycytidylic acid) är ett syntetiskt immunstimulerande ämne.

TGF- β : Tillväxtfaktor beta (*eng.* Transforming growth factor beta)

TNF- α : Tumörnekrosfaktor alfa (*eng.* Tumor necrosis factor alpha)

Inledning

Schizofreni är en mental sjukdom som uppges drabba runt 0.5-1% av befolkningen. Sjukdomen karaktäriseras av symtom som exempelvis vanföreställningar, hallucinationer, osammanhängande tal samt kaotiskt beteende. Utöver detta förekommer även symtom som apati och obeslutsamhet. För att ett sjukdomstillstånd ska räknas till schizofreni måste symtom förekomma i minst ett halvår. Vilken typ av symtom och i vilken grad symtomen förekommer är varierande, det finns därför en rad av olika subtyper av sjukdomen. Även om schizofreni har rapporterats hos barn så uppkommer symtom för sjukdomen generellt hos unga vuxna, det vill säga från den senare delen av tonåren till 30-årsåldern. Även äldre individer kan diagnostiseras med schizofreni, denna grupp består av en större andel kvinnor. En del studier

visar på en generellt högre risk för män att diagnostiseras med sjukdomen, detta är dock omdiskuterat då andra studier visar på en mer jämn könsfördelning. (American Psychiatric Association 2000)

Mycket av den medicinska forskningen kring schizofreni har tidigare fokuserat på gener. Att det är 50% chans att båda parterna i ett enäggstvillingpar drabbas har setts som ett starkt bevis för en betydande genetisk roll i sjukdomen. Denna procentsats vittnar dock inte enbart om genetisk påverkan utan ger även utrymme för något annat att spela in. Den maternella miljön har hamnat i fokus då en del forskning tyder på att sjukdomen i högre utsträckning drabbar båda parterna av ett tvillingpar om de delar placenta. Att inte ha en gemensam placenta innebär en viss variation i de biokomponenter som tillförs fostret, detta leder till att tvillingparet inte förses med en identisk mängd näringsämnen och hormoner. Vid en infektion hos modern tillförs de inte heller samma mängd immunologiska komponenter så som cytokiner. Ett flertal studier indikerar att den maternella infektionen är en viktig faktor i uppkomsten av schizofreni och att cytokiner har en avgörande funktion i detta förlopp. Den identiska tillförseln av cytokiner skulle därför kunna vara en eventuell förklaring till att risken för sjukdomen hos båda tvillingarna ökar vid en gemensam placenta. (Patterson 2007)

De gemensamma biomolekylerna i immunförsvaret och hjärnan är något som sedan länge talat för interaktion mellan de olika parterna. Proteiner som cytokiner och medlemmar ur histokompatibilitetskomplexet (MHC) som redan är kända för sin roll i immunförsvaret, har på senare tid även visat sig ha icke-immunologiska funktioner i hjärnan. Dessa proteiner har hittats i nervceller samt celler av annan funktion i både centrala och perifera nervsystemet. Utöver nervcellernas förmåga att syntetisera denna typ av proteiner kan de även produceras av exempelvis mikroglia och astrocyter. Studier indikerar även på en möjlig roll i utvecklandet av det centrala nervsystemet då dessa komponenter finns närvarande i hjärnan redan hos nyfödda. (Boulanger 2009)

I detta arbete kommer cytokinerna först beskrivas utifrån deras påverkan på beteende, neurotransmittorer och utvecklingen av det centrala nervsystemet. Efter det kommer studier som visar på sambandet mellan maternell infektion och schizofreni hos avkomman behandlas. Sist kommer även studier som visat på immunologiska avvikelser hos patienter med schizofreni behandlas. Syftet med detta arbete är att undersöka immunförsvarets roll i diagnosen schizofreni med fokus på sambandet mellan infektion hos modern och ökad risk för sjukdomen hos barnet.

Cytokiner

Interleukin-1 α och interleukin-1 β är pro-inflammatoriska cytokiner som produceras vid immunstimulering. Detta sker genom en bindning mellan lipopolysackarider (LPS) som är komponenter i bakteriers yttre membran och receptorer på immunceller. Interleukin-1 α och interleukin-1 β kan sedan stimulera syntesen av andra cytokiner som exempelvis interleukin-6 och interleukin-10 (Dantzer 2009). Utöver sin roll som en viktig del i immunförsvaret har de senaste årtiondenas forskning kring cytokiner även visat på en betydande roll i centrala nervsystemet. De tycks medverka i signalering som leder till kemiska förändringar i hjärnan, men även till beteendeförändringar hos djur. Detta öppnar upp för en möjlig roll i sjukdomar som schizofreni och depression (Kronfol & Remick 2000).

Cytokinernas signaleringsmekanismer

Studier visar på att cytokiner som syntetiseras vid immunstimulering kan interagera med centrala nervsystemet via olika signaleringsmekanismer. Stimulering av vagusnerven som sträcker sig från förlängda märgen ner till magsäcken är en av dessa mekanismer. Sambandet mellan vagusstimulering och cytokiner har påvisats då aktivitet i vagusnerven har noterats vid administrering av cytokinet interleukin-1 β (Gaykema *et al.* 1998). Sjukdomssymtom som uppkommer vid injicering av interleukin-1 β har även till viss del kunnat blockeras genom avlägsnande av vagusnerven. Vid hög dos skedde dock ingen blockering utan sjukdomssymtom uppkom även i frånvaro av vagusnerven. Detta visar att interleukin-1 β kan kommunicera med centrala nervsystemet via andra mekanismer (Hansen & Krueger 1997). Övriga kända signaleringsmekanismer för cytokiner sammanfattas av Dunn (2002). Dessa innefattar dels cytokinernas förmåga att verka på de delar av hjärnan som inte är fullt skyddad av blod-hjärnbarriären men också deras möjlighet att ta sig igenom barriären med hjälp av transportörer. En annan signaleringsmekanism är cytokininducerad syntes av molekyler som kan påverka centrala nervsystemet. Utöver detta kan de även syntetiseras direkt i hjärnan av immunceller. Dessa signaleringsmekanismer gör det möjligt för cytokiner att påverka neurotransmittorer.

Cytokiners påverkan på neurotransmittorer

En studie på råttor utförd av Anisman *et al.* (1999) undersökte nivåerna av serotonin och dopamin efter administrering av olika cytokiner. Studien visade att systemisk administrering av cytokiner kan påverka nivåerna av dessa signalsubstanser i accumbenskärnan som är en del av belöningsystemet. Dels minskade mängden dopamin vid injicering av interleukin-2 eller interleukin-6. Injicering av interleukin-1 eller interleukin-6 resulterade även i en liten ökning av den extracellulära mängden serotonin. Möjligheten att interleukin-2 skulle ha en roll i regleringen av dopamin styrks av en *in vitro* studie på stratumceller (stratum är en del i storhjärnan) från möss. Denna studie visar att låga koncentrationer interleukin-2 ökar frigörandet av dopamin samt att höga koncentrationer däremot inhiberar dopaminfrisläppningen (Getty *et al.* 1997).

Andra studier visar på ytterligare samband mellan serotonin och cytokiner. I en studie av Dantzer *et al.* (2002) injicerades immunstimulerande substrat i möss. Sex timmar efter immunaktivering kunde en förhöjd nivå av gamma-interferon (IFN- γ) observeras i plasman. Efter 24 timmar kunde även en förhöjd aktivitet av enzymet indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) observeras. Detta indikerar att IFN- γ inducerar aktivitet av IDO som är ett enzym som katalyserar för syntetisering av 1-tryptofan. Eftersom serotonininivån är beroende av mängden tryptofan i plasman (Fernstrom & Wurtman 1971) tyder alltså detta på ett samspel mellan perifert IFN- γ och serotoninkoncentrationen i hjärnan.

Utöver detta har även cytokiner kopplats till både syntes och degradering av tetrahydrobiopterin-syntes. Denna kofaktor är inte enbart involverad i serotonin syntes utan även syntes av andra betydande neurotransmittorer som dopamin och adrenalin (Fuchs *et al.* 2008). Denna forskning visar på att cytokinerna kan påverka signalsubstanser med viktiga funktioner i hjärnan, detta skulle därför kunna indikera en risk för beteendeförändringar hos en patient med avvikande cytokinnivåer.

Cytokiner och beteende

Utöver de fysiska tecken som indikerar sjukdom finns även beteendemässiga förändringar som aktiveras av cytokiner och benämns som ”sjukdomsbeteende” (Dantzer 2009). Cytokiner har alltså visat sig ha en avgörande roll i de psykologiska beteenden som yttrar sig vid sjukdomstillstånd. I synnerhet interleukin-1, som vid små doser kan framkalla denna typ av beteende (Maier *et al.* 1993). Detta samband har påvisats i studier där forskare med olika medel kopplat cytokinnivå till beteende. I en studie av Brennan *et al.* (2004) mättes nivån av interleukin-1 β och interleukin-6 hos febersjuka som även svarat på frågor om hur de uppfattade sina fysiska och psykologiska symtom. Studien visade på en korrelation mellan cytokinnivåerna och sjukdomsbeteende i form av exempelvis humörförändringar och koncentrationssvårigheter.

Injicering av interleukin-1 α och interleukin-1 β i råttor har visat sig leda till feber men också till beteendeförändringar i form av minskat socialt agerande. Utöver dessa avvikelser kunde man även se koncentrationsförändringar av adrenokortikotropiskt hormon och kortisol i råttornas plasma. Vid central injicering kunde dessa uttryck observeras vid betydligt lägre cytokinkoncentrationer än vid andra typer av injiceringar. Detta tyder på att cytokinerna verkar genom det centrala nervsystemet (Anforth *et al.* 1998). Cytokinet tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α) har också visat sig ha en betydande roll för beteende, vid central injicering av TNF- α visar djur exempelvis mindre rörlighet och minskat intresse för födoing (Dantzer *et al.* 2008).

Cytokinernas påverkan på det centrala nervsystemets utveckling

Cytokiner har utöver sin påverkan på neurotransmittorer och beteende även en funktion i utvecklingen av det centrala nervsystemet. De tycks samspela med radiala gliaceller som är föregångare till många olika celler i nervsystemet. Cytokinernas roll antas komma in i övergången där radianta gliaceller slutar ge upphov till nervceller och istället övergår till omvandlas till gliaceller. Utöver detta tycks de även ha en funktion i förflyttningen av nybildade nervceller och gliacellers samt i avlägsnandet av nervceller med felaktiga kopplingar. Eftersom att cytokiner kan verka endokrint finns möjligheten att cytokiner som utsöndras av mamman vid en maternell infektion även kan påverka fostrets neurologiska utveckling. (Deverman & Patterson 2009)

Samband mellan maternell infektion och schizofreni

Många studier har påvisat ett samband mellan infektion hos modern och en ökad risk för schizofreni hos barnet. Forskare har exempelvis undersökt A2 influensaepidemin (1950-talet) och sett ett samband där kvinnor som var gravida under denna period haft en förhöjd risk att föda barn som senare i livet utvecklade schizofreni (Buckley *et al.* 1991, Glover *et al.* 1991). Sambandet är dock omdiskuterat då en del studier inte tyder på en korrelation mellan maternell influensainfektion och ökad risk för schizofreni hos barnet (Borcic *et al.* 1994, Brown *et al.* 1994).

Utöver studier på influensavirus har även liknande forskning på andra typer av infektioner genomförts. En stor studie på barn som utsatts för en maternell infektion i form av röda hund visar till exempel på en 20% förhöjd risk att som vuxen drabbas av schizofreni och liknande diagnoser (Brown *et al.* 2001). En annan maternell faktor som påvisat ökad risk för schizofreni är en hög mängd IgG antikroppar mot parasiten *Toxoplasma gondii* (Brown *et al.*

2005). Babulas *et al.* (2006) hittade även ett samband mellan ökad risk för schizofreni hos barnet och infektion i underlivet tidigt i graviditeten. I denna studie gjordes det inte skillnad mellan olika infektioner utan det signifikanta sambandet var mellan schizofreni och alla typer av infektioner i inre och yttre könsorgan.

En del forskning utreder även om det finns en eventuell tidsfaktor, då infektion under en viss del av fosterutvecklingen utgör en större risk. Studier på influensainfektion som infaller det första kvartalet av graviditeten visar på en 7-faldig riskökning för utveckling av schizofreni hos barnet. Infektion under den senare delen visar däremot inte på en riskökning (Brown *et al.* 2004). Andra studier visar dock på en ökad risk även för det andra kvartalet i graviditeten. Exempelvis visar en studie av Bonett *et al.* (1998) att influensa under denna period ökar risken för uppkomsten av schizofreni hos barnet. En annan studie visar även på att poliovirus under andra kvartalet av graviditeten ökar risken för diagnosen (Haukka *et al.* 1999). På grund av de samband som påvisats mellan infektion hos modern och högre risk för schizofreni hos avkomman har forskare börjat utveckla djurmodeller för att undersöka maternell infektion.

Maternell infektion i djurmodeller

Fatemi *et al.* (2003) visade i en djurstudie på avvikande beteende hos avkommor till möss som utsattes för influensavirus under graviditeten. Ungarna testades som vuxna och visade då på ett flertal skillnader jämfört med kontrollindividerna. De uppvisade exempelvis en avvikande respons vid administrering av antipsykotiska substanser. Även beteendeförändringar som avvikande socialt beteende, minskad benägenhet att röra sig på öppna ytor samt minskad benägenhet att undersöka nya objekt kunde observeras. Utöver detta presterade de även bristfälligt i prepulsinhiberings-test (se tabell 1). Dessa avvikelser kan associeras till de beteenden som finns hos människor med diagnoserna schizofreni och autism. En studie av Earle *et al.* (2002) visar dessutom på både kortvariga och långvariga effekter i hjärnutvecklingen hos avkommor till möss som utsatts för influensavirus under graviditeten.

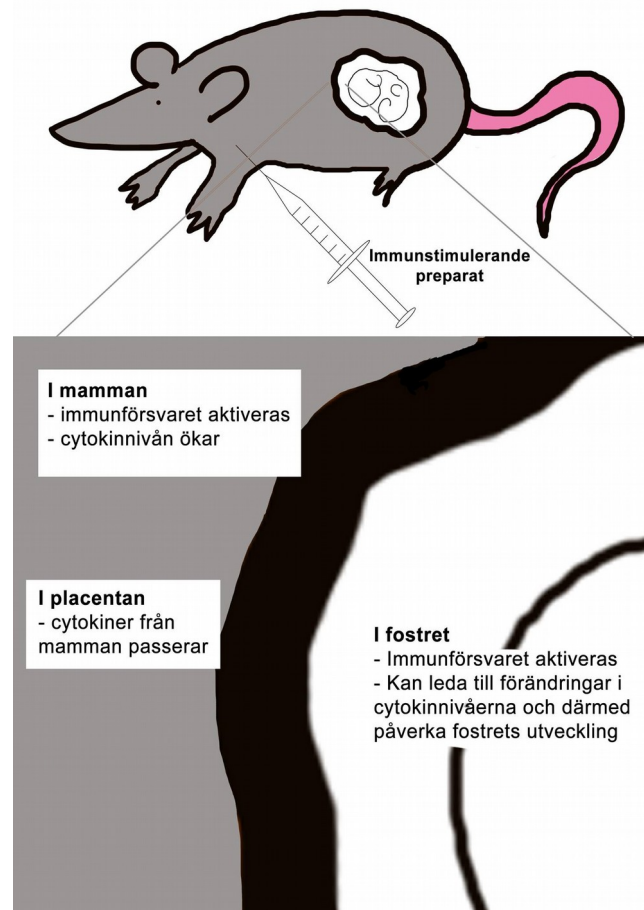
Många studier har visat på att det är immunaktiveringen hos modern som leder till förändringar i avkomman. I dessa studier använder forskare en typ av syntetisk immunstimulerande substans som exempelvis poly(I:C) för att aktivera immunförsvaret hos den gravida musen. Försök med poly(I:C) har lett till beteendeändringar hos avkomman som kan kopplas till schizofreni hos människor (se tabell 1 för exempel på tester som visar på relevanta beteendeförändringar). Orsakssambandet förstärks ytterligare av att dessa avvikelser minskade vid administrering av antipsykotiska läkemedel (Weiner & Zuckerman 2005). Studier på apor har gett liknande resultat där ungarna visat upp beteendeförändringar i form av exempelvis socialt beteende som avviker från artens generella uppförande. Dessa sociala avvikelser i högre grad liknar de som kan ses hos människor med schizofreni eller autism vilket styrker de upptäckter som gjorts i djurmodeller (Amaral *et al.* 2014). En annan studie med poly(I:C) av Nachman *et al.* (2003) visar på både beteendeavvikelser och morfologiska skillnader i hjärnan hos avkommorna, dessa skillnader uppkom först i vuxen ålder. Avkommor till mödrar som utsatts för poly(I:C) eller virus tycks alltså ha liknande beteendeförändringar. Utöver detta har även försök som jämfört immunstimulerande preparat med virus visat på liknande morfologiska ändringar i hjärnan. Exempelvis har gravida möss som utsattes för influensavirus eller poly(I:C) fått avkommor med liknande strukturavvikelser i lillhjärnan (Malkova *et al.* 2009). Detta tyder på att det är den maternella immunaktiveringen (MIA) och inte specifika virus som leder till förändringar hos avkomman.

Tabell 1: Exempel på tester i djurmodeller som används för att bedöma om avkomman har beteendevikelser som är relevanta för sjukdomar som autism och schizofreni hos människor. Fatemi *et al.* 2013, Patterson 2013.

Utforskningsbeteende	Djuret placeras i en låda och dess rörelse observeras under en viss tidsenhet. Forskarna mäter hur mycket tid djuret spenderar i hörnen samt i de öppna ytorna. Om djuret spenderar mycket tid i hörnen tolkades det som en motsvarighet till ångestbeteende hos människor.
Inlärning och minne	Patienter med diagnosen schizofreni har ofta brister gällande lärande och minne. För att testa minnesstörningar hos möss kan forskare exempelvis undersöka djurets förmåga att lära sig ett beteende som leder till en belöning.
Socialt beteende	Två möss som aldrig tidigare interagerat placeras i en låda. Antal gånger de tar kontakt observeras. Eftersom symtom för schizofreni innefattar brister i social interaktion är denna typ av test relevant.
Prepulsinhiberings-test (PPI-test)	I normala fall ska ett litet stimuli minska responsen på ett senare större stimuli. Djur som avviker från detta påverkas inte av det tidigare stimuli. De reagerar lika starkt på det större stimuli med eller utan förvarning. Detta testas i ett PPI-test där forskare kan mäta om ett djur presterar normalt eller inte genom att observera överraskningsbeteende vid stimuli. Exempel på stimuli är höga ljud eller en luftpust i örat. Detta test är relevant för schizofreni eftersom att patienter med diagnosen generellt presterar bristfälligt i PPI-test.

Maternell immunaktivering och cytokiner

Vid immunaktivering hos modern kan cytokiner ta sig genom den barriär som finns i placentan och därmed påverka fostrets eget immunsystem. Detta kan leda till förändringar av cytokinnivåer i avkommans hjärna. Se figur 1 för sammanfattning av hur MIA kan påverka cytokinnivå hos fostret (Khan *et al.* 2015). Interleukin-6 tycks ha en avgörande roll i förloppet där moderns cytokiner påverkar fostrets. Administrering av poly(I:C) tillsammans med preparat som blockerar interleukin-6 leder inte till de beteendeförändringar som annars kan observeras hos avkomman. Att detta cytokin har en avgörande roll styrks av att injicering av enbart interleukin-6 under graviditeten kan leda till avvikande beteende hos ungarna. Slutligen, jämfört med kontroll möss uppvisade möss som saknar förmågan att syntetisera interleukin-6 inte samma beteendeförändringar efter MIA (Garbett *et al.* 2007).



Figur 1: Vid injicering av immunstimulerande preparat aktiveras moderns immunförsvar och cytokinnivåerna ökar. Dessa cytokiner kan sedan passera placentan och aktivera fostrets immunförsvar. Detta kan leda till förändringar som påverkar fostrets utveckling. Modifierad efter Khan *et al.* 2015.

Förändringar av cytokinnivåer i fostrets hjärna har observerats kort efter aktiveringen av moderns immunsystem. I en studie på möss av Arrode-Bruses & Bruses (2012) mättes cytokinnivån i fostrets hjärna efter att modern utsatts för poly(I:C). Efter sex timmar observerades ökning av ett flertal cytokiner som interleukin-7, interleukin-13 och interleukin-1 β . Efter 24 timmar återstod enbart en signifikant ökning av interleukin-1 β . Denna studie visar på att förändring i cytokinnivå hos fostret kan observeras kort efter MIA. I en annan studie undersöktes cytokinförändringarna i olika delar av hjärnan under olika åldrar hos möss som utsatts för maternell infektion. Resultatet visade på en komplex förändring av cytokinnivåerna som skiftade i olika delar av hjärnan men vars förhållande också berodde på djurets ålder. Detta visar på att MIA leder till en långvarig förändring av cytokinnivåer hos avkomman i flera olika regioner av hjärnan samt att dessa förändringar varierar under djurets olika livsstadier (Garay *et al.* 2013). Eftersom att cytokiner har visat sig kunna påverka utvecklingen av centrala nervsystemet skulle förändringar i cytokinnivåer kunna leda till strukturella avvikelser i hjärnan.

Maternell immunaktivering och strukturella skillnader i hjärnan

Feldon *et al.* (2006) visar med sin studie på gravida möss som injicerats med poly(I:C) att deras avkommor i vuxen ålder hade fler gamma-amino-butyl-syra-A (GABAA) receptorer i delar av hjärnan som är kopplade till emotionella funktioner. Detta skulle kunna vara en förklaring till de beteendeförändringar som avkommorna också uppvisar. En annan studie har

även visat på förändring i dopaminsystemet, då möss som utsatts för maternell immunaktivering haft förhöjd subkortikal dopaminaktivering. Dessa förändringar förekom inte i ung ålder hos djuret utan enbart i äldre ålder (Hashimoto *et al.* 2006). En ytterligare studie visade på strukturella skillnader som uppkom först hos avkommorna i vuxen ålder. Dessa avvikelser kunde dessutom förhindras om möss som utsatts för MIA fick det antipsykotiska läkemedlet Klozapin dagligen i ung ålder (Assaf *et al.* 2009). Eftersom att detta läkemedel används för patienter med schizofreni öppnar resultatet för ytterligare paralleller mellan de mänskliga syndromen och de strukturella avvikelserna hos djuren.

Forskare har även hittat förändringar hos poly(I:C)-avkommor som framträtt hos unga djur. Exempelvis i form av avvikelser i myelinering och axon-struktur. Detta kunde inte observeras hos djuren när de blivit äldre utan de strukturella skillnaderna fanns enbart strax efter födseln. Även dessa avvikelser skulle kunna vara en förklaring till beteendeförändringar (Kishimoto *et al.* 2008). Dessa strukturella skillnader kan förbindas med de förändringar i genuttryck som också observerats hos möss som utsatts för MIA.

Maternell immunaktivering och förändring i genuttryck

En studie av Garbett *et al.* (2012) påvisar att maternell immunaktivering har inverkan på genuttryck hos fostret. I studien aktiverades immunförsvaret hos gravida möss med influensavirus, poly(I:C) eller interleukin-6. Genuttrycket i embryots hjärna mättes tre timmar efter injicering av poly(I:C) och interleukin-6 samt tre dagar efter injicering av influensavirus. Resultatet visade på att samtliga metoder leder till förändringar av genuttryck hos fostret. I en annan studie undersöktes embryons genuttryck i hjärnan fyra timmar efter att de utsatts för MIA genom LPS. I studien observerades dysreglering i 3285 gener, många av dessa var specifika för hjärnan och involverade i exempelvis förflyttningen av nervceller (Elkahloun *et al.* 2012). En ytterligare studie har undersökt om MIA på råttor påverkar de gener och receptorer som är associerade med schizofreni hos människor. I studien mättes genuttryck i olika hjärnregioner hos råttorna som utsatts för MIA som foster, dessa mätningar gjordes även när djuren var i olika åldrar. Resultatet visar på att ett förändrat genuttryck i ett flertal av generna. De förändrade genuttrycken var både regionspecifika och åldersspecifika (Ahlbrand *et al.* 2015). Detta resultat tyder på att MIA i djurmodeller kan länkas till de förändringar i genuttryck som finns hos människor med schizofreni.

Immunologiska skillnader hos patienter med diagnosen schizofreni

Ett flertal studier påvisar skillnader i genuttryck hos personer med schizofreni jämfört med kontroller samt indikerar att det finns möjlighet att identifiera schizofrenipatienter utifrån genuttryck i deras blodceller (Belmonte-de-Abreu *et al.* 2012, Glatt *et al.* 2005). I andra studier har även en del av dessa skillnader i genuttryck kunnat kopplas till immunförsvaret. I en studie av Beveridge *et al.* (2013) jämfördes genuttrycket hos kontroller och patienter med schizofreni. Studien visade på förändrat uttryck av 164 gener där ett stort antal var involverade i immunförsvaret. Denna observation styrks av en ytterligare studie som analyserade genuttrycket i det prefrontala cortexet hos patienter med schizofreni samt hos kontroller. Även här kunde forskare se en avvikelse i uttrycket av gener kopplade till immunförsvaret jämfört med kontrollen (Arion *et al.* 2007).

Cytokinnivåer hos patienter med schizofreni

Det har länge funnits en idé om att patienter med schizofreni på något sätt skulle uppvisa en

avvikelse i sin reglering och/eller nivå av cytokiner. Dels visar en studie av Altemus *et al.* (1993) på en högre nivå av interleukin-2 i cerebrospinalvätskan hos patienter med schizofreni jämfört med kontroller. Andra studier visar även på en högre nivå av interleukin-6 i serum hos schizofrenipatienter (Azorin *et al.* 1997, Brar *et al.* 1994). Denna teori är kontroversiell då en rad andra studier inte kan påvisa en ökning av interleukin-2 eller interleukin-6 hos patienter med schizofreni (Barak *et al.* 1995, Baxevanis *et al.* 2001, Erbagci *et al.* 2001). Resultatet av en meta-studie av Bah *et al.* (2008) som sammanfattar 62 studier visar på skillnader i cytokinnivåer. Exempelvis visar meta-studien på förhöjda nivåer av interleukin-6 och interleukin-2 receptorer i schizofrenipatienter.

Komplexiteten bland resultaten som uppkommit i denna forskning kan delvis orsakas av schizofrenins heterogenitet. En del forskning på cytokinnivåer påvisar just denna olikhet i cytokinnivåer mellan patienter med olika subtyper av sjukdomen. I en studie gjord av Garver *et al.* (2003) delades schizofrenipatienterna in i två grupper efter befintlig eller icke befintlig respons efter sex månaders medicinering. Denna studie visade på skillnader i cytokinnivå mellan de olika grupperna då patienterna som tillhörde gruppen med respons på behandling hade en signifikant högre nivå av interleukin-6 i CSF. Även andra studier påvisar skillnader i cytokinnivå bland olika subtyper av schizofreni. Exempelvis visar en studie på en större mängd interleukin-6 i serum hos schizofrenipatienter som var resistent mot behandling än hos övriga testade schizofrenipatienter (Altamura *et al.* 1998).

Antipsykotiska läkemedels påverkan på cytokinnivån

Att behandling med det antipsykotiska läkemedlet Klozapin ofta leder till feber har varit en indikator på att ämnet har en immunologisk effekt. Det har föreslagits att denna yttring är resultatet av Klozapins påverkan på cytokin- och cytokinreceptornivån. Under en behandlingsperiod på 6 veckor med läkemedlet kunde forskare se en ökning av cytokinet TNF- α , TNF-receptorer och interleukin-2 receptorer i plasman. De behandlade som upplevde feber hade dessutom en högre nivå av interleukin-6, granulocyter samt en mer markant ökning av TNF- α och interleukin-2 receptorer (HinzeSelch *et al.* 1996). Ytterligare studier visar på att interleukin-2 receptornivån i plasma höjs vid behandling med Klozapin (Bosmans *et al.* 1994, Fenzel *et al.* 1999) och en studie som mätte cytokinnivåerna efter fyra veckors behandling visade på en signifikant avtagande av interleukin-2 nivåerna i serumet (Chen *et al.* 2004). Dessa studier indikerar alltså att Klozapin skulle kunna verka genom att öka antalet receptorer för interleukin-2 och därmed minska den fria mängden av cytokinet.

Många studier har även undersökt ett eventuellt samband mellan det antipsykotiska läkemedlet Haloperidol och förändring av cytokinnivåer. I en studie av Gurklis *et al.* (1995) undersöktes cytokinnivåerna patienter med diagnosen schizofreni under en behandling med Haloperidol. Studien visade på ett samband mellan nivån av interleukin-2 och psykos, där en hög nivå av interleukin-2 i CSF ökade risken för återfall. En senare studie av Cao *et al.* (2004) påvisar ett liknande samband fast för cytokinnivåer i serum, där låga nivåer av interleukin-2 och interleukin-8 hos behandlade patienter tydde på förbättring av sjukdomstillståndet. Resultat från en annan studie motsäger dock sambandet mellan Haloperidol och cytokinförändring, studien visade inte någon plasmaförändring av ett stort antal cytokin- och cytokinreceptor-nivåer efter behandling med läkemedlet (Fenzel *et al.* 1997).

Att en del cytokiner antas ha en större roll i de akuta psykotiska perioderna beskrivs av en meta-studie gjord av Buckley *et al.* (2011). Denna studie sammanfattar hur cytokinnivåer

förändras vid administrering av antipsykotiska läkemedel. Inteleukin-1 β , interleukin-6 samt transformerande tillväxtfaktor beta (TGF- β) tycks finnas i högre grad hos patienter som befinner sig i en aktiv period av psykos än hos kontroll patienter, men dessa cytokinnivåer återgår till det normala vid administrering av antipsykotiska läkemedel. Även Interleukin-12, IFN- γ , IL-2 receptorer samt TNF- α tycks finnas i högre grad hos dessa patienter men fortsatte att vara förhöjda vid medicinering.

Diskussion

Det är tydligt att cytokinerna är en återkommande faktor i studier som undersöker immunförsvarets roll i diagnosen schizofreni. En sammanfattning av de studier som tagits upp i resultatdelen öppnar upp för teorin att en maternell infektion kan rubba cytokinnivåerna hos fostret, samt att detta senare kan leda till utvecklingen av schizofreni. Det är dock viktigt att poängtera att en stor del av de studier som leder fram till detta antagande kommer från djurmodeller. Även om de avvikelser som kan observeras hos djur som utsatts för maternell infektion kan vara relevanta för schizofreni hos människor är det problematiskt att göra direkta kopplingar. Schizofreni är en komplex diagnos där både symtom och symtomens grader varierar hos patienter.

Att mycket pekar på ett samband mellan den maternella infektionen och en ökad risk för uppkomsten av schizofreni är dock tydligt. Djurmodeller har visat att en aktivering av immunförsvaret hos den gravida modern leder till ökad risk för beteendeförändringar hos avkomman (Amaral *et al.* 2014, Weiner & Zuckerman 2005). Dessa beteendeförändringar kan vara relevanta för schizofreni men också för diagnosen autism som har en del liknande symtom. Trots problematiken kring direkta kopplingar mellan de tester som utförts i djurmodellerna och diagnosen schizofreni, så vittnar dessa studier om ett samband mellan infektion och avvikelser hos avkomman. Något som är relevant för schizofreni men inte för autism är de studier som visar på avvikelser som uppkommer först i vuxen ålder hos djuret (Assaf *et al.* 2009, Hashimoto *et al.* 2006, Nachman *et al.* 2003). Den här typen av resultat är intressant specifikt för schizofreni då sjukdomen oftast yttrar sig efter barndomen (American Psychiatric Association 2000).

Antagandet att avvikelserna hos avkommorna i djurmodeller kan kopplas till schizofreni förstärks av att ett flertal studier på människor som påvisar sambandet mellan infektion under graviditeten och ökad risk för schizofreni hos barnet (Buckley *et al.* 1991, Babulas *et al.* 2006, Brown *et al.* 2005, Glover *et al.* 1991). Det bör dock tilläggas att en del studier inte ger stöd för detta samband (Borcic *et al.* 1994, Brown *et al.* 1994). Det bör även belysas att metodiken i en del av dessa studier varit bristfällig. Exempelvis har forskare i vissa studier inte undersökt om kvinnorna var infekterade under graviditeten utan enbart analyserat samband mellan barn som befunnit sig i fosterstadiet under en influensaepidemi och ett ökat antal fall av schizofreni (Brown & Patterson 2011).

Att det är aktivering av immunförsvaret hos gravida möss och inte specifika virus som leder till förändringen hos avkommorna gör att cytokinerna hamnar i fokus. Vid immunstimulering produceras cytokiner och aktivering av moderns immunförsvaret leder till både kortvariga och långvariga förändringar av cytokinnivåer i avkomman (Arrode-Bruses & Bruses 2012, Garay *et al.* 2013). Eftersom att studier indikerar att cytokiner kan påverka utvecklingen av centrala nervsystemet (Deverman & Patterson 2009) skulle denna förändring av cytokinnivåer kunna

vara avgörande i de avvikelser som kan observeras hos avkommorna. Det är lätt att spekulera i att en rubbad cytokinnivå hos fostret skulle kunna leda till förändrat genuttryck och strukturella avvikelser, vilka också har observerats (Elkahloun *et al.* 2012, Feldon *et al.* 2006, Garbett *et al.* 2012, Hashimoto *et al.* 2006). Dessa avvikelser skulle i sin tur kunna leda till de beteendeförändringar som kan observeras hos avkomman efter födseln. Att en långvarig förändrad cytokinnivå skulle kunna leda till beteendeavvikelser är dessutom relevant då studier visar att cytokiner kan påverka beteende (Dantzer 2009) och neurotransmittorer (Anisman *et al.* 1999).

Möjligheten att koppla cytokiner specifikt till schizofreni styrks av studier som visar på skillnader i cytokinnivåer mellan patienter med schizofreni och kontroller (Altemus *et al.* 1993, Azorin *et al.* 1997, Brar *et al.* 1994). Det finns dock en hel del problematik kring denna forskning då en del av studierna inte korrigerar för en rad olika faktorer så som rökning, ålder, vikt, kön och sjukdomshistorik i familjen. Dessutom skiljer sig antalet försökspersoner i hög grad mellan de olika studierna. Något som kan leda till ytterligare problematik är schizofrenins heterogenitet med olika subtyper och olika respons på behandling. Allt detta skulle gemensamt kunna leda till det varierande resultatet som finns i cytokinnivåerna hos patienter med schizofreni.

Något som antyder att cytokinnivåerna kan spela in i diagnosen är de studier som gjorts på antipsykotiska läkemedel. Administrering av Klozapin har visat sig påverka cytokinnivåerna hos patienter med schizofreni (Bosmans *et al.* 1994, Chen *et al.* 2004, Fenzel *et al.* 1999, HinzeSelch *et al.* 1996). Detta skulle kunna ses som en indikator på att antipsykotiska läkemedel delvis verkar genom att stabilisera cytokinnivåerna så att de inte längre är avvikande. Detta påstående styrks av andra studier som visar på samband mellan förbättringsgrad under behandling och förändring av cytokinnivå (Cao *et al.* 2004, Gurklis *et al.* 1995).

Den möjliga rollen för cytokiner i diagnosen schizofreni öppnar upp för frågeställningar om huruvida detta gäller alla cytokiner i lika stor utsträckning. Det är intressant att en del specifika cytokiner återkommer oftare än andra i resultatdelen. Exempelvis tycks interleukin-6 återkomma i ett flertal olika studier. Dels verkar detta cytokin vara avgörande för de beteendeförändringar som uppkommer vid MIA-studier (Garbett *et al.* 2007). Interleukin-6 har även observerats vara förhöjt i patienter med schizofreni (Bah *et al.* 2008) samt tycks finnas i en högre grad när patienterna befinner sig i aktiv period av psykos (Buckley *et al.* 2011). Utöver detta visar andra studier att interleukin-6 kan påverka neurotransmittorer som serotonin och dopamin (Anisman *et al.* 1999). Detta skulle kunna tyda på att interleukin-6 har en mer avgörande roll än andra cytokiner i uppkomsten av schizofreni.

Ytterligare forskning på sambandet mellan cytokiner och schizofreni skulle kunna leda till förändrade behandlingsmetoder i framtiden. Exempelvis genom behandling som fokuserar på reglering av cytokinnivåer hos patienterna. Det skulle även kunna leda till kontroll av cytokinnivåerna under diagnostiseringen. Studierna som visar på sambandet mellan maternell infektion och högre risk för psykisk sjukdom skulle även kunna skapa ökade försiktighetsåtgärder hos gravida kvinnor. Faktum är att Brown (2006) menar på att 14% av alla fall av schizofreni inte skulle uppkommit om influensainfektion hade undvikits under graviditeten. Ytterligare forskning som stärker detta påstående skulle därför kunna leda till att en högre andel gravida kvinnor vaccinerar sig mot influensa.

De studier som sammanfattats i detta arbete indikerar ett klart samband mellan cytokiner och diagnosen schizofreni. Det är dock oklart hur stor del av diagnosens uppkomst och symtom som kan sammanlänkas till denna immunologiska komponent, samt om detta samband finns för alla subtyper av schizofreni. Mer forskning behövs för att klargöra sambandet och låta de immunologiska faktorerna få en given roll i den allmänna bilden av schizofreni.

Tack

Först vill jag tacka min handledare Anna Rosling för handledning samt återkoppling på texten. Jag vill även tacka Luc Lennman, Kim Frieberg, Hannah Weman och Michelle Vahlström för konstruktiv kritik. Dessutom vill jag tacka Johan Skär Holm, Jeanette Gullbrand och Alexander Bladh för stöd och uppmuntran under skrivprocessen. Tack!

Referenser

- Ahlbrand R, Bronson SL, Hemmerle AM, Lundgren KH, Richtand NM, Seroogy KB. 2015. Modulation of schizophrenia-related genes in the forebrain of adolescent and adult rats exposed to maternal immune activation. *Schizophrenia Research* **168**: 411–420.
- Altamura C, Bignotti S, Bosmans E, De Jong R, Kenis G, Lin A, Maes M, Pioli R, Scharpe S, Tura GJB. 1998. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophrenia research* **32**: 9–15.
- Altemus M, Charney D, Krystal J, Licinio J, Seibyl J. 1993. Elevated Csf Levels of Interleukin-2 in Neuroleptic-Free Schizophrenic-Patients. *American Journal of Psychiatry* **150**: 1408–1410.
- Amaral DG, Bauman MD, Bregere C, Iosif A-M, Patterson PH, Smith SEP. 2014. Activation of the Maternal Immune System During Pregnancy Alters Behavioral Development of Rhesus Monkey Offspring. *Biological Psychiatry* **75**: 332–341.
- American Psychiatric Association. 2000. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Forth Edition. Text Revision, Washington DC.
- Anforth HR, Bluthé RM, Bristow A, Hopkins S, Lenczowski MJP, Luheshi G, Lundkvist J, Michaud B, Mistry Y, Van Dam AM, Zhen C, Dantzer R, Poole S, Rothwell NJ, Tilders FJH, Wollman EE. 1998. Biological activity and brain actions of recombinant rat interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta. *European Cytokine Network* **9**: 279–288.
- Anisman H, Merali Z, Song C. 1999. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience* **88**: 823–836.
- Arion D, Levitt P, Lewis DA, Mirnics K, Unger T. 2007. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biological Psychiatry* **62**: 711–721.
- Arrode-Bruses G, Bruses JL. 2012. Maternal immune activation by poly(I:C) induces expression of cytokines IL-1 beta and IL-13, chemokine MCP-1 and colony stimulating factor VEGF in fetal mouse brain. *Journal of Neuroinflammation* **9**: 83.
- Assaf Y, Piontkewitz Y, Weiner I. 2009. Clozapine Administration in Adolescence Prevents Postpubertal Emergence of Brain Structural Pathology in an Animal Model of Schizophrenia. *Biological Psychiatry* **66**: 1038–1046.
- Azorin JM, Capo C, Giusano B, Mège JL, Naudin J. 1997. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophrenia Research* **26**: 227–233.

- Babulas V, Brown AS, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA. 2006. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **163**: 927–929.
- Bah R, Gendron A, Kouassi E, Potvin S, Sepehry AA, Stip E. 2008. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biological Psychiatry* **63**: 801–808.
- Barak V, Barak Y, Levine J, Nisman B, Roisman I. 1995. Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* **6**: 61–9.
- Baxevanis CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, Spanakos G, Stefanis CN, Theodoropoulou S. 2001. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* **47**: 13–25.
- Belmonte-de-Abreu P, Brentani H, Carraro DM, Gama CS, Lima L, Maschietto M, Mello B, Nakano EY, Palha JA, Pereira CB, Puga RD, Silva AR. 2012. Gene expression of peripheral blood lymphocytes may discriminate patients with schizophrenia from controls. *Psychiatry Research* **200**: 1018–1021.
- Beveridge NJ, Cairns MJ, Carr V, Gardiner EJ, Kelly B, Liu B, Scott RJ, Tooney PA. 2013. Gene expression analysis reveals schizophrenia-associated dysregulation of immune pathways in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Psychiatric Research* **47**: 425–437.
- Bonett D, Machon RA, Mednick SA, Huttunen MO. 1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry* **45**: 189–192.
- Boric B, Erlenmeyerkimling L, Folnegovic Z, Folnegovicsmalc V, Hrabakzerjavic V, Susser E. 1994. Schizophrenia and Prenatal Exposure to the 1957 a2 Influenza Epidemic in Croatia. *American Journal of Psychiatry* **151**: 1496–1498.
- Bosmans E, Maes M, Meltzer HY. 1994. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* **89**: 346–351.
- Boulanger LM. 2009. Immune Proteins in Brain Development and Synaptic Plasticity. *Neuron* **64**: 93–109.
- Brar J, Chengappa K, Ganguli R, Gubbi A, Rabin B, Shurin G, Yang Z. 1994. Serum Interleukin-6 Concentration in Schizophrenia - Elevation Associated with Duration of Illness. *Psychiatry Research* **51**: 1–10.
- Brennan C, Cameron B, Davenport T, Fazou C, Hickie I, Li H, Lloyd A, Luck L, Wakefield D, Vollmer-Conna U. 2004. Production of pro-inflammatory cytokines correlates with the symptoms of acute sickness behaviour in humans. *Psychological Medicine* **34**: 1289–1297.
- Brown AS. 2006. Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **32**: 200–202.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES. 2004. Serologic-evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **61**: 774–780.
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. 2001. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry* **49**: 473–486.
- Brown A, Erlenmeyerkimling L, Lin S, Lumey L, Susser E. 1994. No Relation Between Risk of Schizophrenia and Prenatal Exposure to Influenza in Holland. *American Journal of Psychiatry* **151**: 922–924.
- Brown AS, Patterson PH. 2011. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for

- Prevention. *Schizophrenia Bulletin* **37**: 284–290.
- Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Liu LY, Babulas VP, Susser ES. 2005. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry* **162**: 767–773.
- Buckley P, Colohan H, Gibson T, Larkin C, Ocallaghan E, Waddington J, Walshe D . 1991. Season of Birth in Schizophrenia - Evidence for Confinement of an Excess. *The British Journal of Psychiatry* **158**: 764–769.
- Buckley P, Kirkpatrick B, Mellor A, Miller BJ, Seabolt W. 2011. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biological Psychiatry* **70**: 663–671.
- Cao LY, Shen YC, Wu GY, Zhang XY, Zhang PY, Zhou DF. 2004. Changes in serum interleukin-2,-6, and-8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: Relationship to outcome in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* **65**: 940–947.
- Chen W, Cheng J, Guo J, Guo S, Li Q, Lu L. 2004. Effect of clozapine and risperidone on serum cytokine levels in patients with first-episode paranoid schizophrenia. *Di 1 jun yi da xue xue bao = Academic journal of the first medical college of PLA* **24**: 1251–4.
- Dantzer R. 2009. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunology and allergy clinics of North America* **29**: 247–264.
- Dantzer R, Lestage J, Palin K, Verrier D. 2002. The enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is induced in the mouse brain in response to peripheral administration of lipopolysaccharide and superantigen. *Brain, Behavior, and Immunity* **16**: 596–601.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience* **9**: 46–56.
- Deverman BE, Patterson PH. 2009. Cytokines and CNS Development. *Neuron* **64**: 61–78.
- Dunn AJ. 2002. Mechanisms by which cytokines signal the brain.. *International Review of Neurobiology*. **52**: 43-65.
- Earle J, Emamian ES, Fatemi SH, Kanodia R, Kist D, Patterson PH, Shi LM, Sidwell R. 2002. Prenatal viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: Implications for genesis of autism and schizophrenia. *Cellular and Molecular Neurobiology* **22**: 25–33.
- Elkahloun AG, Herkenham M, Johnson KR, Oskvig DB, Phillips TM. 2012. Maternal immune activation by LPS selectively alters specific gene expression profiles of interneuron migration and oxidative stress in the fetus without triggering a fetal immune response. *Brain, Behavior, and Immunity* **26**: 623–634.
- Erbagci AB, Herken H, Koyluoglu O, Tarakcioglu M, Yilmaz N. 2001. Serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators of Inflammation* **10**: 109–115.
- Fatemi H, Shi LM, Sidwell RW, Patterson PH. 2003. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *Journal of Neuroscience* **23**: 297–302.
- Feldon J, Knuesel I, Meyer U, Nyffeler M, Yee BK. 2006. Maternal immune activation during pregnancy increases limbic GABA(A) receptor immunoreactivity in the adult offspring: Implications for schizophrenia. *Neuroscience* **143**: 51–62.
- Fenzel T, Haack M, Hinze-Selch D, Kraus T, Kühn M, Pollmächer T, Schuld A. 1999. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of Psychiatry Research*

- 33**: 407–418.
- Fenzel T, HinzeSelch D, Kraus T, Mullington J, Pollmacher T, Schuld A. 1997. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with haloperidol. *American Journal of Psychiatry* **154**: 1763–1765.
- Fernstrom JD, Wurtman RJ. 1971. Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science* **173**: 149–152.
- Fuchs D, Ledochowski M, Neurauter G, Schroecksnadel K, Scholl-Buergi S, Sperner-Unterweger B, Schubert C. 2008. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. *Current Drug Metabolism* **9**: 622–627.
- Garay PA, Hsiao EY, McAllister AK. 2013. Maternal immune activation causes age- and region-specific changes in brain cytokines in offspring throughout development. *Brain Behavior and Immunity* **31**: 54–68.
- Garbett KA, Hsiao EY, Kálmán S, Patterson PH, Mirnics K. 2012. Effects of maternal immune activation on gene expression patterns in the fetal brain. *Transl Psychiatry* **2**: e98.
- Garbett K, Li J, Mirnics K, Patterson PH, Smith SEP. 2007. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *Journal of Neuroscience* **27**: 10695–10702.
- Garver DL, Tamas RL, Holcomb JA. 2003. Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. *Neuropsychopharmacology* **28**: 1515–1520.
- Gaykema RPA, Goehler LE, Hammack SE, Maier SF, Watkins LR. 1998. Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve. *Brain Research* **804**: 306–310.
- Getty T, Huang Z, McCarthy DB, Petitto JM, Rinker CM. 1997. Modulation of behavioral and neurochemical measures of forebrain dopamine function in mice by species-specific interleukin-2. *Journal of Neuroimmunology* **73**: 183–190.
- Glover G, Murray R, Ocallaghan E, Sham P, Takei N. 1991. Schizophrenia After Prenatal Exposure to 1957 a2-Influenza Epidemic. *Lancet* **337**: 1248–1250.
- Glatt SJ, Guo S-C, Liew C, Nossova N, Tsuang M-M, Tsuang MT, Shyu KG, Yager T. 2005. Assessing the validity of blood-based gene expression profiles for the classification of schizophrenia and bipolar disorder: A preliminary report. *American Journal of Medical Genetics* **133B**: 1–5.
- Gurklis J, Kelley M, Mcallister C, Miller A, Peters J, Rehn T, Vankammen D, Yao J. 1995. Increases in Csf Levels of Interleukin-2 in Schizophrenia - Effects of Recurrence of Psychosis and Medication Status. *American journal of psychiatry* **152**: 1291–1297.
- Hansen MK, Krueger JM. 1997. Subdiaphragmatic vagotomy blocks the sleep and fever-promoting effects of interleukin-1 β . *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **273**: R1246–R1253.
- Hashimoto K, Ishikura H, Iyo M, Kishimoto T, Ozawa K, Shimizu E. 2006. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biological Psychiatry* **59**: 546–554.
- Haukka J, Hovi T, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tanskanen A. 1999. Association between prenatal exposure to poliovirus infection and adult schizophrenia. *Am J Psychiat* **156**: 1100–1102.
- HinzeSelch D, Mullington J, Pollmächer T. 1996. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **16**: 403–409.
- Khan D, Kong E, Berger A, Pollak A, Pollak DD, Reisinger S. 2015. The Poly(I:C)-induced maternal immune activation model in preclinical neuropsychiatric drug discovery.

- Pharmacology & Therapeutics **149**: 213–226.
- Kishimoto T, Makinodan E, Makinodan M, Manabe T, Matsuyoshi H, Noriyama Y, Shimoda S, Tatsumi K, Wanaka A, Yamauchi T. 2008. Maternal immune activation in mice delays myelination and axonal development in the hippocampus of the offspring. *Journal of Neuroscience Research* **86**: 2190–2200.
- Kronfol Z, Remick DG. 2000. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry* **157**: 683–694
- Nachman R, Rehavi M, Zuckerman L, Weiner I. 2003. Immune Activation During Pregnancy in Rats Leads to a PostPubertal Emergence of Disrupted Latent Inhibition, Dopaminergic Hyperfunction, and Altered Limbic Morphology in the Offspring: A Novel Neurodevelopmental Model of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **28**: 1778–1789.
- Maier SF, Wiertelak EP, Martin D, Watkins LR. 1993. Interleukin-1 mediates the behavioral hyperalgesia produced by lithium chloride and endotoxin. *Brain Research* **623**: 321–324.
- Malkova N, Patterson PH, Shi L, Smith SEP, Su Y, Tse D. 2009. Activation of the Maternal Immune System Alters Cerebellar Development in the Offspring. *Brain Behavior and Immunity* **23**: 116–123.
- Patterson PH. 2007. Maternal Effects on Schizophrenia Risk. *Science* **318**: 576–577.
- Patterson PH. 2013. Infekterat beteende: Hur hjärnan och immunförsvaret kommunicerar vid autism, schizofreni och depression. 1:e upplagan. Pavus utbildning, Estland.
- Weiner I, Zuckerman L. 2005. Maternal immune activation leads to behavioral and pharmacological changes in the adult offspring. *Journal of Psychiatric Research* **39**: 311–323.

De immunologiska faktorerna i diagnosen schizofreni: etisk bilaga

Lina Hansson

Självständigt arbete i biologi 2015

Inledning

Mitt arbete består av en litteraturundersökning där jag sammanfattar en del av det vi idag vet om immunförsvarets roll i diagnosen schizofreni. Jag kommer i denna etikbilaga beskriva de etiska aspekter som finns för ämnet men även ta upp forskningsetik angående mitt eget arbete.

Etiska aspekter för ämnet

En stor del av den forskning som bedrivs kring detta ämne innefattar djurförsök där en stor mängd djur används. Därför blir en etisk frågeställning ifall forskningen som bedrivs kan leda till resultat som gör djurförsöken legitima. Eftersom att denna typ av forskning kan leda till mer förståelse kring psykiska sjukdomar som schizofreni samt förbättrade behandlingsmetoder finns det helt klart argument för att resultaten kan leda till något viktigt. Jag anser dock att metoder där så lite djur som möjligt kommer till skada alltid bör eftersträvas. Det är dock uppenbart att många av studierna inom detta ämnet är beroende av användning av djur. Exempelvis de studier där den gravida honan utsätts för ett virus och forskarna sedan bevakar ungarna från fosterstadiet till vuxen ålder. Dessa typer av studier har gett mycket viktig information och det är svårt att se hur denna typ av forskning skulle kunna bedrivas utan djurförsök.

En annan etisk aspekt av detta ämne är den förändrade bilden av psykisk sjukdom som denna typ av forskning kan ge upphov till. Även om diagnoser som schizofreni och autism allt mer går att härleda till biologiska processer är det viktigt att inte tappa bort ett samhällsvetenskapligt perspektiv. Det är trots allt människor som upplever symtom som kan få stort utrymme i deras världsuppfattning. Jag tycker att det är viktigt att man inom sjukvården fortsätter att ha förståelse för hur sjukdomen känns för personen och inte enbart fokuserar på de medicinska faktorer som kan ha gett upphov till symtomen.

Mitt litteraturarbete ur ett forskningsetiskt perspektiv

Jag har i denna litteraturundersökning försökt att enbart använda tillförlitliga källor från etablerade tidskrifter. När jag letat källor har jag även strävat efter att hitta ny forskning för att undvika resultat som idag blivit motbevisade. Dessutom har jag i min referenshantering varit tydlig med vad som är mina egna åsikter samt vilka slutsatser som kommer från mina källor.

Det var tydligt att ett fåtal forskare var framstående inom mitt ämne, exempelvis har Alan Brown och Paul Patterson medverkat i ett flertal av de studier jag hänvisar till. Jag har därför försökt att hitta andra forskningsgrupper som motbevisat eller stöttat deras resultat för att göra arbetet mindre vinklat. En ytterligare aspekt på detta är att jag väldigt tidigt i mitt arbete läste en bok av Paul Patterson som sammanfattade hans forskning. Eftersom att Patterson är en stor förespråkare för immunförsvarets roll i schizofreni kan denna bok påverkat mina förväntningar på resultatet av min litteraturstudie. Min medvetenhet kring denna problematik har dock gjort att jag försökt hitta andra infallsvinklar än de som behandlas i boken.