UPPSALA
UNIVERSITET

Vad är den bakomliggande mekanismen till Schizofreni och kan vi effektivisera behandlingen?

Johanna Hedin

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2017
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Vad är den bakomliggande mekanismen till Schizofreni och kan vi effektivisera behandlingen?

Johanna Hedin

Självständigt arbete i biologi 2017

Sammandrag

Schizofreni är en svår psykisk sjukdom som innebär kognitiva, emotionella och beteendemässiga störningar, men de kanske mest säregna symptomen är hallucinationer och vanföreställningar. Att diagnostisera schizofreni är svårt på grund av att symptomen gradvis varierar och överlappar med andra psykiska sjukdomar. Mekanismerna bakom symptomen och sjukdomens uppkomst har varit omdebatterat sen schizofrenins upptäckt och än idag finns det många frågor. De ledande modellerna för sjukdomsmekanismen består av dysregleringar i dopamin- och glutamatsystemen i hjärnan, och en hypotes talar om immunförsvaret som en bakomliggande roll för en dysfunktionell utveckling av det centrala nervsystemet. Den vanligt förekommande metoden för behandling idag är medicinering med antipsykotika som fungerar som antagonister till dopamin D2 receptorn. Vissa patienter svarar dåligt på denna behandling, och på andra har den ingen effekt alls. Dessutom medför medicineringen ofta bieffekter. För att kunna utveckla mer effektiv behandling är det viktigt att förstå mekanismerna bakom sjukdomen. Allteftersom tekniken har förbättrats har fler metoder tillgängliggjorts och att studera schizofreni har blivit enklare. Genetiska upptäckter har lett till ett viktigt genomslag för forskningen som öppnar dörrar till nya frågeställningar och även ger stöd till tidigare utvecklade modeller. I den här översiktsartikeln diskuteras den senaste forskningen och vilka modeller som stöds, samt hur detta kan bidra till nya behandlingar.

Inledning

Schizofreni (SZ) är en förödande psykisk diagnos som inte bara medför lidande för den sjuka individen och dess närstående, sjukdomen bidrar även till en långvarig ekonomisk börda för samhället (Knapp *et al.* 2004). Schizofreni innebär kognitiv, beteendemässig och känslomässig dysfunktionalitet, och består av periodvisa psykoser. En psykos omfattar ett tillstånd där den drabbade har svårt att skilja på vad som är verklighet och inte, typiska psykotiska drag är hallucinationer och vanföreställningar (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association 2013). De utmärkande symptomen brukar kategoriseras i tre grupper; negativa, positiva och kognitiva. 1) Positiva symptom består av hallucinationer och vanföreställningar, 2) negativa symptom utmärks av en brist på emotionellt uttryck så som viljelöshet (avolition) och minskad social förmåga, 3) kognitiva symptom involverar disorganiserat tal och beteende som hos vissa typer av SZ kan uttryckas katatoniskt. Sjukdomen är ett heterogent kliniskt syndrom, det vill säga att kognitiva och negativa

symptom uttrycks i varierande grader mellan individer. Sjukdomen liknar mycket de psykotiska humörstörningar som finns, såsom bipolär sjukdom, men skiljer sig i och med att vanföreställningar eller hallucinationer är ett krav för att diagnostiseras. Det är inte ovanligt att den sjuke individen inte förstår att denne är sjuk. Detta symptom (anosognosia) är associerat med en subtyp av SZ som svarar dåligt på behandling, som lättare lider av återfall och aggressioner, och oftare behöver tvångsbehandlas. Aggression och hotfullhet är dock inte ett vanligt symptom för SZ utan påträffas tvärtom sällan. Tyvärr är det ändå ett vanligt missförstånd att en individ med SZ har aggressionsproblem. Minskad hjärnvolym och olikheter i cellulära strukturer har också dokumenterats för sjukdomen (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association 2013).

Risken att drabbas av SZ under sin livstid är cirka 1 % (Tandon *et al.* 2008). Vanligast är insjuknad mellan sena tonår och upp emot 30 års ålder. Majoriteten av män insjuknar vid tidig 20 års ålder, medan kvinnor oftast insjuknar i senare 20 års åldern. Sjukdomens fortskridning och utgång är svår att förutse. Hos en andel individer (20 %) har SZ en positiv utgång och ett fåtal rapporteras helt symptomfria igen, dock är det oftast en kronisk sjukdom som kräver konstant behandling och rutinmässig tillsyn (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association 2013). Distributionen mellan kön skiljer sig mellan tester och populationer, och varierar beroende på vilka symptom som betonas. Negativa symptom och långvarig sjukdomsperiod är mer associerat med män, däremot om man ser till en diagnos med mer allvarliga humörsvängningar och kortare period av sjukdom är risken för insjuknad lika stor mellan könen. Självmordsrisken är hög, cirka 20 % har en eller flera gånger genomfört självmordsförsök, och många fler står i riskzonen (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association 2013).

Genetik och miljö är viktiga riskfaktorer som har dokumenterats. Det är dock oklart hur exakt de interagerar med varandra. Ärftlighetsrisken för SZ har uppskattats till cirka 80 % (Cardno *et al.* 1999). Att identifiera de genetiska faktorerna är därför kritiskt för att utveckla nya effektiva behandlingar. Antipsykotika är en vanlig behandling som är effektiv för vissa, men en andel patienter svarar dåligt eller inte alls på behandlingen (Meltzer 2013).

Schizofreni är alltså en allvarlig, oftast kronisk sjukdom som kan drabba både kvinnor och män. Insjuknaden kan bero på både miljö och genetisk bakgrund. Självmordsrisken är hög och det saknas behandling som kan hjälpa alla patienter. Vad visar då den senaste forskningen om SZ? Syftet med denna översiktsartikel är att bena ut den senaste forskningen och vilka patofysiologiska modeller den stödjer, samt om vi närmar oss nya mer effektiva behandlingar.

Strukturella förändringar av hjärnan

Strukturella förändringar av hjärnan har dokumenterats hos patienter med SZ men resultaten från studierna är inkonsekventa. Detta diskuteras i följande sektioner där studier på vit och grå hjärnsubstans, samt synaptisk densitet tas upp.

Grå hjärnsubstans

Avbildningsstudier har uppmätt förändringar av grå hjärnsubstans i SZ patienter. Studierna har dock varit inkonsekventa med olika resultat för behandlade och obehandlade patienter i sitt tidiga skede av sjukdomen (Shah *et al.* 2017).

En meta-analys (Shah *et al.* 2017) utfördes på 24 studier som analyserat grå hjärnsubstans i hela hjärnor, på patienter med en diagnos inom det schizofreniska spektrumet, och som inte lidit av sjukdomen längre än 10 månader. Två grupper jämfördes i meta-analysen; en grupp, AN-FES (antipsychotic naive first episode schizophrenia), som inte mottagit antipsykotisk behandling mot en grupp, AT-FES (antipsychotic treatment first episode schizophrenia) som mottagit antipsykotisk behandling inom ett år, och under en period på ett medelvärde av 3 månader. Båda grupper jämfördes även med friska kontroller. AN-FES och AT-FES visade gemensamt mönster av grå substans i frontal, superior temporal, vänstra hippocampal och insular kortex. En ökning av grå substans observerades i vänstra supramarginal gyrus och vänstra middle temporal gyrus hos AN-FES, men samma områden visade en minskning hos AT-FES. Motsatt visade AN-FES en minskning och AT-FES en ökning i områdena; vänstra median cingulate/paracingulate gyri och högra hippocampus. Studiens syfte var att finna likheter mellan patientgrupperna och inte se effekterna av antipsykotika. Heterogeniteten mellan grupperna i vissa delar av hjärnan kan bero på en effekt av antipsykotikan eller på det faktum att provgrupperna skiljde sig åt (AN-FES 449 patienter, AT-FES 352 patienter). Det är även svårt att bekräfta individuellt att AN-FES gruppen var drogfri perioden före hjärnskanningen, då substansmissbruk är vanligt hos denna patientgrupp (Shah *et al.* 2017).

Studien av Shah *et al.* (2017) visar strukturella förändringar av grå hjärnsubstans tidigt i sjukdomen, framträdande i frontal, temporal och insular kortex. De föreslår i sin studie att dessa regioner med gemensamt mönster av strukturell förändring kan vara kärnregionerna för patienter i sitt tidiga skede av sjukdomen, men större mängd data behövs för att fastställa detta.

Svårare symptom, i synnerhet negativa symptom och kognitiva brister, har visats korrelera med ett större underskott av grå substans (Cannon *et al.* 2002). Det är oklart vilka mekanismer som ger upphov till den strukturella skillnaden i grå substans. Det är möjligt att det är en effekt av dysreglering under nervutvecklingen eller ett resultat av atrofi, en tillbakabildning av nerver (Cannon *et al.* 2002). Cannon *et al.* (2015) undersökte om detta är en del av sjukdomens patofysiologi eller om det är ett sekundärt symptom till följd av antipsykotisk medicinering. De genomförde en studie som gav stöd för att förändringen i grå hjärnsubstans inte är ett sekundärt symptom utan mer sannolikt en del av psykosens patofysiologi. De patienter som visade större brist på grå substans led av kortare perioder med predromala symptom och drabbades av psykos snabbare.

Trots inkonsekventa resultat talar ovanstående studier för att förändringar utav grå hjärnsubstans troligtvis är en del av sjukdomens patofysiologi, och att graden av symptom korrelerar med underskottsgraden av grå hjärnsubstans.

Vit hjärnsubstans

Även en förändring av vit hjärnsubstans har analyserats *in vivo* med många diffusion tenson imaging (DTI) studier sen 1998 (Whitford *et al.* 2011). Samartzis *et al.* (2014) analyserade 44 DTI studier som grupperades efter 1) patienter med en sjukdomsperiod på mindre än 3 år eller nyligen insjuknade, 2) patienter insjuknade i tidig ålder (< 18 år), och 3) individer med kliniskt hög risk för att drabbas av psykos, som även lider av en högre risk att insjukna i SZ. Studierna som analyserades visade olika resultat men de fann stöd för en förändring av vit hjärnsubstans hos patienter med SZ, även i de utan diagnosen som led av en förmodad högre risk att drabbas av sjukdomen. Förändringar i vit hjärnsubstans kunde inte identifieras i vissa DTI studier och i andra uppmättes förändringarna i olika delar av hjärnan. Det varierande mönstret anses av Samartzis *et al.* (2014) reflektera utvecklingsstadiet, ålder vid insjuknandet, sjukdomsperiod och behandling med antipsykotika. Även metodologiska skillnader mellan de analyserade studierna kan spela en roll, då en del av studierna var hypotesdrivna, det vill säga att endast specifika delar av hjärnan undersöktes, medan andra studerade hela hjärnor (Samartzis *et al.* 2014).

DTI studierna har visat olika resultat i avseende till lokaliseringen av den förändrade strukturen i hjärnan, men det finns stöd för att förändringar av vit hjärnsubstans är närvarande tidigt i sjukdomsförloppet. Med större mängd data, mer förfinade metoder och noga klassifierade patientgrupper finns det möjlighet att undersöka detta vidare (Samartzis *et al.* 2014).

Minskad synaptisk konnektivitet i dorsolaterala prefrontala kortex

Schizofrena patienters bristande kognitiva funktion har kopplats till en dysfunktion i dorsolaterala prefrontala kortex (DLPFK) (Weinberger *et al.* 1986, Park & Holzman 1992). En hypotes är att detta är associerat till ett minskat antal kortikala och/eller talamiska excitatoriska inputs till pyramidcellerna i tredje lagret av neokortex (Glantz & Lewis 2000). Glantz och Lewis (2000) testade denna hypotes genom att mäta densiteten av dendritutskott som är en markör för excitatoriska inputs. De fann en minskad densitet av dendritutskotten hos pyramidceller i Brodmannarea 46 av neokortex. Detta stöder hypotesen att SZ är associerat med minskad synaptisk konnektivitet i DLPFK, och på grund av detta har försämrad excitatorisk input till pyramidcellerna i det tredje lagret. Det här kan påverka viktiga nervkopplingar i thalamus och kortikokortikala förbindelser, som i sin tur kan ge upphov till DLPFK relaterade symptom. Däremot kan det inte uteslutas att andra faktorer än sjukdomen kan ha påverkat densiteten, då dendritutskotten är relativt plastiska strukturer som kan ändra form under olika förhållanden. Då denna studie utfördes på hjärnor från avlidna patienter saknas det även *in vivo* stöd för hypotesen (Glantz & Lewis 2000).

Ledande modeller för patofysiologiska mekanismer

Det är fortfarande okänt vad den exakta patogenetiken och patofysiologin är. Orsaken till insjuknaden och mekanismerna bakom symptomen har länge varit och är ännu under

diskussion. Olika modeller har arbetats fram med hjälp av olika studier som grund. De ledande hypoteserna idag är dopamin- och glutamatmodellerna, samt en tredje modell som stödjer immunförsvarets respons i centrala nervsystemet (CNS) som en underliggande orsak till hjärnans abnormala struktur.

Dopaminmodellen

Dopaminmodellen beskriver dopaminsystemet som den centrala mekanismen inom SZ (Howes & Kapur 2009). Antipsykotiska mediciner används till att behandla patienter med SZ och under 70-talet identifierades måltavlan för antipsykotika vara dopaminreceptorer (Seeman & Lee 1975). Den första versionen av dopaminmodellen byggdes på att antipsykotika som gavs till patienter med SZ interagerade med dopaminreceptorer, samt att amfetamin som ökar nivåerna av synaptiska monoaminer kan inducera psykotiska symptom. Utifrån dessa observationer utvecklades hypotesen om dopamindysreglering, i synnerhet en överdriven transmission, som orsaken till SZ. Den första versionen av hypotesen saknade dock en förklaring till hur dopaminöverflödet uttryckte de olika symptomen för SZ och var i hjärnan detta uttrycktes. (Howes & Kapur 2009).

Davis *et al.* (1991) vidareutvecklade hypotesen utifrån bland annat post-mortem och positronemissionstomografiska (PET) studier. De sammanställde en omformad hypotes som förklarade förekomsten av negativa och positiva symptom med regionala skillnader i dopaminuttryck. Ett abnormalt lågt uttryck av dopamin i mesokortikala systemet kunde bidra till de negativa symptomen, och ett abnormalt högt uttryck av dopamin i mesolimbiska systemet kunde bidra till de positiva symptomen. Närvaron av hyporeglering av dopamin grundade de på bland annat observationer av patienter och primater med allvarliga skador på frontalloben (Mesulam 1986, Harlow 1993). Dessa visade liknande symptom som de negativa symptom som är typiska för SZ, så som apati och avolition. Vidare byggde de argumenten för hypotesen på att nivån av dopaminmetaboliten HVA (homovanillic acid) var lägre i en grupp patienter med mildare symptom i jämförelse med en kontrollgrupp. (Davidson & Davis 1988) Davidson och Davis (1988) argumenterade även i sin hypotes för att hypo- och hyperregleringen av dopamin kunde vara länkade till varandra. Studier på råttor där ett neurotoxin användes som inhibering på dopaminneuroner i prefrontala cortex, resulterade i ökat dopamin i striatum och accumbens i de flesta, men dock inte i alla studier (Davis *et al.* 1991, Guzman *et al.* 2009). Vid injektion av dopaminagonister i prefrontala kortex i råttor minskade nivån av dopamin och dess metaboliter i striatum (Scatton *et al.* 1982). Dessa studier gav stöd till deras hypotes om en interaktion mellan hypo- och hyperregleringen av dopamin, men eftersom argumenten för hypotesen mestadels vilade på djurmodeller fanns inga direkta bevis för hypotesen gällande människor. Fortfarande saknades det också en förklaring till hur dopamindysregleringen gav upphov till symptomen hos SZ, och få direkta bevis på hyporeglering av dopamin fanns tillgängliga.

Ökad dopaminsyntes har observerats i substantia nigra och striatum, samt en positiv korrelation mellan dopaminnivån och allvarligare grad av positiva symptom (Laruelle *et al.* 1996, Howes *et al.* 2013) Bland annat PET avbildning har möjliggjort *in vivo* studier och har

bekräftat att antipsykotiska droger binder antagonistiskt till D2 dopaminreceptorer (Farde *et al.* 1988, Kapur *et al.* 2000). Howes *et al.* (2012) lokaliserade dopamindysregleringen till dopaminergiska presynapser. Förhöjningen i dopaminnivå var närvarande hos patientgrupper som inte fick behandling av antipsykotika, samt även för patienter som mottog behandling. Deras studie tyder på att den förhöjda dopaminnivån inte är ett sekundärt symptom till psykos och att dysfunktionen är belägen i presynapserna på dopaminergiska neuroner. Detta till följd av en ökad dopaminsyntes och en ökad utsöndring av signalsubstansen till synaptiska klyftan. Även Huttunen *et al.* (2008) visade att den abnormala dopaminnivån inte är en respons på psykos utan möjligen en riskmarkör för psykos. De utförde sin studie på individer med schizofrena first-degree relatives (FDR), som har en hög genetisk risk för SZ. De studerade 17 ickepsykotiska individer med en FDR med SZ och fann att även dessa hade en förhöjd dopaminnivå i jämförelse med en kontrollgrupp utan FDRs med SZ. Vad ovanstående studier talar för är att dopamindysreglering mycket möjligt kan vara en markör för en utgörande risk att drabbas av psykos och inte är ett sekundärt symptom på psykos.

För att beskriva hur abnormala dopaminnivåer orsakar psykoser och individens uppfattning av psykosen behövdes dopaminmodellen kompletteras ytterligare. Salience hypotesen beskriver dopaminmodellen med dopaminet som en faktor för hur hjärnan uppfattar stimuli, både internt och externt. Att störningar i signaleringen från dopaminergiska nervceller får hjärnan att uppfatta vanligtvis harmlöst stimuli som mycket kraftfullare signaler (Howes & Nour 2016), och att dopaminnivåerna i striatum är ansvarig för detta (Heinz & Schlagenhauf 2010). Störningar i dopaminuttrycket påverkar därför hjärnans intryck av omvärlden och leder till framförallt vanföreställningar. Hypotesen kan ge en bra beskrivning för hur vanföreställningar uppstår men brister fortfarande i en förklaring till hur hallucinationer uppstår, och det saknas kunskap om var exakt i striatum detta skulle ske (Heinz & Schlagenhauf 2010). Ytterligare studier behövs för att bevisa om detta är en sannolik hypotes.

Dopaminets roll inom kognitiva och negativa symptom

Dopaminmodellen har starkt kopplats samman med psykotiska symptom. Det finns också studier som tyder på att dopaminet kan ha en avgörande roll för de kognitiva och negativa symptomen i sjukdomen. Kognitiva problem som disorganiserade tankar, tal och rörelser, svårigheter att koncentrera sig och minnas, samt negativa symptom som bristande social interaktion och en stark viljelöshet, är också starka symptom för sjukdomen.

En transgenisk djurmodell användes av Ward *et al.* (2012) där de kopplade ett överuttryck av striatala D2 receptorer (D2R-OE) till ett minskat belöningssökande beteende hos möss. Mössens bristande belöningsökande beteende kan liknas med de negativa symptom som uttrycks hos SZ. När mössen i studien fick valet mellan att trycka på en spak för att få mer attraktiv mat, eller fri tillgång till mindre attraktiv mat, valde mössen med D2R-OE mer sällan att trycka på spaken och åt av den mindre lockande maten istället. När D2R-OE slutade att överuttryckas återgick mössen till normalt beteende. D2 överuttryck i striatum har således en påverkan på mössens belöningssökning och de är mindre villiga att jobba för belöning. Dessa observationer och det faktum att mössens beteende var reversibelt indikerar att

viljelöshet hos SZ, som är ett typiskt negativ symptom, kan vara möjligt att behandla genom att återställa D2 receptorer till normala nivåer.

Simpson *et al.* (2010) förespråkar djurmodeller för att studera även kognitiva symptoms förhållande till dopaminregleringen i striatum. Kognition är starkt associerat med prefrontala kortex men har kopplingar som går bland annat via striatum. Därför kan det vara av stor vikt att undersöka hur dopaminregleringen i striatum kan påverka dessa passager av information, som i sin tur kan påverka minne och exekutiva funktioner. En PET studie gav *in vivo* material för en hypofunktion av dopaminergiska celler i DLPFK vid amfetamin-inducerad dopaminutsöndring (Slifstein *et al.* 2015). Hur denna hypofunktion eventuellt hänger ihop med symptomen behöver undersökas vidare.

Alla dessa nämnda studier talar tillsammans starkt för dopaminmodellen som en ledande modell. Ytterligare studier behövs, framförallt på hur den ökade dopaminnivån ger upphov till psykoser, samt hur hypofunktionen av dopamin i dorsolaterala och prefrontala kortikala regioner påverkar, och om det har ett samband med kognitiva symptom. Dopaminabnormalitet som en orsak till negativa symptom behöver också undersökas närmre *in vivo* hos den mänskliga hjärnan. Även om dopaminmodellen är en stark kandidat är det ett faktum att alla patienter inte svarar på behandling genom dopaminreceptorantagonister. Demjaha *et al.* (2012) visade att patienter resistenta mot antipsykotika inte led av en förhöjd dopaminnivå, och indikerar därför att det kan bero på en annan patofysiologi i dessa patienter. Även förhöjda serotoninnivåer har funnits i *in vitro* hjärnprover från avlidna patienter, men det krävs *in vivo* studier på levande subjekt för att fastställa om detta är ett sekundärt symptom eller en bakomliggande bidragande mekanism (Selvaraj *et al.* 2014). En icke-dopaminergisk subtyp av SZ är alltså en möjlighet.

Glutamatmodellen

Hjärnan består till stor del av glutamatergiska neuroner som är viktiga för hjärnans metabolism (Rothman *et al.* 2003). *N*-metyl-*D*-aspartat (NMDA) receptorer är jonotrofiska glutamatreceptorer som uttrycks i stora delar av hjärnan och är essentiella för minne, inlärning och utveckling av synaptiska nätverk (Sanz-Clemente *et al.* 2013).

Hypotesen om en hypofunktion i glutamatergiska neuroner formades under 80-talet då Kim *et al.* (1980) observerade en abnormalt låg nivå av glutamat i den cerebrospinala vätskan hos 20 patienter med SZ. Hypotesen vidareutvecklades av Olney och Farber (1995) som föreslog en kombinerad dysfunktion av dopamin och NMDA receptorer, men la vikten på NMDA som huvudmekanismen. De föreslog att hypofunktionen utav NMDA låg bakom alla typiska symptom (negativa, positiva och kognitiva), initieringen av tidigt insjuknande, strukturella förändringar i hjärnan samt den kognitiva dysfunktionaliteten. Deras hypotes baserade sig på drog-inducerad NMDA hypofunktion som orsakat SZ liknande symptom hos människor (Javitt & Zukin 1991, Krystal *et al.* 1994), och en degenerering av neuroner i råtthjärnor i ett mönster som påminner om de dokumenterade strukturella förändringar som framträder i hjärnan hos SZ patienter. Blockering av NMDA receptorer med en antagonist, MK-801, i råttor resulterade i celldöd, specifikt för nervceller. De behandlade råttorna uppvisade en

reduktion av volym och antal nervceller i hippocampus (Harris *et al.* 2003). NMDA hypofunktion förser en möjlig förklaring till den förändrade nervutvecklingen som har observerats bland patienter. Dock har NMDA antagonisters selektivitet för NMDA receptorerna ifrågasatts och det har visats att ketamin och PCP, som använts som NMDA antagonister, även har hög affinitet för D2 och serotonin receptorer (Kapur & Seeman 2002). Därför kan man inte dra några stödjande slutsatser om glutamatmodellen utifrån dessa antagonister.

Stöd från in vivo studier

Den första avbildningsstudien som gav *in vivo* underlag för glutamatmodellen gjordes av Pilowsky *et al.* (2006) med singel postitronemissionstomografi. De observerade en signifikant lägre nivå av NMDA receptorer i patienter med SZ när de jämförde med friska individer. Fler studier behövs visserligen för att fastställa om detta är konsekvent förekommande för sjukdomen. En meta-analys av 24 stycken ^{1}H magnetisk resonansspektroskopistudier för glutamat- och glutaminnivåer utfördes av Marsman *et al.* (2013). Resultaten visade förhöjd glutaminnivå och förminskad glutamatnivå i frontala regionen av hjärnan, men även en minskning av båda nivåer med åldern. En hypotes till minskningen med åldern är att det beror på en progressiv förlust av synaptisk aktivitet. Svagheten i den här studien ligger i att fåtal studier har gjorts och att de som dokumenterats är inkonsekventa i symptomgrad, medicineringsintag och så vidare. Förhöjd glutamatnivå har också upptäckts i anterior cingulate kortex hos de som varit resistenta mot D2 antagonist behandling, och associerats till svårare grad av negativa symptom (Egerton *et al.* 2012)

NMDA funktion-beroende region

Det är oklart vilken specifik del av hjärnan som är beroende av NMDA receptorers funktion. En studie (Yasuda *et al.* 2017) framkallade SZ symptom i möss med en knockout i *NR1* genen. *NR1* genen kodar för en subenhet i NMDA receptorer. *NR1*-knockouten uttrycktes selektivt i intralaminära talamuskärnorna (ITK). Det påverkade flertal av mössens funktioner som arbets- och rumsminne, koncentration, impulsivitet och andra beteenden. Studien föreslår att hypofunktion av NMDA i ITK bidrar till symptomen i SZ och att det kan vara en potentiell måltavla för behandling.

Klinisk studie med mGlu2/3 behandling

LY404039 är en selektiv agonist för metabotrofiska glutamat 2/3 (mGlu2/3) receptorer. Agonisten testades i en klinisk studie på 196 patienter där de tilldelades LY404039, placebo eller dopaminbehandlande antipsykotikan olanzapine i ett 3:2:1 förhållande under en 4 veckors period (Patil *et al.* 2007). Patienterna som blev tilldelade olanzapine användes som en positiv kontroll i studien. På grund av studiens syfte att testa glutamatagonistens verkan i behandlingen mot SZ, utfördes inga analyser för att jämföra dess respons med olanzapine. Patienterna som blev tilldelade mGlu2/3 agonisten svarade väl på behandlingen och visade

signifikant förbättring för både positiva och negativa symptom. Större studier som sträcker sig över en längre studieperiod behövs för att fastställa resultatet i denna studie, men studien föreslår att en behandling av glutamatsystemet kan vara en möjlighet att minska både positiva och negativa symptom.

Underlag saknas för hur glutamathypofunktion bidrar till de psykotiska inslagen. Det kan vara så att glutamathypofunktion är framträdande hos just en specifik grupp av patienter och kanske endast utgör en del av sjukdomsförloppet. Det finns alltså inte tillräckligt med stöd för att påstå att dysregleringen av glutamat är huvudorsaken bakom SZ.

Integrering av dopamin- och glutamatmodellen

Var för sig har de två modellerna svagheter. Modellen om dopamin ger starkt stöd till psykotiska symptom hos patienten, men har svagare underlag för en förklaring till de kognitiva och negativa symptomen, även om det finns studier som indikerar att dopaminet kan ha en påverkan på de symptomen också. Glutamatmodellen å andra sidan är en potentiellt bättre förklaring till mekanismen bakom negativa och kognitiva symptom, men kan istället inte förse en förklaring till hur positiva symptom uppstår.

En ytterligare hypotes är att dessa två modeller i själva verket är integrerade och att dysregleringen av dopamin är en följd av glutamathypofunktionen (Howes *et al.* 2015). NMDA antagonisten MK-801 har visat en signifikant ökning av extracellulärt dopamin i striatum i möss när antagonisten injicerats i bukhinnehålan (Miller & Abercrombie 1996). Dopaminutsöndringen föreslås bero på en tonisk inhibitorisk signal som regleras av NMDA receptorer (Miller & Abercrombie 1996). Det saknas dock studier på var i hjärnan, och vilka hjärnkretsar som är involverade i interaktionen mellan systemen (Howes *et al.* 2015).

Immunförsvarets roll inom schizofreni

En växande mängd med bevis talar för en koppling mellan SZ och immunförsvaret. Interaktionen mellan immunförsvaret och nervsystemet har visats vara mer komplext än man tidigare trott och att dessa system delar fundamentala mekanismer på både molekylära och cellulära nivåer (Mokhtari & Lachman 2016). Följande presenteras några studier som bidrar till bevisningen för denna koppling.

Autoimmuna sjukdomar och infektioner som riskfaktorer

Det finns en del stöd för autoimmuna sjukdomar och infektioner som orsaker bakom diagnosen, framförallt att de kan bidra med en ökad risk för att bli diagnostiserad med SZ.

I Benros *et al.* (2011) studie där 3 567 573 människor följdes under åren 1977 till 2006, fann man ett samband mellan autoimmuna sjukdomar, antal infektioner och ökad risk för insjuknad i SZ. Risken för SZ ökade med 29 % med en autoimmun sjukdom, och en ökning på 60 % skedde när man tittade på livshistoria med hospitalisering på grund av svåra infektioner. När de två riskfaktorerna kombinerades ökades risken ännu mer. Eftersom

drogmissbruk är vanligt förekommande hos SZ patienter, och det kan ha en effekt på immunsystemet, exkluderades alla patienter med känt missbruksproblem. Även efter exkluderingen så framkom samma signifikanta mönster. Vad de även upptäckte i sin studie var att 24 % av individerna under studieperioden, som diagnostiserats med SZ, hade behandlats för allvarliga infektioner innan de fick sina diagnoser.

Krause *et al.* (2010) talar för att sambandet mellan infektioner och SZ inte ligger mellan specifika smittoämnen och sjukdomen, utan att det är en respons hos immunförsvaret, oavsett källa, som triggar processer i CNS och vidare leder till schizofrena symptom.

Mikroglia och nervutveckling

Mekanismen till symptomen inom SZ har ytterligare en hypotetiserad förklaring som involverar aktivering av mikroglia, och att detta triggar en inflammatorisk respons i hjärnan som kan ge orsak till symptomen (Monji *et al*. 2009).

Mikroglia är en del av immunförsvaret i CNS och aktiveras av stimulerande agenter som frigörs vid stressande stimuli som exempelvis infektioner och trauman (Kreutzberg 1996, Monji *et al.* 2009). Mikroglia är en typ av makrofag som till skillnad från andra CNS-associerade makrofager är i direktkontakt och interagerar med neuroner, synapser och andra gliaceller. Dessa gliaceller tros vara involverade i formationen av synapser och kan spela en roll i nervutvecklingsstörningar (Mosser *et al.* 2017). Mikroglia utsöndrar bland annat pro-inflammatoriska cytokiner och fria radikaler. Cytokiner agerar inom cellulär kommunikation för att påverka celltillväxt, överlevnad, differentiering och andra funktioner. De spelar alltså en viktig roll för cellers utveckling. En del pro-inflammatoriska cytokiner har visats inhibera neurogenes *in vivo* (Monji *et al.* 2009).

Det mikrogliahypotesen föreslår är att ansamlingen av cytokiner och fria radikaler, på grund av långvarig aktiverad mikroglia, kan orsaka nedbrytning av nervceller. Det är en potentiell förklaring att apoptos av nervceller, inhibering av neurogenes och abnormal struktur av vit hjärnsubstans orsakas av aktiverad mikroglia och på så vis bidrar till den strukturella förändringen i hjärnan och symptomen hos SZ (Monji *et al.* 2009). En studie som utfördes på frontala kortex och hippocampus från 14 avlidna schizofrena individer, visade en förhöjd koncentration av mikroglia hos tre av individerna när provtesterna analyserades med immunohistokemisk färgning (Bayer *et al.* 1999).

Oligodendrocyter och myelindysfunktion

Den integrerade modellen som tidigare förklarades, beskrivs av Takahashi *et al.* (2011) med förändringar hos oligodendrocyter och myelin som en bakomliggande orsak till dysregleringarna och främst de kognitiva symptomen. Hjärnavbildningsteknik har visat en brist på volym och antalet oligodendrocyter, samt myelindefekter i hjärnan hos schizofrena patienter i både grå och vit hjärnsubstans (Uranova *et al.* 2001, Hof *et al.* 2003). Apoptos och nekros av oligodendrocyter har observerats i närheten av reaktiva (tecken på svällande

cytoplasma och organeller, klumpande av heterokromatin etc.) mikroglia och astrocyter, och det är av intresse att undersöka vidare hur oligodendrocyter interagerar med andra gliaceller (Uranova *et al.* 2001). Aktiverad mikroglia har föreslagits bidra till nedgraderingen av oligodendrocyter och myelineringen genom utsöndring av inflammatoriska cyokiner och fria radikaler (Monji *et al.* 2009). Det är osäkert om förändringarna i oligodendrocyter uppstår under hjärnans utveckling eller under sjukdomsförloppet. Dysregleringen av oligodendrocyterna och myelindistrubitionen tros kunna påverka synaptiska funktioner inom SZ. För att länka samman denna modell med dopamin- och glutamatabnormaliteten har bland annat studier utförts där man experimentellt inducerat myelinförändringar och uppmätt förändringar i dopaminuttryck (Bałkowiec-Iskra *et al.* 2007, Xu *et al.* 2009). Neuregulin 1 (*NRG1*) genen har associerats till en skottländsk population med SZ och dess funktion är viktig för oligodendrocyternas utveckling. Genen föreslås ha en effekt på NMDA receptorers funktion likaså genom att påverka myelinering hos glutamatergiska nervceller (Stefansson *et al.* 2003).

Användning av minocyklin tillsammans med antipsykotika

Minocyklin är en antibiotika av tetracyklinfamiljen som har visat en lovande effekt på återställning och skyddande effekt av nervceller hos flera neurodegenerativa sjukdomar. Dess effektivitet är ifrågasatt men läkemedlet har ändå testats i kliniska studier med schizofrena patienter på grund av dess relativt säkra användning och dess tolerabilitet. Antibiotikan verkar genom att inhibera apoptos och inflammation, mer specifikt genom att hindra aktiveringen av mikroglia. Läkemedlet agerar bland annat genom att undertrycka produktionen av fria radikaler som kväveoxid (Miyaoka 2012). I en öppen klinisk studie på 22 schizofrena individer distruberades minocyklin tillsammans med atypisk antipsykotika under en 4 veckors period. Dessa patienters positiva och negativa symptom förbättrades med cirka 40 % på ”positive and negative syndrome scale” (PANSS) och låg kvar där när en kontroll utfördes fyra veckor efter avslutad kur. Problematiken bakom denna studie är en liten provstorlek och det faktum att både deltagare och studieprövare var medvetna om vilken behandling som gavs (Miyaoka *et al.* 2008). Minocyklins effektivitet stöds av två randomiserade, placebo-, dubbelblindsstudier där positiv effekt uppmätts för både negativa och kognitiva symptom när minocyklin tillsattes utöver patienternas vanliga antipsykotikabehandling (Levkovitz *et al.* 2010, Chaudhry *et al.* 2012). En tillsatts av minocyklin till patientens vanliga antipsykotikakur kan därför ha en positiv effekt på behandlingens verkan.

Drogresistent schizofreni

De antipsykotiska droger som används idag inom behandlingen för en schizofren individ, är oftast antagonister till dopaminergiska receptorer. Många antipsykotiska droger är dock ineffektiva för många patienter och kan ge starka bieffekter (Lieberman *et al.* 2005). En tredjedel av SZ patienter kategoriseras som drogresistenta (Meltzer 1997). Det har inte funnits någon konsekvent definition av drogresistent schizofreni, men den vanligaste

definitionen består av 1-3 misslyckade antipsykotikaresponser, varav varje försök har pågått mer än 4-6 veckor med en dos ekvivalent med 400-1000 mg av chlorpromazine. Responsen har oftast definierats som en 20 % minskning på PANSS (Suzuki *et al.* 2011).

Clozapine är den mest effektiva medicinen för patienter som visat sig vara resistenta mot diverse andra antipsykotika, men clozapine kan ge allvarliga bieffekter vilket begränsar användningen av medicinen (Meltzer 2013, Nakazawa *et al.* 2017). De exakta molekylära mekanismerna för clozapine är komplexa och det är inte helt känt hur medicinresponsen fungerar. För att minimera bieffekterna och öka effektiviteten av clozapinebehandling är det av stor vikt att identifiera prediktorerna av clozapineresponsen (Nakazawa *et al.* 2017). Nakazawa *et al.* (2017) utförde en studie på monozygotiska tvillingar diagnostiserade med schizofreni, med hjälp av inducerad pluripotent stamcellsbaserad (iPS) teknologi. Den ena i tvillingparet svarade väl på clozapinebehandling, men den andra visade ingen respons. Nervceller från tvillingarna togs fram med iPS teknologin och RNA sekvenserades med och utan clozapine-behandling. Användningen av iPS cell-baserade neuroner visade olika uttrycksnivåer av flera gener mellan tvillingarna, framförallt var det en skillnad i uttrycket av homofiliska cell-adhesions molekyler så som *CDH8*, *DSC3* och protocadherin gener. Ett inkonsekvent uttryck gestaltades av att en del av generna uttrycktes i högre grad och övriga gener i lägre grad hos den clozapinesvarande tvillingen. Dessa gener har en viktig påverkan på antalet synapser och dess strukturer, och en förändring av dessa gener kan innebära en påverkan på nervkopplingar och ledningar i hjärnan. Ytterligare studier på monozygotiska tvillingar är nödvändigt för att bekräfta fynden, men möjligheterna för detta är begränsat eftersom andelen monozygotiska tvillingar med clozapine-resistens respektive clozapine-känslighet är svårt att finna.

Att förbättra kunskaperna om mekanismerna för clozapine, den mest effektiva medicinen för drogresistenta idag, kan ge möjligheten att utveckla en mer effektiv medicin. Drogresistent schizofreni kan komma att kategoriseras som en undergrupp till SZ. Flertal studier stödjer detta med bland annat ett abnormalt glutamatsystem och en signifikant brist på grå hjärnsubstans i jämförelse med behandlingsresponsiva patienter, samt en till synes normal dopaminnivå hos just drogresistenta individer (Gillespie *et al.* 2017).

Genetiska upptäckter

Dagens teknologi har försett forskningen inom schizofreni med kunskap om de genetiska faktorerna. Det återstår dock att reda ut hur dessa identifierade loci är relaterade till sjukdomsförloppet.

Stort genomslag – 108 schizofreni-associerade loci identifierade

En studie av Ripke *et al.* (2014) identifierade 108 genetiska loci som med en genomvid signifikans associerades till SZ, 83 av dessa loci var upptäckter som inte tidigare har rapporterats. Detta är den största genetiska studien av SZ som har genomförts, och har bidragit med ett viktigt genomslag inom forskningen för den komplexa bakomliggande

genetiken av sjukdomen. Studien utfördes på 36 989 SZ-diagnostiserade fall och 113 075 kontroller med hjälp av en genomvid associationsstudie (GWAS).

Stöd för nuvarande ledande modeller

Studien bidrog med ytterligare stöd till de sjukdomsmekanismer som är aktuella idag. *DRD2* är en gen som kodar för D2 dopaminreceptorn som är en måltavla för dagens antipsykotika. *DRD2* tillsammans med ett flertal gener (bland annat *GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1*) involverade i glutamatergiska neurotransmissioner och synaptisk plasticitet, associerades i studien till SZ. Detta stödjer omdebatterade modeller om dopaminergisk och glutamatergisk dysfunktionalitet som signifikanta mekanismer för sjukdomsförloppet. Upptäckterna stärker visserligen de nuvarande hypoteserna om dysreglering av glutamat och dopamin som viktiga komponenter i sjukdomens förlopp, men det återstår studier för att fastställa om generna som bidrar till mekanismerna är orsaken till schizofreni.

Vad Ripke *et al.* (2014) vidare undersökte var vad dessa loci reglerade, genom kartläggning av alla 108 loci med epigenetiska markörer. Cell- och vävnadsspecifika enhancers (förstärkande gensekvenser) identifierades och uttrycktes från 56 olika cell-linjer och vävnadsprover. Dessa loci uttrycktes signifikant för de enhancers som aktiverades i hjärnan. Vävnad som inte brukar associeras med schizofreni så som skelett, njurar, fibroblaster etc. visade enligt förväntningar inget signifikant uttryck. En ökning i uttryck observerades även i vävnad som ansvarar för viktiga immunfunktioner, och starka associationer till major histocompability complex (MHC). MHC har en essentiell funktion för immunförsvarets system (Mokhtari & Lachman 2016). Det förser genetiskt stöd för hypotesen om immunförsvarets respons som en bakomliggande sjukdomsorsak.

Studien kan sammanfattas med att de associerade loci som har upptäckts förstärker de ledande patofysiologiska modellerna, och är konsekvent med hur vi idag behandlar vissa symptom. Övriga loci kan dock potentiellt ge upphov till nya modeller i framtiden. Det återstår att upptäcka de funktionella rollerna för alla associerade alleler.

MHC och C4 genen

MHC är ett brett omfattande locus (7,6 Mb) på kromosom 6 med starka associationer till SZ, men huruvida genetisk variation i detta område leder till sjukdomen är ännu oklart (Ripke *et al.* 2014, Mokhtari & Lachman 2016). MHC är känt för att ha en viktig funktion i immunsystemet. Regionen uttrycker ett flertal olika HLA-gener (human leukocyte antigen) som kodar för en stor del antigen-presenterande molekyler som finns på cellytan hos alla celler. HLA-generna tillhör ett viktigt system som möjliggör för cellerna att känna igen och binda patogener, som sedan kan presenteras på cellytan för cytotoxiska T-celler. MHC regionen är känd för att innehålla de mest polygena och polymorfa generna bland vertebrater, det vill säga att det innehåller multipla interagerande gener som kodar för olika MHC klasser (klass I, II och III), och det finns flera varianter av varje gen som kan skilja sig mellan individer. Locuset kodar även för proteiner som är involverade i icke-immunologiska processer som kan ha en viktig roll inom synaptogenesen, formationen av synapser (Mokhtari & Lachman 2016). MHC har kopplats till autoimmuna sjukdomar men dess roll har tidigare

inte kunnat fastställas i SZ (Sekar *et al.* 2016).

Komplementsystemet är ett snabbt och effektiv försvar som skyddar kroppen mot inkräktande mikrober och rensar bort avfallsprodukter från celler, samt apoptotiska celler, men kan också agera mot kroppens egna friska celler om systemet inte kontrolleras (Ricklin *et al.* 2010). Uttryck av komplementsystemets komponenter på mikroglia har visats ha en roll inom den naturliga nedgraderingen av synapser under den normala hjärnans utvecklingsfas, det som kallas ”synaptic pruning” (Schafer *et al.* 2012).

C4-genen

Sekar *et al*. (2016) valde att studera *C4,* som kodar för komplement komponent 4 (C4) proteinet som är en del av komplementsystemet, och dess relation till SZ. *C4* styrs av två distinkta gener *C4A* och *C4B* som är belägna i MHC locuset. De valde att undersöka dessa gener på grund av insamlad data från flera kohortsstudier. Kohortsstudierna visade att associationen till SZ i flera av studierna var stark omkring kromosom 6, och flera associationsmarkörer var nära en komplex, multi-allelisk region som påverkar C4. Detta tillsammans med att en regulator av *C4* genen regleras av *CSMD1* som Ripke *et al.* (2014) har visat är signifikant associerad med SZ, gjorde att de valde att undersöka *C4* genen. *C4A* och *C4B* förekommer i varierande strukturer och kopior i genomet. Studien undersökte hur strukturell variation av *C4* relaterade till RNA uttryck av *C4A* och *C4B,* i 674 hjärnprover från avlidna patienter i vuxen ålder. Det studien fann var att RNA uttrycket utav *C4A* och *C4B* ökade med antal kopior av respektive gen. Vidare undersökningar visade association mellan 35 schizofrena patienter och ett ökat uttryck av *C4A*, med 1,4 gånger så stor ökning av *C4A*-uttryck i relation till 70 friska individer. Med immunohistokemisk färgning på sektioner av prefrontala kortex och hippocampus identifierades $C4^+$ celler i grå och vit substans, till största grad i hippocampus. I studien konstaterades C4 proteinet produceras, och uttryckas, i axoner och dendriter av nervceller, samt synapser. Proteinet observerades samverka med övriga proteiner som är involverade i synapsdegradering. Den här observationen föreslår att ett ökat C4 uttryck är associerat med SZ, och kan vara en bidragande faktor till den synaptiska degradering som har dokumenterats hos patienter (Glantz & Lewis 2000, Glausier & Lewis 2013).

Hypotesen testades av Sekar *et al.* (2016) med hjälp av en musmodell med en *C4* gen som liknar människans *C4A* och *C4B* gener. Synaptiska projektioner som sträcker sig från retinala ganglion till nervceller inom thalamus studerades. Det studien fann var att C4 uttrycktes under perioder av synaptisk degradering och spelade en avgörande roll för regleringen av C3, som i mushjärnan krävs för degradering av synapser genom fagocyterande mikroglia. En ökad halt av C4 ledde till en större minskning av synapser, och därför ger studien stöd för hypotesen om *C4* genen som en bidragande faktor till överdriven synaptisk degradering genom mikroglia.

Sammanfattningsvis utgör *C4A* och *C4B* generna en ökad risk för SZ via den strukturella variant (variation i struktur och antal kopior av *C4A*/*C4B*) som orsakar ett ökat uttryck av C4

proteinet, mer specifikt via ökad *C4A* mRNA. Proteinet sekreteras av nervceller och i hjärnan uttrycks komplementreceptorer framförallt av mikroglia. Interaktion mellan nervceller och mikroglia kan ge upphov till eller intensifiera den förlust av grå hjärnsubstans som har observerats hos schizofrena, samt till den reducerade synaptiska konnektiviteten hos kortikala pyramidceller (Sekar *et al.* 2016). Hypotesen om mikroglias roll inom patofysiologin för SZ stärks av dessa resultat. Degraderingen av synapser i hjärnan är känt att ske naturligt under människans tidiga utveckling och fram till ungdomsåren. I DLPFK verkar den synaptiska nedskärningen, synaptic pruning, fortsätta i den friska hjärnan från ungdomstiden upp till 30 års ålder (Petanjek *et al.* 2011). Denna period stämmer bra in med den period då insjuknad i SZ är som vanligast. Hypotesen om denna nerv-mikroglia interaktionsmekanism som en orsak eller bidragande faktor till SZ går därför bra ihop med sjukdomens förändrade hjärnstruktur och insjuknadsperiod.

Få GWA studiers associationer har kopplats till specifika funktionella alleler. Framtida studier bör undersöka hur övriga komplexa, multi-alleliska gener i det mänskliga genomet kan bidra till eller påverka störningar i hjärnutvecklingen (Sekar *et al.* 2016). Immunsystemets roll inom sjukdomen ska dock inte begränsas till MHC. Ripke *et al*. (2014) fann i sin studie även associationsmarkörer vid enhancers som styr uttrycket av B-lymfocyter som verkar inom det adaptiva immunförsvaret, och associationen för dessa var signifikant även när de uteslöt MHC regionen. Detta betyder att involveringen av immunförsvaret inom SZ inte är begränsat till MHC (Mokhtari & Lachman 2016).

Diskussion

Schizofrenins patofysiologi och lösningen till att återställa symptomen är fortfarande ett komplext ämne som kräver fler studier för att besvaras. Även om det saknas ett svar på frågan om vad som är den bakomliggande mekanismen och hur den kan behandlas effektivt, finns det hypoteser som talar för olika modeller och metoder. De senaste årens genetiska genombrott har även varit ett viktigt steg inom forskningen.

Dopamin och glutamat

Överproduktion av dopamin har relaterats till psykotiska symptom, och antipsykotikan som används som behandling idag behandlar oftast dopaminergiska receptorer (Laruelle *et al.* 1996, Lieberman *et al.* 2005). Det går dock inte att komma ifrån att denna behandling inte är effektiv på alla patienter, och det finns inte tillräckligt starka bevis för att fastställa hur ett abnormalt dopaminsystem bidrar till negativa och kognitiva symptom. Att dopaminsystemet är den centrala mekanismen bakom SZ är inte bevisbart i dagsläget. Framtida frågor som behöver besvaras är hur denna mekanism hänger samman med gen- och miljöfaktorer, och om en direkt behandling på presynapserna hos dopaminergiska neuroner kan ge en mer effektiv behandling (Howes & Kapur 2009). Om regioner av hjärnan lider av hypofunktionalitet av dopamin, kan det också vara en möjlig förklaring till att kognitiva och negativa symptom inte svarar på behandling med D2 antagonister (Slifstein *et al.* 2015).

Glutamatsystemet som en hypotes till schizofrenins patofysiologi har visat en möjlig förklaring till de negativa och kognitiva symptom som finns, men det saknas en förklaring till hur den bidrar till positiva symptom. Det finns inte bevis nog för att fastställa att glutamat har en essentiell roll inom SZ. Om vidare studier på mGlu2/3 agonisten, LY404039, visar ett effektivt resultat som behandling är det dock en indikation på att glutamat har en betydande roll för patofysiologin (Patil *et al.* 2007).

Både glutamat och dopaminmodellerna har fått genetiskt stöd via Ripke *et al.* (2014) som funnit gener relaterade till dessa system, associerade till SZ.

En annan möjlig hypotes är att ovanstående två modeller samverkar. En möjlighet är att hyporegleringen av glutamat påverkar dopaminökningen i striatum vilket har visats i en djurmodell utav Miller och Abercrombie (1996), och att dopamin påverkar de positiva symptomen medan glutamat orsakar negativa och kognitiva symptom. En annan möjlighet är att det finns olika kategorier av SZ, vilket indikeras av en observation hos drogresistenta patienter där dopaminnivån i drogresistenta SZ patienter var normal men glutamatnivån abnormal (Gillespie *et al.* 2017).

Immunsystemet och mikroglia

Infektioner och autoimmuna sjukdomar har visats öka risken för att insjukna i SZ, (Benros *et al.* 2011) och ett växande bevis av studier verkar peka mot att neuroinflammation, karaktäriserad av en ansamling av pro-inflammatoriska cytokiner, är signifikant hos SZ (Monji *et al.* 2009).

Myelinförändringar hos oligodendrocyter till nervcellers axoner har kopplats till förändringar i dopamin- och glutamatuttryck, och apoptos och nekros av oligodendrocyter har observerats i närheten av reaktiv mikroglia (Stefansson *et al.* 2003, Bałkowiec-Iskra *et al.* 2007, Xu *et al.* 2009, Takahashi *et al.* 2011). Mikroglia, som är en viktig del av immunförsvarets respons i CNS, tycks vara en intressant måltavla som kan spela en betydande roll för patofysiologin genom nedbrytning av oligodendrocyter och nervceller (Monji *et al*. 2009). Post-mortem studier har visat en förhöjd nivå av mikroglia i frontala kortex och hippocampus (Bayer *et al.* 1999). En hypotes talar för att mikroglia svarar på faktorer som induceras av stressande stimuli, genom att utsöndra pro-inflammatoriska cytokiner och fria radikaler som i sin tur orsakar degenerering av nervceller, minskad neurogenes och förändring av vit hjärnsubstans (Monji *et al.* 2009). Den aktiverade mikroglian är här en nyckelrespons som kan vara ett potentiellt nytt mål för behandling. Det finns studier som visar på att en del antipsykotika kan ha effekt på aktiveringen av mikroglia, exempelvis har det demonstrerats att clozapine och risperidone har minskat utsöndringen av cytokiner (Monji *et al.* 2009). Monji *et al.* (2009) hypotetiserar därför att dagens antipsykotika kan ha en anti-inflammatorisk effekt på aktiverad mikroglia.

De genetiska upptäckter som gjorts på senare år indikerar att MHC, en region i genomet som kodar för viktiga immunfunktioner, är associerat till SZ (Ripke *et al.* 2014, Mokhtari & Lachman 2016). Sekar *et al.* (2016) studie på *C4* genen involverar också mikroglia, där komplementkaskader från nervceller visades interagera med komplementreceptorer på

mikroglia och inducera en nedgradering av synapser i möss. Denna hypotes om en interaktion mellan nervceller och mikroglia stöds utav att den är konsekvent med de förändringar i hjärnstruktur som observerats, samt att den vanligaste insjuknadsperioden infaller samtidigt med den tidpunkt då denna nedgradering av synapser antas ske (Petanjek *et al.* 2011, Sekar *et al.* 2016).

Framtida potentiella behandlingar

Identifieringen av dopamindysregleringen till presynapser innebär att en direkt behandling av presynapserna, istället för dagens behandling av D2 som är nedströmsreceptorer, kan vara ett nytt mer effektivt tillvägagångssätt (Howes OD & Kapur 2009).

För, framförallt, de schizofrena patienter som är resistenta mot de antipsykotika som finns på marknaden idag, kan mGlu2/3 agonisten LY404039 vara en möjlig behandling (Patil *et al.* 2007). Det kan också vara av intresse att undersöka huruvida hypofunktion av NMDA receptorer i ITK i människor är relaterade till SZ symptom och hur SZ patienter skulle svara på en behandling av dessa receptorer (Yasuda *et al.* 2017).

Potentiella behandlingsområden kan även involvera korrektion av oligodendrocyterna och dess myelinförändringar som föreslås av Takahashi *et al.* (2011), samt behandling som direkt behandlar och inhiberar mikroglias utsöndring av fria radikaler och cytokiner (Monji *et al.* 2009). Immunförsvarets involvering i risken för att insjukna i SZ gör det till ett intressant forskningsområde som har möjlighet att generera nya behandlingar i framtiden (Benros *et al.* 2011).

Distribution av antibiotikan minocyklin tillsammans med antipsykotika kan vara ett sätt att förstärka effekten av behandlingen hos schizofrena (Miyaoka 2012). Komplementsystemets involvering i den synaptiska organiseringen, mer specifikt dess förmåga att verka orsaka en överdriven nedgradering av synapser, kan motverkas med minocyklinets inaktiverande effekt på mikroglia. Detta är än så länge endast en hypotetiserad effekt. Mikroglias roll i den friska hjärnan och i ett överaktivt komplementsystem behöver undersökas ytterligare (Inta *et al.* 2017). Effekt av minocyklin behöver bekräftas i fler experimentella studier och det är viktigt att undersöka vilken långtidseffekt denna behandling kan ha på metaboliska processer i hjärnan. Ett problem är även att läkemedlet utöver sin önskade effekt på CNS, kan ha en oönskad effekt på det perifera nervsystemet (Miyaoka 2012).

Sammanfattning

Mycket har hänt inom forskningen av SZ men det är ännu oklart vilka mekanismer som ansvarar för symptomen. Det största genombrottet är generna som har identifierats och det är nu en utmaning att reda ut hur dessa hänger ihop med sjukdomens uppkomst och mekanismer. Möjligheten finns att olika kategorier av SZ existerar, vilket innebär att en universell behandling inte är sannolikt att vänta sig. Nya behandlingar är möjliga och framförallt mGlu2/3 agonisten kan vara en potentiell ny medicin. Det positiva är att denna har testats på klinisk nivå. Immunsystemets respons föreslås som en möjlig orsak till SZ och har

genetiskt stöd i och med MHC regionens association till sjukdomen. Därför är immunsystemets roll inom SZ ett spännande område som har potential att erbjuda nya behandlingar i framtiden, inte minst visar antibiotikan minocyklin en spännande positiv effekt på symptomen när det inkluderas i standardbehandlingen med antipsykotika.

Tack

Jag vill tacka min handledare Elena Jazin för vägledning och goda råd. Jag vill även tacka mina opponenter Stefan Bublic, Sophia Forsskåhl, och Carolina Brekkvassmo Viman för återkoppling, och ett särskilt tack till min opponent Susanna Granström som varit med från start och återkopplat på mitt arbete. Ett tack går också ut till Irene Söderhäll som har ansvarat för kursen i självständigt arbete och svarat på frågor, samt Ingrid Ahnesjö, Elisabeth Långström, och Elisabeth Furberg som har undervisat under kursens gång.

Referenser

American Psychiatric Association, American Psychiatric Association (red). 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.

Bałkowiec-Iskra E, Kurkowska-Jastrzebska I, Joniec I, Ciesielska A, Członkowska A, Członkowski A. 2007. Dopamine, serotonin and noradrenaline changes in the striatum of C57BL mice following myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 35-55 and complete Freund adjuvant (CFA) administration. Acta Neurobiologiae Experimentalis **67**: 379–388.

Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. 1999. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. Neuroscience Letters **271**: 126–128.

Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. 2011. Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study. The American Journal of Psychiatry; Washington **168**: 1303–10.

Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, van Erp TGM, McEwen S, Addington J, Bearden CE, Cadenhead K, Cornblatt B, Mathalon DH, McGlashan T, Perkins D, Jeffries C, Seidman LJ, Tsuang M, Walker E, Woods SW, Heinssen R. 2015. Progressive Reduction in Cortical Thickness as Psychosis Develops: A Multisite Longitudinal Neuroimaging Study of Youth at Elevated Clinical Risk. Biological Psychiatry **77**: 147–157.

Cannon TD, Thompson PM, van Erp TG, Toga AW, Poutanen V-P, Huttunen M, Lonnqvist J, Standerskjold-Nordenstam C-G, Narr KL, Khaledy M, others. 2002. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences **99**: 3228–3233.

Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, Dursun S, Dunn G, Deakin B. 2012. Minocycline benefits negative symptoms I nearly schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. Journal of Psychopharmacology **26**: 1185-1193.

Davidson M, Davis KL. 1988. A Comparison of Plasma Homovanillic Acid Concentrations

in Schizophrenic Patients and Normal Controls. Archives of General Psychiatry **45**: 561–563.
Davis KL, Kahn RS, al et. 1991. Dopamine in Schizophrenia: A Review and Reconceptualization. The American Journal of Psychiatry; Washington **148**: 1474–86.
Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. 2012. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. American Journal of Psychiatry **169**: 1203–1210.
Egerton A, Brugger S, Raffin M, Barker GJ, Lythgoe DJ, McGuire PK, Stone JM. 2012. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. Neuropsychopharmacology **37**: 2515–2521.
Farde L, Wiesel F-A, Jansson P, Uppfeldt G, Wahlen A, Sedvall G. 1988. An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D2-dopamine receptor occupancy by PET. Psychopharmacology **94**: 1–7.
Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. 2017. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. BMC Psychiatry **17**: 12.
Glantz LA, Lewis DA. 2000. Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons in Schizophrenia. Archives of General Psychiatry **57**: 65–73.
Glausier JR, Lewis DA. 2013. Dendritic spine pathology in schizophrenia. Neuroscience **251**: 90–107.
Guzman D, Moscarello JM, Ettenberg A. 2009. The effects of medial prefrontal cortex infusions of cocaine in a runway model of drug self-administration: Evidence of reinforcing but not anxiogenic actions. European Journal of Pharmacology **605**: 117–122.
Harlow JM. 1993. Recovery from the passage of an iron bar through the head. History of Psychiatry **4**: 274–281.
Harris LW, Sharp T, Gartlon J, Jones DNC, Harrison PJ. 2003. Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism. European Journal of Neuroscience **18**: 1706–1710.
Heinz A, Schlagenhauf F. 2010. Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: Salience Attribution Revisited. Schizophrenia Bulletin **36**: 472–485.
Hof PR, Haroutunian V, Friedrich Jr. VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL. 2003. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. Biological Psychiatry **53**: 1075–1085.
Howes O, McCutcheon R, Stone J. 2015. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. Journal of psychopharmacology (Oxford, England) **29**: 97.
Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. 2012. The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment: Meta-analysis of Imaging Studies. Archives of General Psychiatry **69**: 776–786.
Howes OD, Kapur S. 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophrenia Bulletin **35**: 549–562.
Howes OD, Nour MM. 2016. Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. World Psychiatry **15**: 3–4.
Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK, Turkheimer F. 2013. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. Brain **136**: 3242–3251.
Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T, Nyman M, Kajander J, Forsback S, Solin O, Ilonen T, Korkeila J, Ristkari T, McGlashan T, Salokangas RKR, Hietala J. 2008. Striatal Dopamine Synthesis in First-degree Relatives of Patients with Schizophrenia. Biological Psychiatry **63**: 114–117.
Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindberg A, Gass P. 2017. Microglia Activation and

Schizophrenia: Lessons from the effects of Minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning. Schizophrenia Bulletin **43**: 493-496.
Javitt D, Zukin S. 1991. Recent Advances in the Phencyclidine Model of Schizophrenia. American Journal of Psychiatry **148**: 1301–1308.
Kapur S, Seeman P. 2002. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D2 and serotonin 5-HT2receptors—implications for models of schizophrenia. Molecular Psychiatry **7**: 837–844.
Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. 2000. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. The American Journal of Psychiatry; Washington **157**: 514–20.
Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. 1980. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neuroscience Letters **20**: 379–382.
Knapp M, Mangalore R, Simon J. 2004. The global costs of schizophrenia. Schizophrenia bulletin **30**: 279.
Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, Riedel M, Müller N. 2010. The association of infectious agents and schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry **11**: 739–743.
Kreutzberg GW. 1996. Microglia: A sensor for pathological events in the CNS. Trends in Neurosciences **19**: 312–318.
Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Charney DS. 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Archives of General Psychiatry **51**: 199–214.
Laruelle M, Abi-Dargham A, Dyck CH van, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. 1996. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proceedings of the National Academy of Sciences **93**: 9235–9240.
Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, Fennig S, Treves I, Kron S. 2010. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. The Journal of Clinical Psychiatry **71**: 138-149.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England Journal of Medicine **353**: 1209–1223.
Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Pol HEH. 2013. Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of H-1-MRS Studies. Schizophrenia Bulletin **39**: 120–129.
Meltzer HY. 1997. Treatment-resistant schizophrenia - The role of clozapine. Current Medical Research and Opinion **14**: 1–20.
Meltzer HY. 2013. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. Annual Review of Medicine **64**: 393–406.
Mesulam M-M. 1986. Frontal cortex and behavior. Annals of Neurology **19**: 320–325.
Miller DW, Abercrombie ED. 1996. Effects of MK-801 on spontaneous and amphetamine-stimulated dopamine release in striatum measured with in vivo microdialysis in awake rats. Brain Research Bulletin **40**: 57–62.
Miyaoka T. 2012. Minocycline for Schizophrenia: A critical review. Open Journal of

Psychiatry **02**: 399-406.
Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. 2008. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. Clinical Neuropharmacology **31**: 287-292.
Mokhtari R, Lachman HM. 2016. The Major Histocompatibility Complex (MHC) in Schizophrenia: A Review. Journal of Clinical & Cellular Immunology, doi 10.4172/2155-9899.1000479.
Monji A, Kato T, Kanba S. 2009. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences **63**: 257–265.
Mosser C-A, Baptista S, Arnoux I, Audinat E. 2017. Microglia in CNS development: Shaping the brain for the future. Progress in Neurobiology **149–150**: 1–20.
Nakazawa T, Kikuchi M, Ishikawa M, Yamamori H, Nagayasu K, Matsumoto T, Fujimoto M, Yasuda Y, Fujiwara M, Okada S, *et al*. 2017. Differential gene expression profiles in neurons generated from lymphoblastoid B-cell line-derived iPS cells from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. Schizophrenia Research **181**: 75–82.
Olney JW, Farber NB. 1995. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Archives of general psychiatry **52**: 998–1007.
Park S, Holzman PS. 1992. Schizophrenics show spatial working memory deficits. Archives of General Psychiatry **49**: 975–982.
Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, Schoepp DD. 2007. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. Nature Medicine **13**: 1102–1107.
Petanjek Z, Judaš M, Šimic G, Rasin MR, Uylings HBM, Rakic P, Kostovic I. 2011. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **108**: 13281–13286.
Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM, Erlandsson K, Mulligan RS, Krystal JH, Ell PJ. 2006. First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. Molecular Psychiatry **11**: 118–119.
Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. 2010. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nature Immunology **11**: 785–797.
Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh K-H, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H, *et al.* 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature **511**: 421–427.
Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Shulman RG. 2003. In vivo NMR Studies of the Glutamate Neurotransmitter Flux and Neuroenergetics: Implications for Brain Function. WWW-dokument 2003-11-28: http://www.annualreviews.org.ezproxy.its.uu.se/doi/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142131. Hämtad 2017-04-06.
Samartzis L, Dima D, Fusar-Poli P, Kyriakopoulos M. 2014. White Matter Alterations in Early Stages of Schizophrenia: A Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Studies. Journal of Neuroimaging **24**: 101–110.
Sanz-Clemente A, Nicoll RA, Roche KW. 2013. Diversity in NMDA receptor composition: many regulators, many consequences. The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry **19**: 62–75.
Scatton B, Worms P, Lloyd KG, Bartholini G. 1982. Cortical modulation of striatal function. Brain Research **232**: 331–343.
Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff

RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B. 2012. Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner. Neuron **74**: 691–705.
Seeman P, Lee T. 1975. Antipsychotic-Drugs - Direct Correlation Between Clinical Potency and Presynaptic Action on Dopamine Neurons. Science **188**: 1217–1219.
Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature **530**: 177–183.
Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. 2014. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. Neuroscience & Biobehavioral Reviews **45**: 233–245.
Shah C, Zhang W, Xiao Y, Yao L, Zhao Y, Gao X, Liu L, Liu J, Li S, Tao B, Yan Z, Fu Y, Gong Q, Lui S. 2017. Common pattern of gray-matter abnormalities in drug-naive and medicated first-episode schizophrenia: a multimodal meta-analysis. Psychological Medicine **47**: 401–413.
Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. 2010. A Possible Role for the Striatum in the Pathogenesis of the Cognitive Symptoms of Schizophrenia. Neuron **65**: 585–596.
Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, Hackett E, Girgis R, Ojeil N, Moore H, D'Souza D, Malison RT, Huang Y, Lim K, Nabulsi N, Carson RE, Lieberman JA, Abi-Dargham A. 2015. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. JAMA psychiatry **72**: 316–324.
Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, Gunnarsdottir S, Walker N, Petursson H, Crombie C, others. 2003. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. The American Journal of Human Genetics **72**: 83–87.
Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A, Mamo DC. 2011. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review. Schizophrenia Research **133**: 54–62.
Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, Buxbaum JD. 2011. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. Progress in Neurobiology **93**: 13–24.
Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. 2008. Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophrenia Research **102**: 1–18.
Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, Rachmanova V. 2001. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. Brain Research Bulletin **55**: 597–610.
Ward RD, Simpson EH, Richards VL, Deo G, Taylor K, Glendinning JI, Kandel ER, Balsam PD. 2012. Dissociation of Hedonic Reaction to Reward and Incentive Motivation in an Animal Model of the Negative Symptoms of Schizophrenia. Neuropsychopharmacology **37**: 1699–1707.
Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Archives of General Psychiatry **43**: 114–124.
Whitford TJ, Kubicki M, Shenton ME. 2011. Diffusion Tensor Imaging, Structural Connectivity, and Schizophrenia. Schizophrenia Research and Treatment, doi 10.1155/2011/709523.
Xu H, Yang H-J, Zhang Y, Clough R, Browning R, Li X-M. 2009. Behavioral and

neurobiological changes in C57BL/6 mice exposed to cuprizone. Behavioral Neuroscience **123**: 418–429.

Yasuda K, Hayashi Y, Yoshida T, Kashiwagi M, Nakagawa N, Michikawa T, Tanaka M, Ando R, Huang A, Hosoya T, McHugh TJ, Kuwahara M, Itohara S. 2017. Schizophrenia-like phenotypes in mice with NMDA receptor ablation in intralaminar thalamic nucleus cells and gene therapy-based reversal in adults. Translational Psychiatry **7**: e1047.

Vad är den bakomliggande mekanismen till Schizofreni och kan vi effektivisera behandlingen?: etisk bilaga

Johanna Hedin

Självständigt arbete i biologi 2017

Är användningen av djurförsök etiskt försvarbart?

Ett vanligt förekommande och ofta diskuterat ämne inom forskningsvärlden är användningen av djurmodeller i studier, och huruvida detta är rätt eller fel. Det sker mycket forskning inom schizofreni och djurförsök används för att testa potentiellt nya behandlingar, och för att undersöka processer i hjärnan. Det är en essentiell del i att förstå hur hjärnan fungerar och hur en psykisk sjukdom som schizofreni kan påverka den. Är forskningen på djur för att bättre kunna förstå och behandla schizofreni etiskt försvarbart?

Motargument

Det som talar emot användningen av djurförsök är framförallt djurens lidande. Vi vill inte utsätta våra sällskapsdjur för lidande, hur kan vi då anse att det är okej att utsätta försöksdjur för lidande? Vi vet inte om försöksdjur lider mindre än mer utvecklade djur som exempelvis hund, häst eller katt. En del anser att det inte går att skilja på lidandet hos olika organismer, och att det inte är etiskt försvarbart att sätta våra känslor före djurens. Ett annat motargument är att det finns biologiska skillnader mellan människor och djur. En mutation i en homolog gen i en råtta kan ge upphov till mekanismer i råttan som inte nödvändigtvis är densamme hos människan. De resultat som vi får från studier på djurmodeller kan vara missvisande på grund av de biologiska olikheterna.

Förargument

Utan djurförsök skulle framgången inom forskningen försvåras. Djurmodeller behövs inom schizofreniforskningen för att testa hypoteser om mekanismer, funktioner av gener och proteiner, mediciners effektivitet och bieffekter o.s.v. Genom att välja djurmodeller som är så genetiskt och biologiskt lika oss som möjligt kan vi få tillräckligt med stödjande underlag för att ta studierna vidare till klinisk nivå. Att gå direkt till kliniska studier utan att först testa på djurmodeller skulle kunna innebära farliga otestade bieffekter hos patientgrupperna. Det skulle också vara svårt att få människor att ställa upp i en klinisk prövning där underlag saknas för behandlingens eventuella bieffekter. Effekterna av djurförsök på forskningen är värd lidandet hos ett antal försöksdjur. Möjligheten att testa på djurmodeller inom forskningen för schizofreni gör att vi kan minska lidandet hos människor som lider av diagnosen, och till och med rädda liv genom att hindra självmord som är en hög risk hos schizofrena. Det minskar även påfrestningar på samhället när vi kan minska på sjukvårdskostnader och andra kostnader som tillkommer då schizofreni oftast är en livslång sjukdom som kräver livslång tillsyn, medicinering och terapeutisk vård.

Slutsats

Följaktligen kan det sägas att argumenten är relevanta. Att försöksdjuren hålls i en god miljö och lider så lite som möjligt är viktigt, men med en realistisk syn på världen och mänskligheten är djurstudier ändå en nödvändighet för att forskningen ska gå framåt. Det är även viktigt att ha i åtanke att djurmodeller skiljer sig från människans biologi, men det är trots det en fördel att kunna testa exempelvis nya mediciner på djurmodeller som är så

biologiskt lika oss som möjligt. Slutligen kan det sägas att nackdelarna vägs upp mot fördelarna när man ser till de framgångar som kan göras inom forskningen av schizofreni, och användningen av djurförsök kan anses vara försvarbart.