

NYA FYND INOM SCHIZOFRENI-FORSKNINGEN

Schizofreni anses vara en multifaktoriell sjukdom med ett komplext nedärvningsmönster. Genetisk koppling till schizofreni har fokuserats till områden på kromosomerna 6, 8, 9, 20 och 22 som nu genomsöks i detalj av flera forskargrupper. Under det senaste året har också avgörande genombrott skett på vägen mot funktionell kartläggning av de hjärnanatomiska korreleten till tankestörningar och hallucinationer. Undersökningarna integrerar även tidigare resultat inom perceptionspsykologi, neuropatologi, farmakologi, olika avbildande tekniker, molekylärbiologi och genetik. Vi står inför nya möjligheter att diagnostisera, förebygga och behandla schizofrenisjukdomen.

Schizofreni är den kanske mest gåtfulla sjukdom som drabbar det centrala nervsystemet. Gåtfullheten beror på sjukdomens natur. Till skillnad från de flesta andra psykiska sjukdomar kan inte schizofreni med lätthet definieras genom endast ett symptom eller en begränsad symptomgrupp. Symtomen berör flera mentala funktioner som perception, språk, minne, uppmärksamhet och viljemässiga uttryck. Vidare förekommer inte samtliga symptom hos alla patienter. Det enda gemensamma är att schizofreni är en mycket allvarlig sjukdom som påverkar flera kognitiva och emotionella kvaliteter och som oftast kvarstår när den väl har debuterat.

Risken att någon gång under livet insjukna i schizofreni är 1 procent. I Sverige finns omkring 30 000 personer med diagnosen. De flesta insjuknar i 20–30-årsåldern. Debutåldern är lägre för män men livsincidensen för män och kvin-

nor är ungefär lika. Dödligheten är ökad på grund av suicid, särskilt hos män. Arftligheten bekräftas i adoptions-, tvilling- och familjestudier. Förekomsten av schizofreni i släkten ökar risken att insjukna: med 10–15 procent för syskon och med 50 procent om man har en monozygot tvilling med diagnosen schizofreni.

Förutom att vara gåtfull i sin kliniska bild har schizofreni också ett långdraget förlopp som är svårt att förklara. När sjukdomen väl har börjat, kännetecknas den av både försämringar och förbättringar, och patienten återgår oftast inte till sin normala funktionsnivå. Uppskattningsvis har 30 procent av patienterna god prognos, 50 procent en sämre och 20 procent får en mycket svårbehandlad demensliknande sjukdom. Tillståndet skiljer sig från klassisk demens genom att förloppet inte är obehagligt progressivt. Många patienter med schizofreni stabiliseras på en lägre kognitiv nivå, men kan försämrats ytterligare socialt som ett sekundärt fenomen.

FÖRKLARINGSMODELLER

Schizofreni definierades först av Emil Kraepelin under hans tid i Tartu, Estland för mer än 100 år sedan. En obesvarad fråga är om schizofreni är en eller flera sjukdomar. De flesta forskare använder en av tre förklaringsmodeller. Enligt dessa hypoteser kan det röra sig antingen om en enhetlig sjukdom, om ett komplex av störningar eller om flera sjukdomar med samma fenotyp.

En sjukdom

Modellen förutsätter att schizofreni är *en* sjukdom och att den orsakas av *en* enda mekanism som ger upphov till olika symptom. Enligt denna modell är schizofreni analog med andra sjukdomar som påverkar det centrala nervsystemet och som har en enda påvisad eller förmodad orsak som ger flera symptom med ett mildare eller svårare förlopp. Exempel på denna typ av sjukdom är Huntingtons sjukdom, akut porfyri och multipel skleros.

Sjukdomsmodellen kan ha flera varianter. En variant gör gällande att schi-

zofreni beror på en sjukdomsprocess som ger upphov till multipla hjärnskador, t ex på grund av virusinfektion.

Ett komplex av störningar i hjärnan

En annan sjukdomsmodell är en hjärnskada, som skulle kunna ge multipla manifestationer. Till exempel skulle en tidig hjärnskada i det retikulära–talamiska–frontalkortikala systemet kunna påverka det sensoriska flödet och dess filtrering. Symtomen hallucinationer eller illusioner förklaras enligt denna modell som en följd av att upprepade osorterade stimuli leder till en känsla av brist på autonomitet och kontroll, vilket i sin tur leder till otydlighet i gränsområdet mellan det egna jaget och omvärlden.

Symtomen orsakas enligt denna modell av en mekanism som ger fragmentering av kognitiv information. Därav skulle namnet »schizofrenia» = »fragmentering av tankarna» vara en passande beskrivning på sjukdomens mekanism.

Schizofreni som flera sjukdomar

Denna modell beskriver schizofreni som en grupp etiologiskt heterogena sjukdomar, vilka visar gemensamma symptom och sjukdomsförlopp. Schizofreni liknar mental retardation, som är ett syndrom med likartad debut och snarligt förlopp med en blandning av kliniska symptom men som är etiologiskt heterogent. Modellen har uppenbart stöd i klinisk erfarenhet. Till exempel visar tvillingstudier att schizofreni har en genetisk komponent. Denna är dock inte tillräckligt stor för att helt förklara sjukdomen, då monozygotiska tvillingar insjuknar i endast hälften av fallen.

Det förekommer således miljömässiga faktorer som samverkar med genetisk sårbarhet. Ett av problemen i analysen av arv–miljöinteraktionen är att även benägenhet för sjukdomsalstrande stress och påfrestande livshändelser till 80 procent följer arvsgången.

Positiva och negativa symptom

Schizofrenipatienterna kan delas in i två grupper utifrån förekomst av positiva och negativa symptom [2]. De positi-

Författare

LENNART WETTERBERG

professor, psykiatriska kliniken, S:t Görans sjukhus, Stockholm.

va symtomen innefattar hallucinationer, illusioner, desorganiserat tal och bisarrt beteende. De negativa symtomen uttrycker avsaknad av eller brist på normala funktioner och inkluderar alogia (avsaknad av fungerande tankar och tal), affektiv avtrubning, avsaknad av känslouttryck, anhedonia (oförmåga att känna lust och glädje), bristande vilja och drivkraft och minskad uppmärksamhet.

Förekomsten av positiva och negativa symtom kan spegla olika processer vid schizofrenisjukdom, och indelningen kan därför vara etiologiskt intressant.

DOPAMINHYPOTESEN

Dopaminhypotesen – att det föreligger en överaktivitet av dopamin i vissa områden i hjärnan hos schizofrena patienter – har varit en av de mest studerade förklaringsmekanismerna till schizofreni alltsedan Arvid Carlsson visade att dopamin finns i hjärnan och att förändringar i dopaminnivåerna påverkar såväl motoriska som psykiska processer. Från dessa grundläggande iakttagelser utvecklades den mycket fruktbara dopaminhypotesen. Utifrån denna hypotes har flera värdefulla läkemedel för behandling av schizofreni tagits fram då det visade sig att behandlings-effekten var kopplad till neuroleptikas förmåga att blockera dopaminreceptorer.

Under senare år har Arvid Carlsson och medarbetare studerat samverkan mellan dopamin och andra betydelsefulla signalsubstanser som glutamat, serotonin, noradrenalin och acetylcholin. Resultaten tyder på att det vid schizofreni föreligger en obalans mellan flera neurotransmittorer.

Signalsubstansernas fördelning och bindningsställen i olika hjärnregioner kan studeras med hjälp av positronemissionstomografi (PET). Tekniken har tillämpats bland annat för att påvisa receptorbindning av olika neuroleptika [3]. Den utveckling som ovan beskrivits har lett till användning av »atypiska» neuroleptika och har ytterligare ändrat inställningen till dopamin som den enda transmittorsubstans av betydelse för schizofreni. De »atypiska» neuroleptika, varav klozapin är ett, har effekter även på andra neurotransmittersystem, särskilt serotoninssystemet. Effekten av atypiska farmaka i tidigare terapiresistenta fall har givit upphov till mer sofistikerade hypoteser om läkemedlets verkningssätt på receptornivå.

Med denna nya kunskap satsar många läkemedelsbolag stort för att ta fram effektivare läkemedel med mindre biverkningar. Då pålitlig djurmodell för schizofreni saknas blir det än viktigare

Schizofrenidiagnostik enligt DSM-IV och ICD-10

Så länge det inte finns någon säker objektiv metod för att fastställa diagnosen schizofreni får vi nöja oss med en eller flera operationella definitioner som baseras på kliniska iakttagelser. För diagnosen schizofreni krävs vissa utvalda psykiska symtom. Olika diagnostiska system definierar syndromet på varierande sätt. DSM-IV har utarbetats inom amerikansk psykiatri och överensstämmer i hög grad med WHO:s diagnosystem ICD-10.

Enligt DSM-IV, som börjar användas även i Sverige, har en patient schizofreni då minst två av följande fem symtom föreligger under en period av en månad:

1. Vanföreställningar;
2. Hallucinationer;
3. Desorganiserat tal med uppluckrade associationer och splittring;
4. Påtagligt desorganiserat eller kataton beteende;
5. Negativa symtom som affektiv avflackning, tillbakadragenhet, utarmat tankeliv eller viljelöshet.

Bisarra vanföreställningar eller hallucinationer som består av en röst som ständigt kommenterar personens beteende eller tankar, eller av två eller flera röster som samtalar med varandra är ensamt tillräckliga för diagnosen. Förutom en störd verklighetsuppfattning påverkar sjukdomen även individens relation till familj och vänner samt arbetsförmåga och möjlighet till ett socialt liv.

Enligt DSM-IV skall dessutom sjukdomstecken och sänkt funktionsnivå föreligga under minst sex månader. Sjukdomsförloppet kan variera från patient till patient och sjukdomsgraden skifta under sjukdomens olika faser. Schizofrenisjukdomen kan indelas i en rad undergrupper som definieras av den dominerande symptomatologin vid tiden för bedömningen, t ex paranoide, hebefren eller kataton schizofreni.

att ta reda på mer om de bakomliggande orsakerna till schizofreni genom att undersöka den mänskliga hjärnan.

Men kan man ta reda på var i hjärnan schizofrenisjukdomen är lokaliserad? Nya fynd pekar på gyrus cingulis centrala roll.

AVBILDANDE TEKNIKER

Helt nya möjligheter att få detaljerad information om olika hjärnregioners utseende och funktion vid schizofreni kan erhållas om man kombinerar datortomografi (CT), magnetkamera (MRI) och PET och jämför patienterna med friska kontroller [4]. Sådana undersökningar har redan givit ny information om de mekanismer som förekommer

vid schizofreni. Resultaten visar att den förstoring av hjärnans ventriklar och den vidgning av hjärnfårorna som beskrivits hos en del patienter med schizofreni ofta kan påvisas redan vid tiden för sjukdomsdebuten.

En del forskare har dragit slutsatsen att det finns två grupper av schizofrena, de med vida hjärnbarksfårar och sidoventriklar och de med normalt utseende. Weinberger och medarbetare anser emellertid att de flesta schizofrena tidigt uppvisar förändringar i ventrikulernas storlek och baserar detta på studier av monozygota tvillingar som är diskordanta för schizofreni. Den sjuka tvillingen har ofta vidare fårar och större ventriklar än sin icke-schizofrene tvilling [5].

En mångfald andra förändringar i hjärnan har rapporterats hos schizofrena patienter, innefattande såväl subkortikala som kortikala regioner. Dessa strukturella abnormaliteter antas bero antingen på defekter i genetisk programmering, på en miljöfaktor eller på en kombination av arv och miljö. Det har föreslagits, att prefrontala hjärnregioner deltar i en mängd »exekutiva funktioner», såsom tidsmässiga ordningsföljder, det arbetande minnet, konceptuell förmåga, viljeakt och habituering. Störning i sådana funktioner skulle förklara många av de schizofrena symtomen.

Flera forskare har rapporterat att patienter med schizofreni har svårigheter vid olika kognitiva stimuli, såsom vid Wisconsin Card Sorting Test och andra perceptionstest, något som pekar på störning i frontalloberna. MRI-undersökningar har visat ett samband mellan minskad storlek i superiora temporala gyrus/planum temporale och specifika symtomgrupper såsom hörselhallucinationer eller desorganiserat tal. En generell minskning i temporallobens storlek har också beskrivits, liksom specifika minskningar i hippocampus och amygdala. Många frågar sig nu vilken den minsta gemensamma nämnaren är för alla fynd som iakttagits i hjärnan vid schizofreni.

Hallucinationernas anatomi

Hallucinationer är perception utan yttre stimuli – för att tala med Aristoteles och Linné: »Som att drömma i vaket tillstånd» – och tillhör de centrala symtomen vid schizofreni. Genom en utveckling av PET-metoden, där man mätt hjärnans blodflöde, har man hos sex schizofrena patienter kunnat avbilda specifika hjärnområden som aktiveras under pågående hallucinationer [6]. Hos en patient med såväl syn- som hörselhallucinos och utan medicinering påvisades aktivering av såväl kortikala som subkortikala hjärnstrukturer.

Författarnas tolkning är att aktivitet i djupa hjärnstrukturer kan alstra eller påverka hallucinationerna och neokortikala regioner påverka det specifika innehållet. Den påvisade interaktionen mellan olika hjärnstrukturer lägger grunden för att förstå hur det bisarra innehållet i de schizofrenas symtomatologi uppstår.

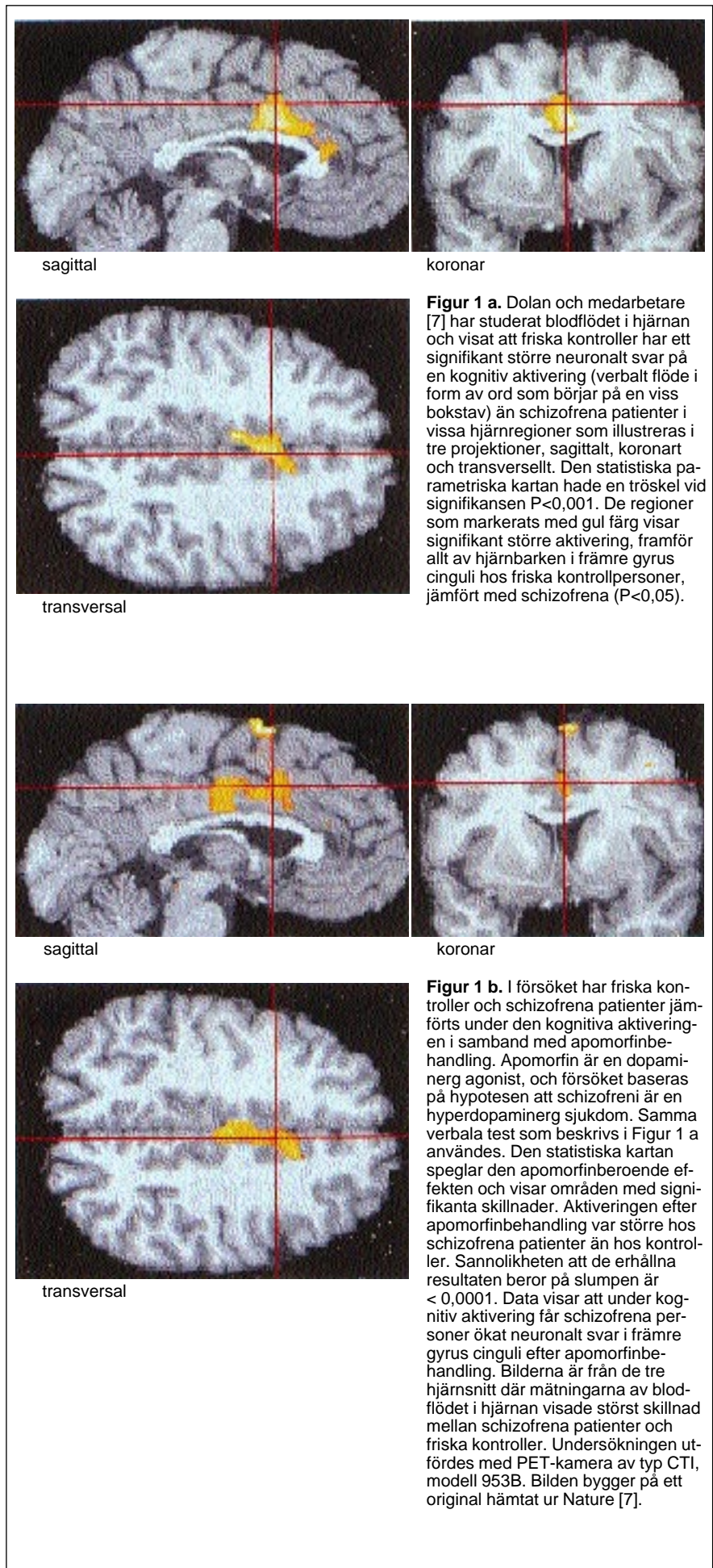
Tankestörningarnas anatomi

Även om hallucinationerna tillhör de mer dramatiska symtomen vid schizofreni är tankestörningarna de fundamentalt viktigaste kliniska fynden vid alla typer av schizofreni. Det är därför ytterst intressant att Dolan och medarbetare [7] kunnat mäta det cerebrala blodflödet i detalj i små hjärnregioner vid kognitiv aktivering av hjärnan. I ett av försöken som illustreras i Figur 1, har tolv schizofrena patienter undersökts och jämförts med tolv friska försökspersoner under två experimentella förhållanden. I det första försöket fick friska kontroller en större ökning av blodflödet i vissa hjärnregioner än de schizofrena när de stimulerades kognitivt genom att upprepa ord som börjar på en viss bokstav (Figur 1 a). I det andra försöket vars resultat visas i Figur 1 b, har man testat dopaminhypotesen vid schizofreni genom att tillföra dopaminagonisten apomorfin och sedan ånyo testa det neuronala svaret i de båda grupperna. Efter apomorfintillförelse visade de schizofrena patienterna ökad kognitiv aktivering särskilt av främre gyrus cinguli jämfört med de friska.

Resultatet visar att dopaminerg stimulering under verbala stimuli signifikant förändrar de schizofrena patienternas hjärnfunktion. Genom dessa nya fynd blir det alltmer tydligt att specifika hjärnområden medverkar i den schizofrena symtomatologin. Funktionella hjärnfysiologiska metoder, både PET och funktionell magnetkameraundersökning (fMRI), tillåter upprepade undersökningar av samma patient – som därigenom blir sin egen kontroll, vilket ökar säkerheten i tolkningen av resultaten [7]. Det blir nu intressant att studera t ex genexpressionen i känsliga hjärn-områden, speciellt gyrus cinguli-barken, för att kunna bedöma vilka avvikelser som beror på genetisk bakgrund och vilka som orsakas av miljömässiga faktorer. Det vi oftast tänker på som miljömässigt behöver inte nödvändigtvis vara yttre miljöfaktorer utan kan lika gärna utgöra variationer i kroppens inre miljö, t ex påverkan av steroidhormon under puberteten.

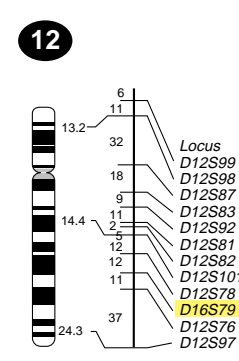
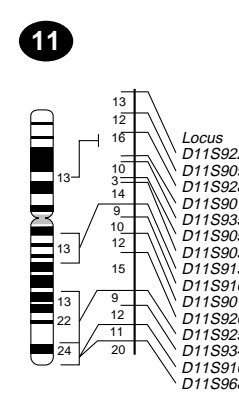
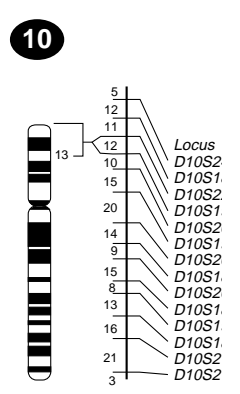
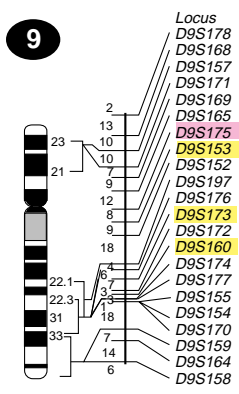
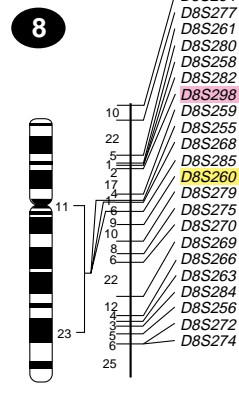
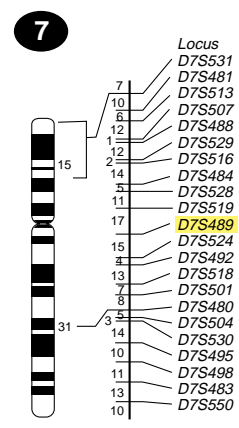
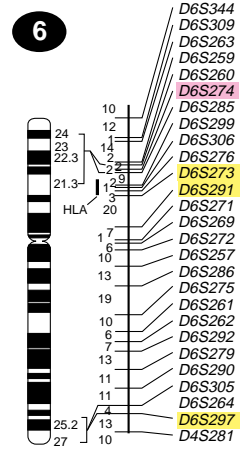
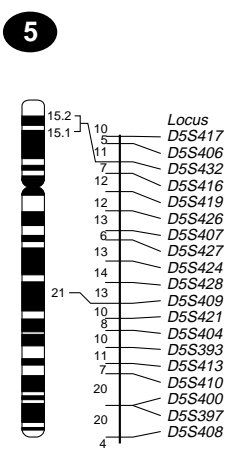
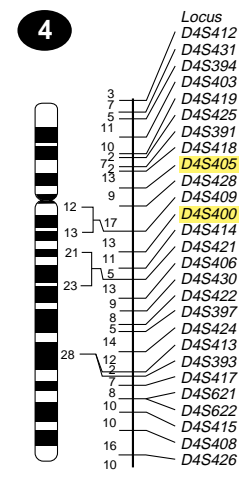
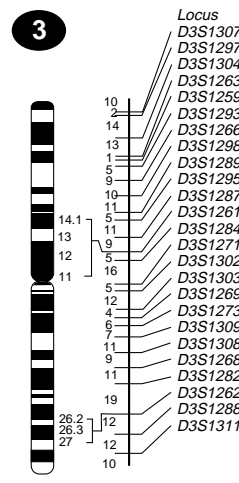
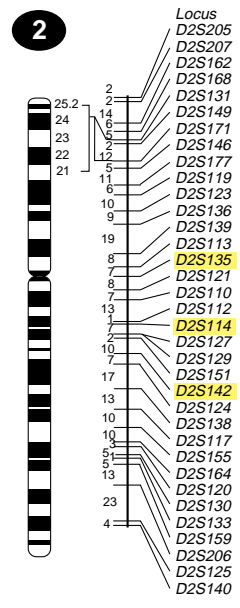
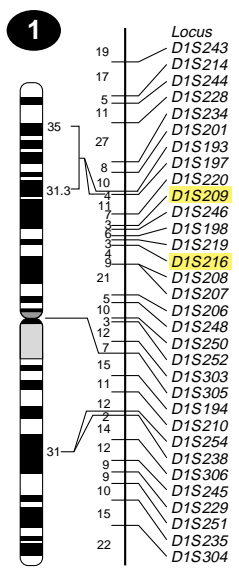
SÅRBARHETENS GENETIK

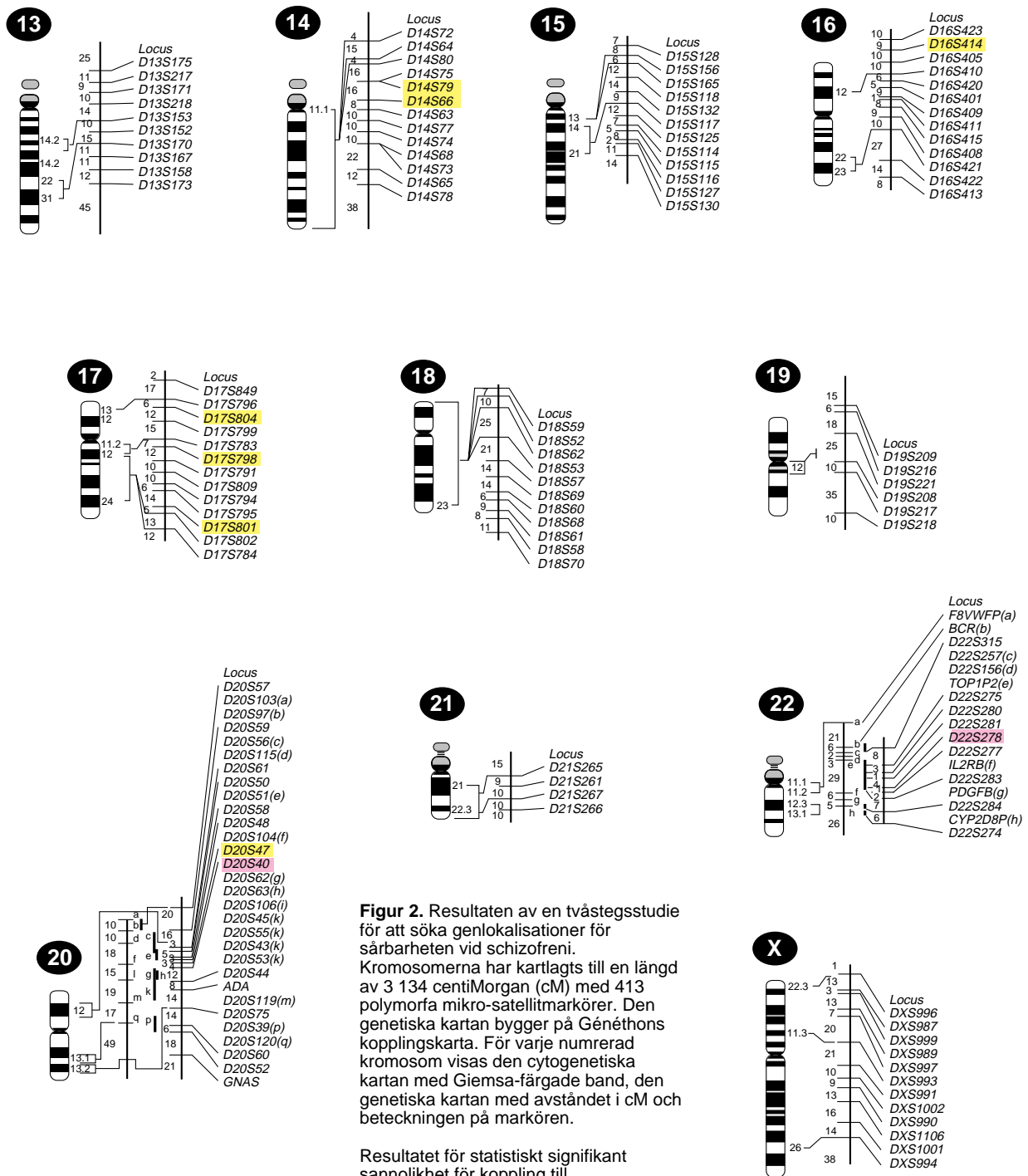
Genetiska studier har, som ovan framhållits, visat att schizofreni är en



Figur 1 a. Dolan och medarbetare [7] har studerat blodflödet i hjärnan och visat att friska kontroller har ett signifikant större neuronalt svar på en kognitiv aktivering (verbalt flöde i form av ord som börjar på en viss bokstav) än schizofrena patienter i vissa hjärnregioner som illustreras i tre projektioner, sagittalt, koronart och transversellt. Den statistiska parametriska kartan hade en tröskel vid signifikansen $P < 0,001$. De regioner som markerats med gul färg visar signifikant större aktivering, framför allt av hjärnbarken i främre gyrus cinguli hos friska kontrollpersoner, jämfört med schizofrena ($P < 0,05$).

Figur 1 b. I försöket har friska kontroller och schizofrena patienter jämförts under den kognitiva aktiveringen i samband med apomorfinbehandling. Apomorfin är en dopaminerg agonist, och försöket baseras på hypotesen att schizofreni är en hyperdopaminerg sjukdom. Samma verbala test som beskrivs i Figur 1 a användes. Den statistiska kartan speglar den apomorfinberoende effekten och visar områden med signifikanta skillnader. Aktiveringen efter apomorfinbehandling var större hos schizofrena patienter än hos kontroller. Sannolikheten att de erhållna resultaten beror på slumpen är $< 0,0001$. Data visar att under kognitiv aktivering får schizofrena personer ökat neuronalt svar i främre gyrus cinguli efter apomorfinbehandling. Bilderna är från de tre hjärnsnitt där mätningarna av blodflödet i hjärnan visade störst skillnad mellan schizofrena patienter och friska kontroller. Undersökningen utfördes med PET-kamera av typ CTI, modell 953B. Bilden bygger på ett original hämtat ur Nature [7].





Figur 2. Resultaten av en tvåstegsstudie för att söka genlokaliseringar för sårbarheten vid schizofreni. Kromosomerna har kartlagts till en längd av 3 134 centiMorgan (cM) med 413 polymorfa mikro-satellitmarkörer. Den genetiska kartan bygger på Généthons kopplingskarta. För varje nummerad kromosom visas den cytogenetiska kartan med Giemsa-färgade band, den genetiska kartan med avståndet i cM och beteckningen på markören.

Resultatet för statistiskt signifikant sannolikhet för koppling till schizofrenisjukdomen i steg 1-studien anges med gul färg. För steg 2-analysen som innefattar den upprepade studien med schizofrena patienter från flera länder används skärpta statistiska krav varvid flera signifikanser från steg 1-studien bortfaller.

I figuren anges de fem kromosomområden som är intressanta att studera vidare på grund av att de med den skärpta analysen visat signifikant statistisk koppling till schizofrenisjukdomen. Områdena markeras med rött (figuren modifierad från Nature Genetics [17]).

familjebunden och i grunden ärftlig sjukdom. Adoptionsundersökningar av barn till schizofrena mödrar som separerats från sitt biologiska ursprung har visat att schizofrenin inte enbart kunde förklaras av psykosociala förhållanden och miljöinfluenser. Stora förhoppningar ställs nu till att en eller flera specifika genetiska defekter kan identifieras vid schizofreni. Molekylärgenetiska undersökningar pågår på många håll för att karakterisera den genuppsättning som utgör grunden för sårbarheten.

Under det senaste decenniet har det skett en dramatisk utveckling inom det humangenetiska området och genernas lokalisering och utseende kartläggs nu i snabb takt.

Hjärnans neuronala nätverk

Nobelpriset i medicin 1995 visar betydelsen av tidig embryonal utvecklingsstörning för framkallande av sjukdom även hos människa [8]. Det limbiska systemet är en viktig struktur för känslomässig färgning av informationen och för habituering av upprepade stimuli. Som ovan redovisats från studierna av blodflödet i hjärnan är gyrus cinguli i fokus. Detta område är förbundet med flera neuronala nätverk som indirekt skulle kunna påverkas vid en primär störning i cingulibarken.

Ett område är thalamus och subthalamus som tjänstgör som »grindvakt» vid val av perifera stimuli som släpps fram till hjärnbarken. Thalamus och striatum organiserar och harmoniserar snabbt bearbetningsbar visuell information och långsammare auditiv information, det som kallas »timing and phasing» och som står under kontroll av klockgener vilka kan vara muterade och därigenom störa olika rytmiska förlopp [9]. Vid den senaste Nobelföreläsningen visade professor Nüsslein-Volhard att 16 arvsanlag samverkar för nervsystemets utveckling hos sebrafisk. Informationen om dessa arvsanlag hos fisk kan visa sig värdefull även vid kartläggning av det mer komplicerade mänskliga genomet.

Man räknar med att av de bortemot 100 000 gener som smälter samman i befruktningsoögonblicket hos människan är ca 30 000 specifika för hjärnans utveckling och funktion. Det är i första hand bland dessa arvsanlag som kopplingen till schizofrenisjukdomen söks. Förenklat går forskningen så till att man letar efter koppling mellan fenotypen schizofreni i stora familjer med många drabbade individer och ett antal kromosomala markörer med känd lokalisering, spridda över hela genomet. När man funnit den exakta lokaliseringen av den eller de avvikande generna kan dess struktur och funktion bestämmas.

Konsekvenserna av dessa fynd är att

OPCRIT-klassifikation med datoriserade kriterier

Pålitliga och generellt användbara diagnostiska system som kan jämföras med varandra krävs särskilt vid utvärdering av läkemedel vid schizofreni och vid genetiska studier t ex för att kunna jämföra sjukdomsbilden hos schizofrena patienter i olika länder. Skilda forskargrupper har använt och använder egna diagnostiska system såsom Taylors, Pichots, Feighners, Carpenters, Schneiders, Spitzers, ICD-9, ICD-10 eller något av de tidigare amerikanska diagnostiska systemen inom DSM-gruppen.

Innan det finns tillräckligt underlag för en enhetlig etiologisk diagnostik kan man tills vidare använda alla diagnostiska system samtidigt. För att möjliggöra detta har en datoriserad polydiagnostisk metod, OPCRIT (Operational criteria in studies of psychotic illness), utvecklats inom det europeiska forskarsamhället och systemet används nu även i USA. OPCRIT baseras på information från patientjournaler, kliniska vinjetter och personliga intervjuer av patienter och anhöriga. Samtliga frågor har klart definierats och med 90 symtombeskrivningar täcks samtliga diagnostiska system in. Resultaten för de olika diagnostiska systemen skrivs sedan ut direkt från datorn.

OPCRIT-metoden har tillämpats i Sverige av Wetterberg och Farmer [1] i ett familjekomplex där 51 schizofrena medlemmar undersöktes. Med OPCRIT-metoden kan man snabbt få en uppfattning om samstämmighet mellan olika diagnostiska metoder och om det finns avgörande skillnader i fenotyp för schizofreni i olika kliniska material.

man närmare kan undersöka sjukdomens patogenes och utveckla kausalt inriktad behandling. Man kan dessutom identifiera individer som löper risk att utveckla schizofreni, studera arv-miljöinteraktion och utveckla förebyggande åtgärder när de utlösande miljöfaktorerna kan påvisas – och undanröja dem såsom redan kan ske vid t ex porfyrisjukdomarna och fenylylketonuri (PKU).

För att ytterligare belysa den komplexitet som kan dölja sig vid kartläggning av den eller de gener som samverkar vid schizofreni måste även styrgener som inte är direkt relaterade till transmittorsystem studeras, då de i hög grad kan påverka hjärnans utveckling.

Regulatorgener kan i sin tur påverka andra genes uttryck via plasmaproteiner och RNA. Intressant nog kan genexpression i hjärnan även påverkas av yttre miljöfaktorer av olika slag, t ex ljus-mörkerväxlingar mellan dag och natt. Flera gener kan samverka, och det är inte omöjligt att schizofreni kan bero

på en polygen effekt, vilket gäller t ex fenotypen för längd och intelligens. Vårt nervsystem uppstår dessutom genom induktion i embryot, och redan på detta stadium kan sårbarheten för schizofreni grundläggas. I avsaknad av en klar genlokalisering är möjligheten för komplexitet stor och det är därför inte förvånande att genforskningen vid schizofreni hittills huvudsakligen koncentrerat sig på s k kandidatgener med betydelse för transmittorsubstanser och deras receptorer.

Nya ärftlighetsstudier

Exempel på kandidatgener eller kromosomsegment av speciellt intresse som studerats även i svenska material under den senaste sjuårsperioden berör kromosom 5-studier [10], dopaminreceptorgener [11, 12], serotonin [13], tyrosinhydroxylas [14], homeoboxgener [14], pseudoautosomala regionen på X-kromosomen innehållande bl a hydroxyindol-O-metyltransferasgenen [14] och flera andra områden [14].

Studier av expanderande upprepade CAG-segment har tilldragit sig berättigat intresse, men de preliminära rapporter som hittills publicerats har inte visat signifikanta skillnader när schizofrena jämförts med kontroller [15].

Hela genomet kartläggs i två steg

Nästa stora steg för att kartlägga schizofrenigener tas genom att använda liknande molekylärbiologisk och statistisk teknik som lett fram till att typ-1 diabetes (IDDM) har kunnat kopplas till ett specifikt kromosomsegment [16]. Nyligen rapporterades en sådan bred genomökande internationell studie i Nature Genetics. I denna har ett stort antal markörer vars lokalisering är kända studerats och bearbetats statistiskt med avseende på sannolikheten för att ett eller flera anlag är kopplade till schizofreni [17]. Målet är självklart att kunna påvisa en specifik koppling mellan sjukdomen och ett eller flera specifika arvsanlag.

I rapporten diagnostiserades sjukdomen dels med hjälp av strukturerade intervjuer av patienter och anhöriga, dels genom information från sjukjournaler. Endast schizofreni och schizoaffectiva psykoser användes för analys av koppling till specifika kromosomavsnitt. I första omgången (steg 1) undersöktes 93 personer från fem isländska släkter. I ett andra steg analyserades 65 familjer med 762 personer. Steg 2-studien bestod av elva svenska familjer, tio från USA, femton österrikiska familjer, sex italienska, elva taiwanesiska familjer, sex tyska, fyra skotska och två kanadensiska familjer.

I steg 1 och steg 2 undersöktes huvudsakligen familjer med europeiskt

ursprung, under det att kartläggning av kromosom 6p-regionen företogs hos personer med asiatiskt ursprung från Kina. Genotypning av markörerna utfördes och tolkades blint med hänsyn till individens diagnos.

Sammantaget tyder resultaten på en möjlig koppling med ett område distalt om HLA-regionen på kromosom 6p. För att öka styrkan av studierna användes ett nytt och kraftfullt icke-parametrisk kopplingstest »weighted rank pairwise correlation» (WRPC) [18]. Testet är inte bara oberoende av genetiska modeller utan till skillnad från tidigare enkla chi-2-test också av markörernas allelfrekvenser, och det är särskilt anpassat till stora stamtavlor och åldersberoende sjukdomar såsom schizofreni [18].

Tvåstegsstrategin baseras på antagandet att det är ganska osannolikt att falskt positiva fynd skulle ge signifikanta resultat i en andra oberoende studie. Kopplingskartan som användes redovisar 413 högt polymorfa mikrosatellitmarkörer. Det mänskliga genomets längd beräknas till 3,734 centiMorgan (cM). I Figur 2 har 84 procent av genom (3,134 cM) täckts med en markör-täthet på drygt 9 cM.

Fem särskilt intressanta kromosområden

I Figur 2 visas möjliga kopplingskandidater i såväl steg 1- som steg 2-studien. Resultaten ges för att andra forskare inom fältet skall få större styrka i sina statistiska analyser genom att använda dessa data i sina egna studier. I steg 1 visade 26 loci kriteriet för potentiell koppling ($P < 0,05$). I steg 2 analyserades ytterligare tio områden. Procenten av loci som visar potentiell koppling ($P < 0,05$) ökade från 6,3 procent på steg 1 till 40 procent på steg 2, möjligen på grund av ökande sanna positiva fynd i steg 2 genom urval av kopplingskandidater från den första undersökningen.

För att öka styrkan i den statistiska analysen kombinerades de två studierna. Kombinationen av materialen ledde till en ökad sannolikhet av koppling till tre loci, tydande på att dessa, eller något av dessa, verkligen skulle kunna vara knutet till schizofrenins sårbarhet. Denna förklaring stöds av det faktum att dessa loci visar tecken på koppling i två oberoende test, även om inget loci mötte den högsta signifikansnivån för koppling.

Därför användes ett tredje material från Kina för en mer detaljerad kartläggning av de områden som lokaliserats i de tidigare studierna. Kromosom 6p-området täcktes med 14 markörer och visade en möjlig koppling till D6S285 ($P < 0,059$) som vid kombination med andra kopplingsstudier erhö-

signifikans för detta locus ($P = 0,0004$). I en studie med 265 familjer från Irland [19] fann man att 15–30 procent av familjerna uppvisade en koppling mellan schizofreni och ett område på kromosom 6 vid 6p24–p22. Kromosomerna 8 och 22 visar potentiell koppling i oberoende studier och det föreligger möjligen en sårbarhetsgen för schizofreni även inom dessa områden [20].

Resultaten av genomanalys och segregationsanalyser tyder på att den oligogena eller polygena modellen för schizofreni är mest sannolik och att gensegment bl a på kromosomerna 6, 8, 9, 20 och 22 verkar intressanta att studera vidare. Genom globalt samarbete och effektivt utbyte av information inom forskarsamhället bör det nu vara möjligt att snabbt testa de kritiska kromosområden som man finner i olika familjekomplex. Även om fenotypen för schizofreni kan orsakas av mer än en genmutation är det viktigaste just nu att kunna påvisa den första genlokaliseringen som är kopplad till schizofreni, dess struktur och funktion. Med en sådan kunskap kan man arbeta vidare med mer specifika modeller för hur arv och miljö samverkar för fenotypen schizofreni och vilka faktorer som kan skydda de sårbara anlagsbärarna från manifesterad sjukdomssymtom.

BEHANDLINGASPEKTER

De modeller som hittills utvecklats för schizofrenibehandling bygger på hypotetiska förklaringar och grundas på klinisk empiri. Även om psykoanalytisk teori ännu inte formulerat någon testbar etiologisk modell för schizofreni, bygger en del behandlingsmetoder på psykodynamisk referensram. I avsaknaden på mer grundläggande forskningsresultat som så småningom kan leda till kausal behandling, består terapin idag av en kombination av läkemedel, psykoterapi och social träning. All framgångsrik behandling av schizofreni bygger på fyra grundläggande egenskaper hos den som behandlar: kompetens, förtroende, uthållighet och tålamod. Behovet av behandlingsåtgärder bygger på en individuell vårdplan som kan behöva förändras under sjukdomens förlopp.

Omkring en fjärdedel av de schizofrena förbättras ej på befintlig farmakabehandling och speciellt för dessa patienter är intensiva psykosociala, psykoterapeutiska och pedagogiska insatser av största betydelse. Mer kunskap om de grundläggande faktorerna till schizofrenisjukdomen är en förutsättning för att kunna ge bättre hjälp till de drabbade patienterna och deras familjer genom tidig diagnos, framgångsrik profylax och effektivare behandling.

Litteratur

1. Wetterberg L, Farmer AE. Clinical polydiagnostic studies in a large Swedish pedigree with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 188-90.
2. Crow T. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 383-6.
3. Sedvall G, Farde L. Chemical brain anatomy in schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 743-9.
4. Frith C. Functional imaging and cognitive abnormalities. *Lancet* 1995; 346: 615-20.
5. Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995; 346: 552-7.
6. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-9.
7. Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Grasby PM. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 180-2.
8. Roush W. Fly development work bears prize-winning fruit. *Science* 1995; 270: 380-1.
9. Hall JC. Tripping along the trail to the molecular mechanisms of biological clocks. *Trend in Neurosciences* 1995; 18: 230-40.
10. Kennedy JL, Giuffra LA, Moises HW, Cavalli-Sforza LL, Pakstis AJ, Kidd JR et al. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. *Nature* 1988; 366: 167-70.
11. Moises HW, Gelernter J, Giuffra LA, Zarccone V, Wetterberg L, Civelli O et al. No linkage between D₂-dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 643-7.
12. Barr CL, Kennedy JL, Lichter JB, Van Tol HHM, Wetterberg L, Livak KJ et al. Alleles at the dopamine D₄ receptor locus do not contribute to the genetic susceptibility to schizophrenia in a large Swedish kindred. *Am J Med Genet* 1993; 48: 218-22.
13. Hallmayer J, Kennedy JL, Wetterberg L, Sjögren B, Kidd KK, Cavalli-Sforza LL. Exclusion of linkage between the serotonin₂ receptor and schizophrenia in a large Swedish kindred. *Arch Gen Psychiatr* 1992; 49: 216-9.
14. Barr CL, Kennedy AJ, Pakstis AJ, Wetterberg L, Sjögren B, Bierut L et al. Progress in a genome scan for linkage in schizophrenia in a large Swedish kindred. *Am J Med Genet* 1994; 54: 51-8.
15. O'Donovan MC, Guy C, Carddock N, Murphy KC, Cardno AG, Jones LA et al. Expanded CAG repeats in schizophrenia and bipolar disorder. *Nat Genet* 1995; 10: 380-1.
16. Davies JB, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371: 130-6.
17. Moises HW, Yang L, Kristbjarnarson H, Wiese C, Byerley W, Macciardi F et al. An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nat Genet* 1995; 11: 321-4.
18. Commenges D. Robust genetic linkage analysis based on a score test of homogeneity: The weighted pairwise correlation statistic. *Genet Epidemiol* 1994; 11: 189-200.
19. Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F et al. A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet* 1995; 11: 287.
20. Vallada HP, Gill M, Sham P, Lim LCC, Nanko S, Asherson P et al. Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. *Am J Med Genet* 1995; 60: 139-46.