

# Schizofreni är en systemsjukdom

## Genetiska mekanismer och omgivningsfaktorer samverkar i sjukdomsutveckling



**FRITS-AXEL WIESEL**, professor, enheten för psykiatri Ulleråker, institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet; psykiatridivisionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
 Frits-Axel.Wiesel@neuro.uu.se

I veckans nummer av Läkartidningen gör Helge Malmgren en förtjänstfull genomgång av begreppen organisk och psykisk sjukdom. Tyvärr gör han inte en kritisk granskning av begreppet psykogenes.

Under en följd av år har begreppen funktionella och organiska psykoser använts. Till de förra räknades bl a schizofreni, vilket kom att motivera formuleringen av psykologiska mekanismer till uppkomsten av schizofreni baserad på den psykodynamiska teoribildningen – till skada för patienter och anhöriga.

I samband med införandet av nya diagnoskriterier enligt den amerikanska psykiatriklassifikationen DSM-III blev det uppenbart att begreppen »funktionell« och »organisk« inte var meningsfulla. Enligt DSM-III skall organisk störning hos patienter med diagnosen schizofreni uteslutas. Detta skapade osäkerhet i diagnostiken alltsedan fynden om ventrikelvådningar hos patienter med schizofreni publicerades 1976 av Johnstone och medarbetare [1].

Det är också lika klart att olika typer av medicinska sjukdomar kan leda till psykosymtom som vid schizofreni. De klassiska exemplen är Huntingtons sjukdom i tidigt skede, vissa muskelsjukdomar, autoimmuna sjukdomar som SLE samt infektioner, tumörer och påverkan av olika typer av droger.

För att utesluta traditionella medicinska orsaker till psykisk sjukdom behöver man göra en omfattande medicinsk utredning av patienter som uppvisar psykotiska symtom. Detta är i överensstämmelse med anvisning i DSM-IV att diagnosen schizofreni skall uteslutas om droger eller somatisk ohälsa bedöms kunna förklara symtomen.

### Från tudelning till samsyn

För psykiatrin har det varit uppslitande

med den tidigare tudelningen av biologi och psykologi, vilken idag har övergivits till förmån för en samsyn om det självklara att vi är biologiska, psykologiska och sociala varelser.

Grunden för dagens förhållningssätt är som Helge Malmgren skriver i sin artikel i veckans nummer: »Alla psykiska processer har sin tillräckliga grund i ett samtidigt hjärntillstånd.«

Detta betyder att biologin påverkar vår psykologi liksom vårt sociala fungerande, men också i den omvända riktningen att psykologi och sociala faktorer påverkar vår biologi, och hjärnfunktionen i synnerhet. Detta har påvisats i ett antal studier med funktionella hjärn-avbildningstekniker [2].

### Många evidens för systemsjukdom

Det finns idag många evidens som talar för att schizofreni är en systemsjukdom, dvs det finns manifestationer i biologiska system utanför hjärnan som är karakteristiska för schizofreni, vilket har belysts i en avhandling av Flyckt [3]. En avvikande membranfunktion får stöd i våra studier av tyrosinets transport över fibroblastmembranet och blodhjärnbarriären. Sammantaget ger studierna om tyrosinets transportkinetik evidens för att mindre tyrosin finns tillgängligt i hjärnan

för syntes av dopamin, vilket är av intresse både patofysiologiskt och terapeutiskt [4].

En teori om att schizofreni skulle vara en störning i fosfolipider och deras sammansättning i cellmembranet har lanserad av Horrobin och medarbetare [5]. Andelen fleromättade fettsyror i membranet påverkar deras funktioner som receptorer, jonkanaler och membranbundna enzymer. Från undersökningar med MR-spektroskopi finns stöd för att förändringar i röda blodkroppars cellmembran är av likartad typ som återfinns i hjärnan.

Schizofreni är en komplex sjukdom som påverkar upplevande, förmåga till inlärning/kognitiv förmåga och emotionella reaktioner. Dessa komplexa reaktioner regleras via olika neuronala nätverk. Det är lätt att föreställa sig att störd kommunikation mellan olika ty-



Illustration: John Bavosi/Science Photo Library

**Framför allt hjärnans funktion drabbas vid schizofreni – som är en systemsjukdom. Till exempel har hjärnförändringar observerats före symtomdebut hos ungdomar med genetiskt ökad schizofrenirisk och som senare utvecklade sjukdomen.**

per av neuron till följd av en membran-dysfunktion skulle få allvarliga konsekvenser för patientens upplevande och beteende. Detta är en trolig bakgrund till den kognitiva dysfunktion som är väl belagd vid schizofreni. En kognitiv funktionsnedsättning hos patienten är också den viktigaste prognosfaktorn.

Mot Helge Malmgrens uppfattning menar jag att det finns en omfattande litteratur som visar att det hos patienter med schizofreni i första hand är hjärnans funktion som drabbas vad gäller genetiska mekanismer och omgivningsfaktorer. Detta utgör ett underlag för en

### SAMMANFATTAT

**Schizofreni** är en systemsjukdom som drabbar framför allt hjärnans funktion. **Genetiska mekanismer** och omgivningsfaktorer leder till en förändrad hjärnutveckling. Den förändrade neuroutvecklingen leder senare i livet till ökad risk att drabbas av schizofreni. **Dessa individer** är i behov av läkemedelsbehandling, psykologisk hjälp (kognitiv beteendeterapi) och psykosociala interventioner.

komplex interaktion som påverkar patientens upplevelse och psykologi.

## Hjärnförändringar före symtomdebut

Studier av högriskindivider, dvs barn och ungdomar med genetiskt ökad risk för att utveckla schizofreni senare i livet, har visat förändringar av kognitiva funktioner och upplevelser och förstörade hjärnventriklar innan patienterna uppvisat psykotiska symtom eller erhållit behandling. Detta gäller de ungdomar som senare insjuknade och fick diagnos schizofreni.

Observerade hjärnförändringar och kognitiv dysfunktion är således inte en följd av behandling eller symtom.

För barndomsschizofreni finns intressanta resultat som visar att den omformning som sker av vår hjärna från barnsben till vuxen ålder innebär förändring av bl a den gråa kortikala substansens utbredning. Hos barn med diagnosen schizofreni sker omformningen annorlunda än hos kontrollbarn, en process som fortsätter ända upp till 20-årsåldern [6].

## Skuldbeläggning kan avskrivas

Ärftlighet för schizofreni är den viktigaste riskfaktorn för att utveckla sjukdom. Från tvillingstudier har man beräknat ett index på 80 procent för ärftlighet och på 20 procent för externa omgivningsfaktorer, dvs faktorer utanför familjen.

Det har varit en befrielse för närstående att skuldbeläggningen av anhöriga, genom anklagelser om bristande uppfostringsmetoder och teorier om hur vårdnadshavarens anknytning till sitt barn skulle förklara att barnet senare i livet utvecklar schizofreni, kan avskrivas.

Idag är det välbelagt att ett stort antal riskfaktorer kan leda till schizofrenidiagnos i vuxen ålder. Det gäller händelser pre- och perinatalt som har att göra med fostrets tillväxt under graviditeten och problem i samband med förlossningen – syrebrist och liknande. Vidare är infektioner under graviditet och spädbarnsår också av stor vikt med ökad risk för sjukdom. Det förefaller allmänt som att tiden under graviditet och de närmaste åren efter födelsen är kritiska för vad som händer senare i våra liv för utveckling av olika typer av sjukdomar, inte minst schizofreni.

Från olika studier vet vi att social utsatthet och tidiga trauman leder till ökad sårbarhet för att utveckla psykisk sjukdom. Patienter som senare i livet får dia-

gnosen schizofreni är inte annorlunda. Detta har särskilt synliggjorts hos första och andra generationens invandrare, där stigmatiseringen är en särskild stress som kan vara en viktig förklaring till den ökade förekomsten av psykos hos dessa grupper.

## Kropp och psyke är ett

Under de första levnadsåren påbörjas utformningen av hjärnans nätverk – en process som fortlöper ända till 20-årsåldern. Vi vet från utvecklingen av synkortex att denna påverkas av yttre synstimuli och att en avvikande stimulering under de första åren kan leda till permanenta förändringar av den neuronala organisationen i synkortex.

Det är rimligt att anta att liknande förhållanden gäller för andra basala funktioner under den tidiga neurobiologiska utvecklingen som har att göra med vår kognitiva förmåga, mekanismer för stress, social interaktion och det psykiska upplevelandet.

Kunskap om genetikens betydelse och riskfaktorer i den tidiga utvecklingen har lett till hypotesen om en neuroutvecklingsstörning som bakgrund till senare utveckling av schizofreni. Ytterligare stöd för hypotesen kommer från studier som visar att barn med avvikelser i motorisk funktion, språkutveckling och social interaktion i högre utsträckning än barn utan dessa svårigheter får diagnosen schizofreni senare i livet.

Hjärnforskningen avseende schizofreni har väl dokumenterat avvikelser både för grå och vit substans. Dessa avvikelser påverkar hjärnans funktion, som är förknippad med våra högre psykiska funktioner inklusive limbiska kortikala funktioner.

Dessa förhållanden påverkar självklart individens psyke, vilket motiverar psykologisk hjälp. Kognitiv beteendeterapi och psykopedagogisk intervention lär patienterna att kompensera för de svagheter de har i sina system för perception, inlärning, förståelse, emotionell funktion, tolkning av omgivningen och drivkraft.

En förutsättning för framgång med psykosociala interventioner är samtidig behandling med antipsykotiska läkemedel, som utgör en plattform i behandlingen av patienter med schizofreni. De andra insatserna ger ytterligare förbättringar av patientens hälsa och förmåga till återhämtning. Det finns ingen anledning att, som Helge Malmgren skriver mot slutet, på något sätt återvända till tudelningen

av psyke och kropp. Låt oss aldrig agera som om vi inte förstår att kropp och psyke utgör ett sammanhang och inte kan delas itu.

## Stora utmaningar för forskningen

Andelen patienter som blir fullt återhämtade är mindre än 20 procent. Detta innebär ett lidande för många patienter och deras närstående och stora samhällskostnader.

Schizofreniforskningen står inför stora utmaningar för att bättre förstå sjukdomens biomedicinska natur och psykosociala konsekvenser. Detta är grunden för att kunna utveckla behandlingen. För detta mål är translationsforskning av största vikt. Hur kan genetiska uttryck förstås funktionellt, inte bara i bildandet av proteiner utan också för våra beteenden? Hur påverkas hjärnutvecklingen, beteendet och våra psykologiska funktioner av riskfaktorer och deras interaktioner, såväl sinsemellan som med gener? Är epigenetiska mekanismer av betydelse för att förstå hur en riskfaktor senare i livet kan leda till schizofreni?

Om vi förstår dessa och andra mekanismer kan vi finna nya vägar i behandlingen av patienter med schizofreni.

För att nå dessa mål har en grupp forskare inom schizofreniområdet, representerande 28 forskargrupper med basalt och klinisk forskningskompetens, bildat ett nätverk. Gruppen har utarbetat ett forskningsprogram för ändamålet. I enlighet med förslag från Nationell psykiatrisamordning krävs en riktad insats för att utveckla forskningen inom psykosområdet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Linden DEJ. How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry*. 2006;22:528-38.
- Flyckt LK. Schizophrenia as a systemic disorder – studies of peripheral and central biological functions [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 2001.
- Bjerkenstedt L, Farde L, Terenius L, Edman G, Venizelos N, Wiesel FA. Support for limited brain availability of tyrosine in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9:247-55.
- Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1994;13:195-207.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005;10(5):434-49.