

# Nya rön om schizofreni kan ge ny diagnostik och behandling

Tack vare ett intensivt internationellt samarbete kan frågetecknen kring schizofreni börja rätas ut. Dagens heta hypoteser kretsar kring bland annat det hundratal genvarianter som kan kopplas till sjukdomen samt immunsystemets roll.

**MARTIN SCHALLING**, professor, Centrum för molekylär medicin, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för molekylär medicin; ordförande, Psykiatrifonden

[martin.schalling@ki.se](mailto:martin.schalling@ki.se)

**GÖRAN ENGBERG**, professor, institutionen för fysiologi och farmakologi; båda Karolinska institutet, Stockholm

**OLE A ANDREASSEN**, professor, institutet för klinisk medicin, Oslo universitet, Norge

**SOPHIE ERHARDT**, docent, institutionen för fysiologi och farma-

kologi, Karolinska institutet, Stockholm

**JANET CUNNINGHAM**, med dr, institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet

**INGRID AGARTZ**, professor, institutet för klinisk medicin, Oslo universitet, Norge

**PREDRAG PETROVIC**, docent

**SIMON CERVENKA**, med dr  
**HELENA FATOUROS-BERGMAN**, fil dr; de tre sistnämnda institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

Forskning om schizofreni har under de senaste åren tagit anmärkningsvärda kliv framåt. Även om vi ännu inte sett nya läkemedel baserade på de senaste årens genombrott, finns anledning till optimism.

En drivande kraft har varit »Psychiatric GWAS Consortium« med deltagande forskare från många länder [1]. Bakgrunden till detta konsortium var insikten att ärftligheten är så komplex att vi måste analysera DNA från tiotusentals patienter för att komma åt vilka gener som bidrar till schizofreni, och över 100 genvarianter har som resultat identifierats. Genetiska varianter kan nu kopplas till fenotyper som uppvisar olika läkemedelssvar, immunreaktivitet, hjärnmorfologi och kognition.

Den starkaste signalen från dessa genetiska studier ligger i HLA-regionen (humant leukocytantigen) [2]. Immunsystemets roll har tydliggjorts både med dessa genetiska studier och med studier av inflammation och autoimmuna processer. Schizofreni som debuterar i samband med stress och infektioner skulle kunna avhjälpas av nya behandlingsstrategier mot inflammation. Dock krävs då att man riktar in sig på rätt inflammatorisk komponent och att man använder läkemedel som passerar blod-hjärnbarriären.

Hjärnabbildning med funktionella analyser kan i kombination med genetik ge en bild av schizofrenisjukdomens dysfunktion. Sammantaget ser vi ett antal öppningar mot bättre diagnostik, behandling och omhändertagande av personer med sjukdomen. Goda förhoppningar finns att biomarkörer kan avgränsa olika undergrupper och ge vägledning om individanpassad terapi.

Den ökande kunskapen om sjukdomen som forskningen ger kan vara det som bryter stigmatiseringen vid schizofreni på samma sätt som inom andra medicinska områden där ökad



Illustration: Alfred Pasieka/Science Photo Library/IBL

»... framtidens antipsykotika kanske står att finna bland nya biologiska läkemedel som tagits fram mot autoimmuna sjukdomar.«

kunskap och bättre behandlingsresultat minskat stigmatiseringen. Det finns således mycket goda skäl att satsa på forskning.

## Farmakologi

Upptäckten under 1950-talet att klorpromazin kunde motverka psykotiska symtom blev början på en lång epok med dopamin D2-receptorantagonister. Denna behandlingsprincip är än i dag lika aktuell och utgör fortfarande den gemensamma nämnaren för antipsykotiska preparat [3]. Även om introduktionen av andra generationens antipsykotika har medfört förbättringar, har utvecklingen av dessa läkemedel dock inte väsentligt förändrat prognosen [4]. Fortfarande ser vi biverkningar, låg följsamhet och avsaknad av terapeutisk effekt hos många patienter.

Även om det fortfarande sker utveckling av läkemedel base-

## SAMMANFATTAT

**Dramatiska framsteg** inom schizofreniforskningen har tillkommit genom stora internationella samarbeten.

**Mer än 100** genvarianter kan i dag kopplas till schizofreni.

**Dessa implicerar** att tex immunsystemet och calciumpsignaler samt glutamat- och dopamintransmission är involverade i schizofreni.

**Inflammatoriska och autoimmuna** processer blir allt viktigare och kan öppna dörren för nya terapier inom de närmaste åren.

**Moderna utbildningstekniker** kan koppla avvikelser till de nya genetiska fynden, vilket ökar kunskapen om mekanismer bakom schizofreni, tex kognitiv dysfunktion och inflammation i hjärnan.

**Fynden beräknas** leda till klinisk användning av biomarkörer inom 5–10 år.

**Den ökade** kunskapen kommer förhoppningsvis att minska den stigmatisering som både de sjuka och deras familjer drabbas av.

rad på det mest effektiva läkemedlet klozapin, är frågan om vi nått vägs ände vad gäller utveckling av andra generationens antipsykotika. Dessutom har flera stora läkemedelsföretag lagt ned sin forskning om antipsykotiska läkemedel.

Helt klart är att läkemedelsutvecklingen har hämmats av begränsade kunskaper om den patofysiologiska bakgrunden till sjukdomen. En rad studier visar ett samband mellan immunaktivering i hjärnan och psykotiska symtom; framtidens antipsykotika kanske står att finna bland nya biologiska läkemedel som tagits fram mot autoimmuna sjukdomar. Här har skett en utveckling med selektiva cytokinantagonister, men någon klinisk studie av dessa läkemedel på patienter med schizofreni är ännu inte rapporterad [5].

Ett liknande läkemedel, minocyklin, har rapporterats ge goda effekter mot patienternas negativa symtom som adjuvans. Detta läkemedel har visats sänka aktiviteten i mikroglia och astrocyter, sannolikt genom att blockera de signaleringsvägar som initierar frisättning av cytokiner [6].

En annan möjlig måltavla för framtidens antipsykotiska läkemedel är kynureninmetabolismen, som regleras av cytokiner [7]. Denna metabolism ger upphov till N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorantagonisten kynurensyra, som kan inducera psykotiska symtom. Det avgörande enzymet i syntesen av kynurensyra, kynurenin-aminotransferas II, är av intresse i detta avseende – blockad av detta enzym ger en sänkning av kynurensyra [8].

### Genetik

Schizofreni har hög heritabilitet, dvs sårbarhet som kan hänföras till genetiska faktorer. Tvillingstudier har visat en heritabilitet på mellan 60 och 80 procent, bl a i ett svenskt material [9]. Det har dock visat sig vanskligt att identifiera de genetiska faktorer som bidrar till heritabiliteten. Genetikforskningen har därför varit mycket kritiserad, men stora teknologiska framsteg vad gäller metoder för genotypning och ett nytt sätt att arbeta i mycket stora konsortier har inneburit genombrott.

En stor internationell studie påvisade 2008 ökad förekomst av några ovanliga genvarianter, »varianter i antal kopior« (segmentella DNA-förändringar), vid schizofreni. Det har inte varit möjligt att identifiera dessa varianter tidigare på grund av otillräckliga patientmaterial. Ytterligare ett samverkansprojekt publicerades i Nature Genetics 2011 där ett antal riskgener för schizofreni och bipolär sjukdom beskrevs [10].

Det kanske största genombrottet inom genetik vid schizofreni kom sommaren 2014. Norska, svenska och danska forskare var centrala deltagare i ett stort internationellt konsortium som fann över 100 vanliga genvarianter med ökad risk för schizofreni [11]. För att få statistisk styrka ingick 36 989 patienter och 113 075 friska kontroller, den största genetiska studien, som gjorts inom psykiatri. Studien visade att schizofreni har en polygen arkitektur, dvs att det finns en rad genvarianter som var för sig har liten effekt men tillsammans bidrar till ökad sjukdomsrisk. Till skillnad från de ovanliga kopiegenvarianterna har de vanliga genvarianterna mycket mindre effekt (ca 1,1–1,2 gånger ökad risk). Detta gör att de är vanskliga att hitta, men med ett stort antal personer och användning av sk helgenomundersökning (GWAS) kunde dessa varianter med små effekter identifieras.

Arbetet möjliggjordes genom att många forskare slöt sig

sammans i det internationella »Psychiatric GWAS Consortium« under ledning av professor Patrick Sullivan, nyligen rekryterad till Karolinska institutet i Stockholm. Konsortiet har nu utökat dessa genetiska multicenterstudier till att omfatta flertalet psykiska sjukdomar. Två jämförande studier har påvisat stor överlappning vad gäller genetiska riskvarianter mellan olika sjukdomar [9, 12]. Även läkemedelssvar studeras med denna typ av genetik [13].

Flera av genvarianterna är lokaliserade i gener som har biologiskt intressanta funktioner. Många av dem uttrycks i hjärnan och i nervceller, något som ökar chansen att utreda sjukdomsmekanismerna för schizofreni [14]. Dessutom har man funnit flera genvarianter som uttrycks i vävnader med viktiga roller i immunförsvaret, t ex HLA-regionen [2]. Detta ger stöd för att det finns en möjlig koppling mellan immunfaktorer och schizofreni [15]. Vidare har man kunnat bekräfta betydelsen av gener inblandade i dopaminerg funktion [16]. Andra genvarianter associerade till schizofreni påverkar jonkanaler för kalcium och glutamatreceptorer [17]. Resultaten måste följas upp med funktionella studier för att belysa patofysiologin vid schizofreni.

Dessa viktiga genombrott kommer att ge ny kunskap om sjukdomsmekanismerna och bidra till utveckling av nya läkemedel samt ge fingervisningar om hur befintliga läkemedel kan användas på ny indikation. Många av fynden ger ännu inte någon praktisk klinisk nytta, och de ovanliga varianterna (varianter i antal kopior) har så låg prevalens att det inte är praktiskt användbart att screena för dem. De vanliga varianterna bidrar också otillräckligt till klinisk nytta, eftersom de har liten effekt och även finns hos många friska. Det är dock önskvärt att bygga vidare på dessa viktiga fynd för framtida klinisk nytta med fokus på att använda genetisk kunskap för att individualisera behandlingen [18].

### Immunsystemet

De flesta av oss som haft en infektion vet att den påverkar vårt beteende. Vi blir trötta och initiativlösa och kan uppleva kognitiva problem, alltifrån försämrad uppmärksamhet till svårigheter att komma ihåg händelser i närtid. Orsaken anses vara en aktivering av det perifera immunsystemet som via cytokiner kommunicerar med hjärnan och inducerar ändamålsenliga beteenden [19]. Intresset för hjärnans cytokiner har ökat dramatiskt, och flera studier tyder på att dessa »immunsystemets signalmolekyler« kan medverka i patofysiologin bakom flertalet psykiska sjukdomar [20]. Upptäckterna inger hopp om att vi ska få bättre förståelse för sjukdomsmekanismerna och att nya läkemedel ska kunna utvecklas.

Utöver infektioner kan genetiska förändringar bidra till ökad produktion av cytokiner. Flera av de gener man funnit vid schizofreni har förmågan att öka aktiviteten i de signaleringsvägar som leder till att vissa cytokiner produceras i överskott. Många av de gener som är förändrade vid schizofreni uttrycks i vävnad som spelar en viktig roll för vårt immunsystem. I den stora GWAS-studien (se ovan) fann man också att flera gener som påverkade glutamaterg neurosignaler var förändrade hos patienterna [10].

Med molekyllär hjärnabbildningsteknik, positronemissionstomografi (PET), har man nyligen kunnat påvisa aktivering av mikroglia hos patienter med schizofreni [21, 22]. Dock är dessa fynd i viss mån ifrågasatta. Intressant är att mikroglia har den viktigaste rollen för immunförsvaret i det centrala nervsystemet. Andra studier visar att vissa cytokiner är förhöjda såväl centralt som perifert vid schizofreni [23]. Studier av ryggmärgsvätska visar att både cytokinen interleukin (IL)-1b och IL-6 är förhöjda hos patienter [24, 25]. Epidemiologiska studier visar att det finns ökad risk att drabbas av schizofreni om man har haft en hjärninfektion under småbarnsåren [26]. Detsamma gäller influensaepidemier, som ger ökad risk för de

»Den ökande kunskapen om sjukdomen som forskningen ger kan vara det som bryter stigmatiseringen vid schizofreni ...«

»Kynurensyra skulle därför kunna vara en länk mellan immunsystemet och förändrad aktivitet i hjärnans dopaminerga och glutamaterga system.«

barn som fötts under dessa perioder att i vuxen ålder drabbas av schizofreni [27].

Finns det då något samband mellan ett aktiverat immunförsvaret och de två dominerande hypoteserna för schizofreni, dvs dopaminhypotesen och glutamathypotesen? Med stor sannolikhet är det så. Som nämnts ovan har flera olika cytokiner, bl a IL-1b och IL-6, förmågan att aktivera syntesen av sk kynureniner. Studier har visat att en av dess metaboliter, kynurensyra, bildas i högre utsträckning i hjärnan hos patienter med schizofreni [28] och hos patienter med bipolär sjukdom med psykosymtom. Kynurensyra har förmågan att blockera NMDA-receptorer och har i experimentella studier visats leda till överaktivering av hjärnans subkortikala dopaminsystem och ge kognitiva besvär [7]. Kynurensyra skulle därför kunna vara en länk mellan immunsystemet och förändrad aktivitet i hjärnans dopaminerga och glutamaterga system.

Med hjälp av PET är det möjligt att in vivo mäta förekomst av proteiner i hjärnan. Metoden har använts för att bekräfta dopaminhypotesen vid schizofreni genom att visa på samband mellan blockad av dopaminreceptorer och behandlingseffekt [29]. Tidiga studier inom området ligger till grund för dagens riktlinjer om låg dosering. Vidare har ett flertal PET-studier påvisat förhöjd amfetaminutlöst dopaminfrisättning och ökad dopaminsynteskapacitet hos patienter med schizofreni [30]. Det sistnämnda har på senare tid visat sig kunna predicera både insjuknande i psykosjukdom och behandlingseffekt av antipsykotika. PET-forskningen har an-

vänts för studier av immunmarkörer såsom mikrogliaaktivering. Utvecklingen av mikro-PET-system för djurmodeller utgör även en unik möjlighet att underlätta kunskapsöverföringen mellan klinisk och preklinisk forskning.

**Autoimmunitet**

Tidigare trodde man att blod-hjärnbarriären hindrade passage av immunceller och antikroppar till hjärnan, men nu vet vi att barriärfunktionen kan rubbas och hjärnan utsätts för autoimmunt angrepp. Patienter med schizofreni och deras förstegradssläktingar har ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar [31]. Ett expanderande forskningsfält är paramaligna och andra sjukdomar associerade med autoantikroppar riktade mot neuronala strukturer [32]. Beroende på antikroppens molekylära mål får man olika symtombilder. En antikropp kan tex aktivera en receptor, blockera den för dess naturliga ligand(er) eller modifiera dess funktion [33].

Anti-N-metyl-D-aspartat-receptorencefalit (anti-NMDAR-encefalit) har blivit en modellsjukdom för antikroppsmedierade sjukdomar som angriper centrala nervsystemet [34, 35]. Anti-NMDAR-encefalit är i dag sannolikt underdiagnostiserad och kan förväxlas med schizofreni och bipolär sjukdom, eftersom vanföreställningar, hallucinationer och affektiva svängningar är vanliga symtom. I en retrospektiv analys av biobanksmaterial från 121 patienter med schizofrenidiagnos fick 2 patienter sin diagnos reviderad till anti-NMDAR-encefalit [36]. Oftast förekommer även neurologiska symtom i form av epileptiska anfall samt katatona symtom med avvikande motorik, mutism och autonom instabilitet. Diagnostiken baseras på en kombination av karakteristiska symtom tillsammans med förekomst av patologiska antikroppar i ryggmärgsvätska.

Evidensbaserade behandlingsriktlinjer saknas, men i observationsstudier svarade över 75 procent av patienter med verifierad anti-NMDAR-encefalit på behandling med anting-

**TABELL 1. Autoimmunitet mot följande strukturer i hjärnan är associerad med sjukdomar med psykiska och neurologiska symtom.**

Antigener	Kön	Symtom	Associerade tillstånd
<i>Extracellulära antigener som ibland men inte alltid är paramaligna</i>			
NMDAR	80 % kvinnor	Personlighetsförändringar, psykos, katatoni, epileptiska anfall, dyskinesi, mutism	Teratom, Mycoplasma pneumoniae-infektion, Guillain-Barrés syndrom
LGI1	65 % män	Amnesi, epileptiska anfall, psykos, hyponatremi	Neuroektodermal tumör, tymom
Caspr2	85 % män	Morvans syndrom <sup>1</sup> , neuromyotoni	Tymom
AMPA	90 % kvinnor	Ataxi, nystagmus, amnesi, epileptiska anfall, personlighetsförändringar, konfabulation, psykos	Småcellig lungcancer, tymom, bröstcancer
GABA <sub>B</sub> R	50 % kvinnor	Epileptiska anfall, konfusion, psykos, insomni, agitation	Småcellig lungcancer
GlyR	72 % män	Progredierande encefalomyelit med rigiditet och myokloni, kognitiv påverkan och styvhet	Hodgkins lymfom, stoff person-syndrom
DPPX	50 % män	Agitation, myokloni, tremor, epileptiska anfall, diarré	
D2R, D1R, lyso-GM1	55 % män	Dystoni, korea, motoriska tics, agitation, depression, psykos, tvång, ångest	Poststreptokockinfektion, Sydenhams korea, Tourettes syndrom
Gangliosid	Okänt	Migrän, epileptiska anfall, depression, psykos, stroke	Systemisk lupus erythematosus
Rib-P	Okänt	Psykos, depression	Systemisk lupus erythematosus
GAD	Okänt	Epileptiska anfall, kognitiv påverkan, personlighetsförändringar	Småcellig lungcancer, tymom, bröstcancer, stoff person-syndrom
<i>Intracellulära antigener som alltid är paramaligna</i>			
mGluR5	Okänt	Ophelias syndrom <sup>2</sup> , psykiatriska och kognitiva symtom	Hodgkins lymfom, småcellig lungcancer
Hu	Okänt	Epileptiska anfall, kognitiv påverkan, depression	Småcellig lungcancer, icke-småcellig lungcancer
CV2	Okänt	Epileptiska anfall, kognitiv påverkan, depression	Småcellig lungcancer, tymom

<sup>1</sup>Morvans syndrom karakteriseras av myokloni, insomni och hallucinatoriskt beteende.

<sup>2</sup>Ophelias syndrom karakteriseras av depression och hallucinatoriskt beteende.

## »Magnetresonans (MR)-avbildning är en teknik som bidragit till framsteg i schizofreni- och kognitionsforskning.«

en operation av tumör (i de fall en sådan orsakade autoimmuniteten) eller aktiv immunterapi med steroider, intravenöst immunglobulin (IVIg) eller plasmaferes och rituximab eller cyklofosamid [37].

Under de senaste åren har autoimmunitet mot strukturer i hjärnan associerade med psykiska och neurologiska symtom identifierats (Tabell I), och det finns skäl att tro att det finns ytterligare upptäckta liknande samband. Dagens forskning syftar på att karakterisera dessa sjukdomar, förbättra och standardisera diagnostik, utveckla modeller för att förstå sjukdomsmekanismer och optimera behandlingen.

### Hjärnavbildning

Magnetresonans (MR)-avbildning är en teknik som bidragit till framsteg i schizofreni- och kognitionsforskning. MR kombinerar avbildning med in vivo-kvantifiering av biokemiska vävnadskaraktäristika och flödesdynamik och medger strukturella och funktionella hjärnstudier på hög detaljnivå. Fynden överlappar gentemot variationen hos friska. En MR-undersökning är därför inte tillräcklig för att ställa diagnos i det enskilda fallet; de relativt diskreta förändringarna kräver att man jämför mellan grupper av personer.

Hjärnvolumen vid schizofreni är på gruppnivå något mindre, och de tydligaste strukturella förändringarna är måttligt ökad volym av hjärnventriklarna, minskad hippocampusvolym och frontotemporal förtunning av hjärnbarken [38]. Hippocampus indelas i anatomiska komponenter, och reduktioner i dessa komponenter liksom i flera subkortikala hjärnstrukturer ses vid schizofreni och i något mindre grad vid bipolär sjukdom [39]. Temporalloberna är mindre, särskilt bakre delen av superiora temporala gyrys med auditiva kortex och Wernickes språkområde. Genom studier med funktionell MR-avbildning (fMRI) påvisas hyperaktivering i temporala neuronala nätverk under hallucinos [40]. De basala gangliernas volym kan öka vid behandling med antipsykosläkemedel [41]. Flera studier stödjer att minskningen av grå hjärnsubstans över lång tid (12 år) kan tillskrivas effekter av omgivningsfaktorer, t ex exponering för neuroleptika [42].

Redan i början av 1900-talet introducerades uppfattningen att de psykotiska sjukdomarna härrör från förändrade förbindelser mellan olika hjärnområden [43]. fMRI visar avvikelser i exekutiv funktion, verbalt minne, perception och affektreglering, men anmärkningsvärt få resultat sammanlänkar strukturella och funktionella förändringar. Genom vilofMRI observeras störningar mellan olika funktionella nätverk i hjärnan och även specifikt under rösthallucinos [44]. Med diffusionstensoravbildning påvisas förändringar i fiberbanor som förbinder prefrontal- och temporallöber men även corpus callosum, cingulum och frontalloben [45]. Diffusions-tensoravbildning är känslig för myelinisering och kan följas över olika åldrar. Hypoteser om tidiga störningar i hjärnutvecklingen stöds av avvikelser i hjärnbarkens veckning, vilken till stor del är färdig under den senare fostertiden [46]. Ett intensivt forskningsfält är att finna hjärnmarkörer som predicerar schizofreniutveckling hos en riskindivid, men detta saknar ännu klinisk tillämpning.

Glutamaterga avvikelser har påvisats med MR-spektroskopi och kan korreleras till funktion [47]. En särskild tillämpning av fMRI-tekniken som under det senaste decenniet gjort stora landvinningar är kognitiv neurovetenskap – en forskningsgren som kombinerar kognitionspsykologi och funktionell

hjärnavbildning. Forskningen kartlägger vilka mekanismer som skapar psykotiska symtom baserat på kunskap om hjärnans informationsbearbetning. En av hjärnans främsta uppgifter är att jämföra inkommande signaler med tidigare kunskap och förväntan som finns lagrad i hjärnan. Hjärnans förväntan har stor betydelse för hur vi uppfattar omvärlden. Om de inkommande signalerna inte stämmer med hjärnans förväntan om världen måste den uppdateras. Denna balans har visat sig vara rubbad i den psykotiska hjärnan, och det pågår forskning som har potential att förklara utvecklingen av vanföreställningar på informationsprocessnivå [48].

Med tanke på den höga ärftligheten vid schizofreni pågår forskning om sambanden mellan hjärnans struktur/funktion och genvariation [49]. Det finns viss evidens för genetiska samband mellan hjärnfunktion och hippocampusvolym vid schizofreni [50].

I dag används ännu inte hjärnavbildning i schizofrenidiagnostik men däremot för att utesluta hjärnsjukdom av annan art. I framtiden är det dock sannolikt att användandet av multimodala analysmetoder, där man fusionerar information från olika MR-metoder med PET eller EEG, skulle kunna vara en del av både diagnostik och prediktion av utfall och behandling.

### Kognitionsforskning

Flera metaanalyser visar lägre kognitiv nivå hos patienter med schizofreni än hos friska kontroller. Nyligen publicerades den första metaanalysen på neuroleptikanaiva patienter, vilken påvisar störst nedsättning i de kognitiva domänerna verbalt minne, processhastighet och arbetsminne [51]. Kognitiva nedsättningar har även konstaterats hos individer med förhöjd risk för psykos och hos anhöriga till patienter med schizofreni [52]. Detta tyder på att kognitiva nedsättningar skulle kunna utgöra en endofenotyp för schizofreni, och förhoppningen är att kunna koppla dem till biomarkörer inom genetik, inflammation, autoimmunitet, MR-fynd och neurotransmission. När väl psykosens debuterar verkar de kognitiva nedsättningarna vara relativt stabila, men det är fortfarande oklart om de funnits där sedan barndomen eller om det föreligger en försämring i samband med psykosdebuten [53].

I dag fokuseras läkemedelsutvecklingen till kognitionsförbättrande egenskaper, eftersom försämrad kognitiv förmåga tydligt kopplats till försämrat funktionellt utfall. Som ett led i detta tillskapades MATRICS (Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia), som är det enda godkända testbatteriet för att utvärdera kognition i samband med läkemedelsprövningar. Det inbegriper sju kognitiva domäner: processhastighet, verbalt minne, visuellt minne, arbetsminne, uppmärksamhet, exekutiv förmåga och social kognition. Man har standardiserat utfallsmåttet för att kunna erhålla jämförbara data [54].

Djurstudier har visat ett samband mellan förhöjda inflammationsmarkörer och kognitiv dysfunktion. Man har kunnat visa att förhöjda nivåer av kynurensyra hos råttor har samband med sämre spatialt arbetsminne [55]. Det pågår forskning på patienter för att undersöka kopplingen mellan inflammationsmarkörer och kognition. Man har bl a kunnat påvisa att patienter med bipolär sjukdom med psykotiska inslag och förhöjda halter av kynurensyra uppvisar sämre exekutiv förmåga [56]. Om man kan påvisa ett samband mellan inflammatoriska processer i hjärnan och kognition, skulle helt nya behandlingsmöjligheter med antiinflammatoriska substanser kunna användas i syfte att bevara och förbättra patienternas kognition. Minocyklin utgör ett sådant exempel [6].

### Stora prospektiva studier behövs

De mycket stora datamängderna från genetik behöver kopplas bättre till immunologi, farmakologi, avbildningstekniker och

kognition med hjälp av avancerad bioinformatik. Epigenetiska studier är nödvändiga, men svåra, eftersom de kräver tillgång till hjärnvävnad. Det innebär att hjärnbanker behöver utvecklas.

Vidare behövs stora prospektiva studier som påbörjas redan vid sjukdomsdebut så att vi får en klar bild av progression och bättre kan förstå effekten av läkemedel över längre tid, gärna kombinerade med integrerade data från olika avbildningstekniker.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

#### ■ SUMMARY

Remarkable progress has been made in the understanding of schizophrenia in the past few years. A driving force has been genome wide association studies that have now led to the identification of over 100 vulnerability loci, implicating functions in the immune system, calcium signaling as well as dopamine and glutamate transmission. In coupling the genetic information to functional data sets from imaging and cognitive studies there is a promise of developing radically improved understanding of schizophrenia, and in some cases new therapies based on immune modulation. As we develop more knowledge and better therapies there will likely be a reduction in stigmatization that is a very real problem for those affected and their families.

## REFERENSER

- Sullivan PF. The psychiatric GWAS consortium: big science comes to psychiatry. *Neuron*. 2010;68:182-6.
- Wright P, Nimgaonkar VL, Donaldson PT, et al. Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophr Res*. 2001;47:1-12.
- Nord M, Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17:97-103.
- Leucht S, Corves C, Arbtner D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-41.
- Zalcman SS. Interleukin-2-induced increases in climbing behavior: inhibition by dopamine D-1 and D-2 receptor antagonists. *Brain Res*. 2002;944:157-64.
- Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):483-91.
- Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Kynurenine pathway in schizophrenia: pathophysiological and therapeutic aspects. *Curr Pharm Des*. 2011;17:130-6.
- Erhardt S, Olsson SK, Engberg G. Pharmacological manipulation of kynurenine acid: potential in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 2009;23:91-101.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009;373:234-9.
- Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. 2011;43:969-76.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511:421-7.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Lee SH, Ripke S, Neale BM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. 2013;45:984-94.
- Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010;167:763-72.
- Katsel P, Davis KL, Gorman JM, et al. Variations in differential gene expression patterns across multiple brain regions in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;77:241-52.
- Buonanno A, Kwon OB, Yan L, et al. Neuregulins and neuronal plasticity: possible relevance in schizophrenia. *Novartis Found Symp*. 2008;289:165-77; discussion 177-9, 193-5.
- Ambrósio AM, Kennedy JL, Macciardi F, et al. Nonparametric linkage analysis between schizophrenia and candidate genes of dopaminergic and serotonergic systems. *CNS Spectr*. 2004;9:302-8.
- Giusti-Rodríguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. *J Clin Invest*. 2013;123:4557-63.
- Xu Q, Wu X, Xiong Y, et al. Pharmacogenomics can improve antipsychotic treatment in schizophrenia. *Front Med*. 2013;7:180-90.
- Vollmer-Conna U, Fazou C, Cameron B, et al. Production of pro-inflammatory cytokines correlates with the symptoms of acute sickness behaviour in humans. *Psychol Med*. 2004;34:1289-97.
- Friedrich MJ. Research on psychiatric disorders targets inflammation. *JAMA*. 2014;312:474-6.
- Kenk M, Selvanathan T, Rao N, et al. Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: an in-vivo PET study with [<sup>18</sup>F]-FEPPA. *Schizophr Bull*. 2014;
- Doorduyn J, de Vries EF, Willemssen AT, et al. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*. 2009;50:1801-7.
- Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63:257-65.
- Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, et al. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247:228-33.
- Yang J, Si T, Ling Y, et al. Association study between interleukin-1beta gene (IL-1beta) and schizophrenia. *Life Sci*. 2003;72:3017-21.
- Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, et al. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 2012;139:161-8.
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:189-92.
- Linderholm KR, Skogh E, Olsson SK, et al. Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38:426-32.
- Farde L, Hall H, Ehrin E, et al. Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science*. 1986;231:258-61.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F]/[(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull*. 2013;39:33-42.
- Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, et al. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry*. 2014;171:218-26.
- Ezeoke A, Mellor A, Buckley P, et al. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;150:245-51.
- Jones AL, Mowry BJ, McLean DE, et al. Elevated levels of autoantibodies targeting the M1 muscarinic acetylcholine receptor and neurofilament medium in sera from subgroups of patients with schizophrenia. *J Neuroimmunol*. 2014;269:68-75.
- Deakin J, Lennox BR, Zandi MS. Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014;75:284-91.
- Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133:1655-67.
- Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:271-8.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabi-londo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:157-65.
- Rimol LM, Hartberg CB, Nesvag R, et al. Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68:41-50.
- Haukvik UK, Westlye LT, Mørch-Johnsen L, et al. In vivo hippocampal subfield volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2015;77(6):581-8.
- Kompus K, Westerhausen R, Hugdahl K. The »paradoxical« engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia*. 2011;49:3361-9.
- Zampieri E, Bellani M, Crespo-Facorro B, et al. Basal ganglia anatomy and schizophrenia: the role of antipsychotic treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2014;23:333-6.
- Fusar-Poli P, Smieskova R, Kemp-ton MJ, et al. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:1680-91.
- Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, et al. Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause »cognitive dysmetria« in schizophrenia. *Neuroreport*. 1998;9:1895-9.
- Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knochel V, et al. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;117:21-30.
- Shergill SS, Kanaan RA, Chitnis XA, et al. A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164:467-73.
- Kulynych JJ, Luevano LF, Jones DW, et al. Cortical abnormality in schizophrenia: an in vivo application of the gyrification index. *Biol Psychiatry*. 1997;41:995-9.
- Port JD, Agarwal N. MR spectroscopy in schizophrenia. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:1251-61.
- Krug A, Cabanis M, Pyka M, et al. Attenuated prefrontal activation during decision-making under uncertainty in schizophrenia: a multi-center fMRI study. *Schizophr Res*. 2014;152:176-83.
- Agartz I, Brown AA, Rimol LM, et al. Common sequence variants in the major histocompatibility complex region associate with cerebral ventricular size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;70:696-8.
- Stefanis N, Frangou S, Yakeley J, et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biol Psychiatry*. 1999;46:697-702.
- Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, et al. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;158:156-62.
- Bora E, Lin A, Wood SJ, et al. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:1-15.
- Pietrzak RH, Snyder PJ, Jackson CE, et al. Stability of cognitive impairment in chronic schizophrenia over brief and intermediate re-test intervals. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24:113-21.
- August SM, Kiwanuka JN, McMahon RP, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): clinical and cognitive correlates. *Schizophr Res*. 2012;134:76-82.
- Erhardt S, Schwieler L, Emanuelsen C, et al. Endogenous kynurenic acid disrupts prepulse inhibition. *Biol Psychiatry*. 2004;56:255-60.
- Olsson SK, Sellgren C, Engberg G, et al. Cerebrospinal fluid kynurenic acid is associated with manic and psychotic features in patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14:719-26.