

En prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet
Stephanie Bodd
Veileder: Martin Tesli

SCHIZOFRENI OG GENETIKK



UNIVERSITETET I OSLO
2013

INNHOOLD

| | |
|--|-----------|
| 1. ABSTRACT | 3 |
| 2. FORORD | 3 |
| 3. SCHIZOFRENI GENERELT | 3 |
| 3.1 EPIDEMIOLOGI | 3 |
| 3.2 KLINIKK | 3 |
| 3.3 FORLØP | 5 |
| 3.4 PATOFYSIOLOGI | 5 |
| 3.4.1 Nevronal utvikling-hypotesen | 5 |
| 3.4.2 Dopamin-hypotesen..... | 5 |
| 3.4.3 Glutamat-hypotesen..... | 6 |
| 3.5 BEHANDLING | 6 |
| 3.5.1 Medikamentell behandling | 6 |
| 3.5.2 Psykoterapi | 6 |
| 3.6. ETIOLOGI | 7 |
| 3.6.1 Miljøfaktorer | 7 |
| 3.6.3 Epidemiologiske studier | 7 |
| 4. FORMÅL | 8 |
| 5. SCHIZOFRENI OG GENETIKK | 9 |
| 5.1. KOBLINGSTUDIER | 9 |
| 5.2 ASSOSIASJONSTUDIER | 10 |
| 5.3 GWAS-STUDIER | 11 |
| 5.4 CNV-STUDIER | 12 |
| 6. DISKUSJON | 12 |
| KILDER | 15 |

1. ABSTRACT

Schizophrenia is a mental disorder which affects about 24 million people worldwide. It is caused by a complex interplay of genetic and environmental factors. It would be of value to find out which genes predispose to schizophrenia. For many years geneticists have attempted to figure out which genes are relevant, through linkage studies, association studies and genome wide association studies (GWAS). Several genes and loci have been identified to have a modest effect on schizophrenia, but no single gene or chromosomal locus has been proven to, on its own, be linked to schizophrenia. Through linkage studies, chromosomal regions have been found to possibly have consequences for the development of schizophrenia. Through candidate gene studies, some genes seem to be relevant in schizophrenia. Genome-wide association studies, among other findings, show genetic variation on MHC locus as a contributor to schizophrenia. A major problem has been the reproduction of positive results; typically one positive association study has been followed by negative analyses. A great challenge has been to clarify the reasons for this, and develop new study designs, also considering gene-gene and gene-environment interactions. In this paper I will present an overview of some of today's genetic challenges in research on schizophrenia.

2. FORORD

Det har innen medisinsk genetikker lenge blitt forsket på gener som synes å ha betydning for utvikling av schizofreni. En oppdatert sammenfatning av de genetiske aspektene ved schizofreni vil kunne utgjøre et supplement for klinikere i deres diagnostiske vurdering. Kunnskap om arvegang ved schizofreni vil hovedsakelig kunne hjelpe klinikerne med å oppta en god familieanamnese, noe som kan komme både pasienten selv og familien til nytte. Dette gjelder både med tanke på psykoedukative forhold og tidligere behandling. Fordi sykdommen synes å ha best prognose ved tidlig behandling, kan dette derfor tenkes å bidra til bedre resultater.

3. SCHIZOFRENI GENERELT

3.1 EPIDEMIOLOGI

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som rammer både kvinner og menn globalt. Årlig insidens av schizofreni er i snitt 15,2 per 100,000, basert på 55 studier i 33 land. Prevalensen har en median på 4,6 per 1000 personer. Til grunn for disse tallene er 188 studier fra 46 land (1). Vanligste debuttidspunkt er mellom 20 og 32 år. Sykdommen begynner senere i livet for kvinner enn for menn (2).

Det anslås at det i Norge brukes 4 milliarder kroner i året på schizofreni (1995) (3). Kostnaden overstiger alle utgiftene til kreftsykdommer og hjerte-kar sykdommer separat, og representerer en av de dyreste sykdommene i landet (4).

3.2 KLINIKK

Symptombildet er preget av negative og positive symptomer. De positive symptomene er symptomer folk flest ikke opplever, men som er tilstede hos mennesker som har schizofreni. Det kan være for eksempel vrangforestillinger, hallusinasjoner og tankeforstyrrelser. Negative

symptomer er mangel på normal emosjonell respons eller andre tankeprosesser. Det innebærer avflating av følelser, manglende kommunikasjon og sosial omgang, manglende evne til å oppleve glede, samt apati.

Tabell 1
ICD10 kriterier for schizofreni

Generelle kriterier:

- 1) Varighet i over én måned
- 2) Ingen omfattende depressive eller maniske symptomer tilstede, med mindre det er helt sikkert at de schizofrene symptomer inntraff først.
- 3) Ingen åpenbar hjernesykdom, påvirkning av stoff eller abstinensstilstander.

| |
|--|
| A) Generelle kriterier for schizofreni oppfylt |
| B) Minst ett meget klart symptom (eventuelt to eller flere hvis mindre tydelige) fra gruppe (a) til (d), eller symptomer fra minst to av gruppene (e) til (h). |
| (a) Tankeekko, tankepåføring eller tanketyveri, og tankekringkasting |
| (b) Vrangforestillinger når det gjelder persepsjon og kontroll, influens eller passivitetsbevissthet med klar referanse til bevegelser av kropp eller kroppsdel eller spesifikke tanker, handlinger eller følelser. |
| (c) Hallusinatoriske stemmer som løpende kommentarer eller diskuterer pasienten i tredje person, eller andre typer hallusinatoriske stemmer som kommer fra ulike deler av kroppen. |
| (d) Vedvarende vrangforestillinger av andre typer som er kulturelt upassende og fullstendig umulige, som religiøs eller politisk identitet, eller overmenneskelige krefter og egenskaper (for eksempel kunne styre været eller kommunisere med vesener fra en fremmed verden). |
| (e) Vedvarende hallusinasjoner av alle modaliteter, som enten er ledsaget av vage eller halvformulerte vrangforestillinger uten et klar affektivt innhold, vedvarende overvurdert ideer, eller som inntreffer daglig og vedvarer i uker eller måneder. |
| (f) Tankeavbrudd eller innskytelser som gir usammenhengende eller irrelevant tale, eller neologismer. |
| (g) Kataton atferd, som eksitasjon, posering, voksaktig fleksibilitet, negativisme, mutisme og stupor. |
| (h) Negative symptomer som markert apati, avbrutt tale og avflatede eller usammenhengende følelsemessige responser som vanligvis resulterer i sosial isolasjon og nedsatte sosiale evner, men som ikke skyldes depresjon eller behandling med nevroleptika. |
| (i) En betydelig og vedvarende kvalitetsendring av enkelte sider ved personlig atferd, tilkjennegitt som interesseløshet, formålsløshet, liten aktivitet, selvopptatthet og sosial tilbaketrekning. |
| C) Kriteriene (i) i oppstillingen ovenfor gjelder bare diagnoser på enkel schizofreni med minst ett års varighet. |

Det finnes flere undertyper av schizofreni. De vanligste variantene er paranoid, hebefren, kataton og simplex schizofreni i tillegg til flere andre mindre vanlige undergrupper av sykdommen (5).

3.3 FORLØP

Noen studier har vist at man hos barn kan finne tidlige tegn på schizofreni slik som problemer med “mentalisering”, noe som innebærer problemer med å forestille seg tankeverdenen til andre mennesker. Andre studier har pekt på at mange barn hadde helt fra de var småbarn hatt trekk som minnet om ADHD. Symptomene var bl.a. oppmerksomhetssvikt, sensorisk og motorisk umodenhet. Tilstedeværelse av disse trekkene tilsier imidlertid ikke med sikkerhet at barnet vil utvikle tilstanden (6).

Tilstanden kan deles opp i stadier. I premorbidfasen har pasienten per definisjon ikke symptomer. I prodromalfasen har pasienten uspesifikke symptomer. Så utvikler personer med schizofreni tydelige psykosesyntomer ved psykosestart og i psykosefasen. Ubehandlet psykose har median varighet fra et halvt til et år (3). Rundt én av fire har kun én enkelt sykdomsepisode, mens ytterligere 25% utvikler et kronisk, livslangt forløp. De gjenværende (halvparten) har et sykdomsforløp i mellom disse ytterpunktene. Prognosen er svært varierende. Noen har vedvarende plager (75%) og er uføre over lang tid. En akutt start eller tidlig debut er assosiert med en dårligere prognose enn sen debut eller gradvis start. I tillegg er sannsynligvis sen start av behandling etter sykdomsdebut assosiert med dårligere prognose enn tidlig start av behandling (7). Det er viktig å følge opp og kontrollere sykdomsforløpe, spesielt fordi pasienter som lider av schizofreni har økt risiko for selvmord i forhold til friske. Selvmord er den vanligste årsaken til for tidlig død for denne pasientgruppen. Selvmordene skjer spesielt ofte i starten av sykdomsforløpet, eller ved akutt forverring av eksisterende sykdom (8).

3.4 PATOFYSIOLOGI

Til tross for mange studier vet man fortsatt lite om de patofysiologiske mekanismene som ligger til grunn for schizofreni. Jeg vil under kort skissere tre hypoteser:

3.4.1 Nevronal utvikling-hypotesen

Denne hypotesen går ut på at nedsatt nevronal utvikling fra fosterlivet vil kunne føre til senere utvikling av schizofreni. Studier har vist at personer med schizofreni har redusert hjernevolum, spesielt i laterale og mediale frontallapper. (Rimol et al Biological psychiatry 2010). Man har radiologisk påvist forstørrede ventrikler i hjernen hos mennesker med schizofreni (9). Disse forandringene er imidlertid ikke veldig markerte og det er overlapp mellom kontrollene og pasienter med schizofreni. Dette gjør det vanskelig å trekke noen sikker konklusjon om betydningen av disse funnene og hvorvidt forandringene reelt er involvert i utviklingen av schizofreni.

Mikroskopisk har noen studier vist at det postmortem var endringer i nevronene i det corticale lag 2. Andre studier kunne imidlertid ikke påvise disse funnene. Noen studier har rapportert en endring i distribusjon av nevroner i prefrontal cortex. Slike histologiske funn har vært vanskelig å reproducere i andre studier. Det ovenstående illustrerer hvor vanskelig det er å forstå hvilke forandringer i hjernen som virkelig er relevante i forhold til schizofreni (10).

3.4.2 Dopamin-hypotesen

Schizofreni er blitt knyttet til overaktivitet av dopamin i hjernen. Denne teorien underbygges

ved at legemidler som blokkerer dopamin reseptoren D2 (dvs. antipsykotika) som regel reduserer intensiteten av de psykotiske symptomene. I tillegg kan medikamenter som gir en økning i dopamin aktivitet (som amfetamin og kokain) utløse schizofren psykose hos noen mennesker (11).

En hypotese har foreslått at man ved schizofreni kan ha for mye dopamin i subcorticale strukturer, men for lite dopamin prefrontalt. De fleste studiene peker i retning av at personer med schizofreni har økt "striatal" dopaminsyntese presynaptisk under en akutt psykose. Noen studier har også vist økt frigjøring og økt metning av D2 -reseptorene (10).

3.4.3 Glutamat-hypotesen

Denne teorien baserer seg på at årsaken til psykotiske symptomer er en dysfunksjonell glutamatreseptor. Denne hypotesen støttes ved at dissociative NMDA reseptor (glutamat reseptor) antagonistiser som ketamin, PCP (Phencyclidine) og dekstrometorfan /detrophan lettere induserer en psykotisk tilstand enn dopaminerge sentralstimulerende midler (11).

3.5 BEHANDLING

3.5.1 Medikamentell behandling

Hovedbehandlingen av schizofreni er medikamentell. Samtaleterapi brukes for det meste som et supplement til denne. Medikamentene som benyttes har kompliserte virkningsmekanismer, men hovedmekanismen innebærer som regel et forsøk på å blokkere dopaminreseptorer (12).

Førstegenerasjons antipsykotika

Førstegenerasjons antipsykotika er sterkt D₂-antagonistiske. De deles opp i to undertyper, høydose og lavdose. Lavdoseantipsykotika har en sterk antidopaminerg virkning og har derfor en tendens til å gi akutte ekstrapyramidale bivirkninger, men mindre sedasjon og vektøkning. Høydoseantipsykotika må ofte gis i større doser for å gi en antipsykotisk effekt. De kan også brukes i lave doser pga deres sedative effekt. De fleste midlene har antihistaminerg, antiadrenerg og antikolinerg virkning i tillegg til den D₂-antagonistiske effekten (13).

Andre generasjons antipsykotika

Disse er i tillegg potente 5-HT₂-antagonister, noe som sannsynligvis forklarer hvorfor de ofte gir mindre motoriske og psykiske bivirkninger. I tillegg ser det ut til at de også har en gunstigere virkning på den kognitive funksjonen (13).

Man kan forsøke å seponere medisiner etter noen år, men mange vil senere få tilbakefall og må derfor gjenoppta medikamentell behandling. Det viktigste metoden for å unngå tilbakefall synes å være er en langsom nedtrapping samt å unngå bråseponering av medikamenter (12).

3.5.2 Psykoterapi

Den medikamentelle behandlingen bør suppleres med samtaleterapi. Noen pasienter med schizofreni får godt utbytte av psykoterapi i tillegg til legemidler og blir betydelig bedre. Andre blir dårligere enn de var før de startet med terapi. Årsaken er muligens at samtaleterapi blir for krevende (14). Det er derfor viktig å tilrettelegge terapien for det enkelte individet.

3.6. ETIOLOGI

3.6.1 Miljøfaktorer

Urbanisering

Urbanisering ser ut til, i følge flere studier, å gi økt risiko for å utvikle psykose. En studie har inkludert 4,4 millioner kvinner og menn mellom 25 og 64 år i Sverige. Denne har vist at de som bodde i områder med høy befolkningstetthet hadde 68-77% høyere risiko for å utvikle psykose enn dem som bodde i mer befolkningsarme områder. Risikoen økte både for kvinner og menn (15).

Bruk av cannabis

En systematisk oversikt som inkluderte 35 studier fra 4804 kilder har funnet økt risiko for psykotiske tilstander hos mennesker som noen gang hadde brukt cannabis. Økende bruk av cannabis så også ut til å gi økende risiko for psykoser. Det ble konkludert fra studiene at det var nok bevis til å advare unge at bruk av cannabis vil kunne øke deres risiko for å utvikle psykotiske lidelser slik som schizofreni i senere alder (16). Siden cannabis medfører dopaminfrigjøring kan dette støtte dopamin hypotesen, som går ut på at schizofreni kan komme av økt dopamin aktivitet. Det kan imidlertid også tenkes at mennesker med en tendens til å utvikle psykoser også har en økt tendens til å bruke cannabis, og at man på det grunnlaget får den ovennevnte korrelasjonen.

Fars alder

Fars alder ser ut til å spille en rolle i utvikling av schizofreni. Både kohort studier og kase-kontroll studier har vist økende forekomst av schizofreni med fars alder.

En kase-kontroll studie viste at sannsynligheten for schizofreni hos barn som hadde en far på over 45 år var 2,8 ganger høyere enn de med far mellom 20-24 (17). En kohort studie i Sverige som har fulgt opp 754330 personer født i Sverige har funnet en ratio for hver 10 års økning i fars alder på 1,47 (95% konfidensintervall 1,23-1,76) for schizofreni. Assosiasjonen mellom paternell alder og sykdom var tilstede hos de uten noen familiehistorie av schizofreni (ratio på 1,60, 1,32 til 1.92), men ikke hos dem med familiehistorie (ratio 0,91, 0,44 til 1.89) (18).

Andre miljøfaktorer

Det er også holdepunkter for at barn som blir utsatt for traumer omkring fødselen har økt risiko for å utvikle lidelsen (6). I perioden før fødselen har enkelte studier vist blant annet at infeksjoner hos mor i starten av svangerskapet, samt perinatale komplikasjoner, representerer risikofaktorer, mens andre studier ikke har kunnet påvise slike sammenhenger.

Andre miljøfaktorer som migrasjon og etnisk opphav har vist å spille en rolle i utvikling av schizofreni i noen mindre studier (19).

3.6.2 Epidemiologiske studier

Det har blitt utført en rekke epidemiologiske studier for å se på arv som faktor ved schizofreni, herunder familiestudier, tvillingstudier og adopsjonsstudier.

Familiestudier

I en studie av hele den svenske befolkningen (ca. 9 millioner) fant man at førstegradsslektninger til en person med schizofreni har 9% økt risiko for å utvikle sykdommen. Helsøsken hadde større risiko enn halvøsken. Det ble også funnet at individer med slektninger med bipolar lidelse hadde signifikant økt risiko for å utvikle schizofreni (20). Det er altså holdepunkter for kryss- heritabilitet mellom disse to sykdommene. Familiestudier viser altså at schizofreni hoper seg opp i visse familier, men det er vanskelig å differensiere mellom miljø og genetik. Tvillings- og adopsjons studier hjelper til med å skille mellom disse to fenomenene.

Tvillingstudier

Denne typen studier sammenligner konkordansraten (samsykeligheten) hos eneggede versus toeggede tvillinger. Eneggede tvillinger har 100% like gener, mens toeggede har 50%, akkurat som søsken. Disse studiene har vist en konkordansrate på 10-15 % hos dizygote tvillinger, og 40-50% hos monozygote. Basert på disse studiene har man estimert arvelighet for schizofreni til å være omtrent 80% (1). Med heritabilitet menes den andelen av total fenotypisk variasjon som kan tilskrives genetisk variasjon. Det er imidlertid viktig å være klar over at heritabilitet varierer med variasjoner i miljøet, og således ikke er en konstant faktor.

Adopsjonsstudier

Siden mennesker som er i samme familie ofte har liknende oppvekst, omgivelser og levevilkår har man lenge antatt at dette var grunnen til at man ser familiær opphopning av sykdommen. Dessuten kan det tenkes at tvillingstudier overestimerer arvelighet, da disse forutsetter at monozygote tvillinger ikke blir behandlet mer likt enn dizygote. For å utelukke denne biasen er det blitt gjort studier på bortadopterte barn som har foreldre med schizofreni som var blitt adoptert av foreldre uten lidelsen, samt barn der de biologiske foreldrene ikke har schizofreni, men adoptivforeldrene har sykdommen. En studie konkluderte med at risikoen for å utvikle schizofreni var større når de biologiske foreldrene hadde sykdommen, mens slik økt risiko ikke ble påvist når en av adoptivforeldrene hadde schizofreni. Dette har gjort at man konkluderte med at schizofreni er en arvelig sykdom og gener spiller en avgjørende rolle for å utvikle den (1).

Et annet interessant funn relatert til adopsjonsstudier, er at det er blitt observert at det nesten utelukkende var bortadopterte barn som vokste opp i disharmoniske hjem som fikk schizofreni. De som vokste opp med i hjem med forholdsvis god trivsel, viste lite overvekt av psykiske problemer.

Man kan derfor muligens ut fra disse studiene slutte at noen mennesker har større genetisk sårbarhet for å utvikle schizofreni enn andre, men at også miljøpåvirkning spiller en rolle i utvikling av sykdommen. (6). Få interaksjonsstudier mellom gener og miljø ved schizofreni finnes i dag, men det eksisterer hypoteser basert på epidemiologiske og eksperimentelle nevrobiologiske funn, som i fremtiden nok vil undersøkes nærmere (21).

4. FORMÅL

Denne litteraturstudien tar sikte på å gi en oversikt av de genetiske aspektene ved schizofreni. Hovedfokus vil være molekylærgenetiske studier fra den senere tid, og særlig kasus-kontroll assosiasjonsstudier som undersøker SNP-er (single nucleotide polymorphisms) og CNV-er

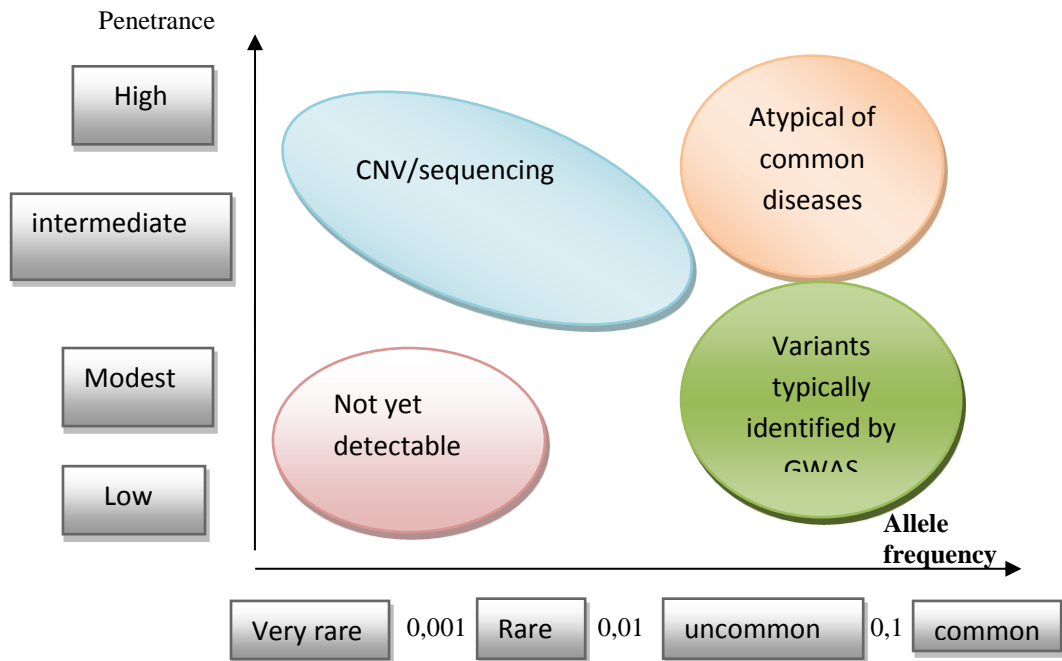
(copy number variations) hos pasienter med schizofreni versus friske kontrollpersoner.

5. SCHIZOFRENI OG GENETIKK

Det humane genom består av omtrent 22000 proteinkodende gener, og den interindividuelle variasjonen er anslått til å være bare 0,2 %. Av denne variasjonen er det beregnet at ca 0,12 % er strukturelle varianter, mens ca 0,08 % representerer enkelt-base varianter (22). En SNP (single nucleotide polymorfisme) er en DNA sekvensvariasjon og defineres som en enkelt-base polymorfisme som forekommer hos minst 1% av befolkningen. En CNV (copy number variation) er en strukturell variasjon og kan føre til at en celle har et unormalt antall kopier i deler av DNA. Det er relativt store deler av genomet som enten har blitt deletert eller duplisert på noen kromosomer. I motsetning til SNP representerer en CNV variasjon i mange nukleotider.

Både SNP-er og CNV-er kan spille en rolle for et individs risiko for å utvikle diverse sykdommer.

Figur 1



Figuren som er basert på den fra Michael J.Owen et al (23) over viser hvilke genetiske studier som kan identifisere alleler avhengig av deres penetrans og frekvens.

5.1. KOBLINGSTUDIER

Koblingsstudier brukes for å finne ut i hvilken grad ett eller flere bestemte områder av arvestoffet arves sammen med en bestemt sykdom i familier. Slike studier benyttes for å

identifisere regioner i genomet hvor genetiske determinanter for en sykdom er lokalisert. Undersøkelsene gjøres ofte i flere generasjoner i en familie, men av og til kan man begrense seg til mindre familier, og for eksempel studere søskenpar som er affiserte av samme sykdom. For å lokalisere loci benyttes områder på kromosomer der det er variasjon i populasjonen, såkalte genetiske markører. Målet er å undersøke om personer med samme sykdom har samme genetiske markør, fordi man antar at sykdomsgener da må være lokalisert i nærheten av disse markørene. Man vil ofte foreta en fullgenomscreening, dvs av hele genomet, ved å bruke forskjellige markører spredt på genomet. For denne typen studier trenger man må man forståelse for hvordan sykdommen nedarves, og det er som ovenfor diskutert ikke tilfellet ved schizofreni. Imidlertid er finnes noen nyere arvegangsuavhengige koblingsstudier, ellers kan man også estimere arvegangen, men funnene blir da mer usikre.

Flere koblingsstudier og metaanalyser antyder at bestemte kromosomregioner er forbundet med schizofreni. Noen av studiene har fremhevet regionene 8p21-22 og 22q11-12 som aktuelle i sammenheng med schizofreni (1). Lewis og medarbeidere har også funnet andre kromosomregioner (inntil 19), som de mener kan spille en viktig rolle ved schizofreni (1).

Andre har konkludert med at man ved å benytte koblingsstudier ikke har kunnet påvise noe genetiske område som sikkert og permanent kunne observeres i forskjellige studier (24). Det overnevnte demonstrerer den inkonsistens som synes å gjelde genetiske studier av schizofreni, noe som igjen kan bety falske positive resultater.

5.2 ASSOSIASJONSTUDIER

Disse brukes til å bestemme om en genetisk variant er assosiert med sykdom. Dersom det finnes en reell sammenheng vil alleler, genotyper eller haplotyper bli funnet oftere hos personer med en bestemt tilstand, enn forventet ved tilfeldighet. Man ønsker ved slike studier å kunne påvise om det eksisterer noen genetiske varianter som er assosiert med tilstanden. Man bestemmer i forveien hvilke markører man skal se på, og ser deretter om en variant påvises signifikant oftere hos personer med den aktuelle sykdommen sammenliknet med kontrollindividene. Den vanligste formen for undersøkelse i slike tilfeller er kasus-kontroll studier. Her sammenligner man en gruppe uten sykdom og med en gruppe som har fått diagnostisert sykdommen (schizofreni i dette tilfellet), og ser på om bestemte variasjoner i DNA er overrepresentert blant de syke.

Man kan undersøke gener utvalgt på forhånd ut fra en hypotese (kandidatgenstudier) eller ved å studere hele genomet (genome-wide assosiasjonsstudier (genome wide association studies (GWAS studier er helgenomstudier)). De variantene som er blitt undersøkt i GWAS studier er SNPer og CNVer.

Både enkelt-SNP og GWAS studier er interessante i forhold til å kunne identifisere en mulig molekylærgenetisk bakgrunn for en sykdom. Detaljer om GWAS studier kommer senere. Ved hjelp av forskjellige teknikker kan man undersøke SNPer. Disse fungerer som markører for en gruppe av DNA variasjoner. Hvis man identifiserer en SNP oftere hos dem med sykdom kan det tyde på en sammenheng mellom den aktuelle SNP og sykdommen.

Kandidatgenstudier

Disse studiene er hypotesedrevne, og genene man undersøker er valgt ut på bakgrunn av

kunnskap om fysiologiske forandringer ved lidelsen, farmakologiske studier og dyremodeller (25).

SNP-er identifisert gjennom kandidatgenstudier:

Man har i mange studier valgt ut gener som koder for proteiner som bidrar til dopaminerg og serotonin neurotransmisjon. Genene er blitt valgt ut basert på kunnskap om antipsykotika, den nevronale utviklingshypotesen og dopaminhypotesen. Assosiasjonsstudier har vist at følgende gener kan være assosiert med schizofreni: NRG1, DNTP1, DRD1-4, DISC1, COMT, GRM3. Disse genene er relaterte til dopamin, glutamat eller celleproliferasjon, differensiering og nevronal vekst. Det har imidlertid ikke vært tilfredsstillende konsistens mellom de forskjellige studiene (23). Hypotesedrevne forsøk har ikke ført til en endelig forståelse (24).

5.3 GWAS-STUDIER

Her analyseres nesten alle kjente gener i genomet for å se på variasjon fra person til person. Man tester ofte fra hundre til tusener av mennesker og opptil 1 million SNP-er kan analyseres med en slik metode. GWAS er i utgangspunktet en hypotesefri metode, i motsetning til kandidatgenstudier. Det muliggjør oppdagelsen av nye genetiske varianter, og GWAS-studier kan derfor også sies å være hypotesegenererende for videre utforskning av nye gener og patofysiologiske mekanismer. De viktigste GWAS studiene inkluderer også mange flere individer enn tidligere studier og har derfor mye høyere statistisk power.

SNP-er identifisert gjennom GWAS-studier:

Disse studiene har vist seg å være veldig viktige når det gjelder schizofreni og spesielt to studier forklares litt mer i detalj under. Det har vært funnet gjennom flere studier at variasjon i *MHC* locus på kromosom 6, eller genetiske variasjoner nær *MIR137* er assosierte med schizofreni (26, 24). I en studie har man scannet genomet til 2663 personer med schizofreni og 13498 kontroller fra åtte europeiske land. Totalt ble 314868 SNPer inkludert i assosiasjonsanalysen. I denne studien fant man også at flere markører i *MHC* regionen viste signifikans og muligens ga økt risiko for sykdommen. *MHC* har immunologiske funksjoner og det at *MHC* ser ut til å spille en rolle i schizofreni, kan tyde på at schizofreni også kan være immunologisk betinget (27). Relevante steder på *MHC* locus var like i nærheten av *NGRN* og *TCF4*. Assosiasjon til *NGRN* og *TCF4* peker i retning av forstyrrelse av hjerneutvikling og hukommelse (27). Mer spesifikt er *NGRN* assosiert med aksonal vekst og *TCF4* er en immunoglobulin transkripsjonsfaktor. Den nevronale utviklingshypotesen, som er forklart tidligere, kan støttes av disse funnene, hvilket underbygger dem videre.

En annen stor undersøkelse med tanke på GWAS og schizofreni, er den såkalte PGC-studien (28). Her undersøkte man 21856 individer av europeisk opprinnelse i første omgang. I andre omgang undersøkte man 29839 individer uavhengige av opprinnelse for å se om funnene kunne gjentas og var konsistente. Man fant at områder på *MIR 137* ser ut til å spille en rolle ved schizofreni. Man fant i denne studien at syv loci hadde signifikant assosiasjon med sykdommen. Fem loci som viste statistisk signifikans var i *MIR137* området. *MIR137* bidrar til å regulere dendrittisk utvikling og modning av neuroner.

De andre loci som ser ut til å kunne spille en viktig rolle basert på denne studien, er *ZNF804A* (29). *ITIH3-ITIH4*, *CACNA1C* og *ANK3* som også synes å være assosiert med bipolar lidelse (28). Det er altså flere SNPer som er felles for de to sykdommene. Man har ved hjelp av

GWAS sett assosiasjoner som gjentas og er statistisk signifikante i flere studier.

5.4 CNV-STUDIER

Man har gjennom kasus-kontroll studier avdekket mulige strukturelle kromosom abnormaliteter ved schizofreni. Ualminnelige CNVer har vist seg å kunne være en mulig årsak. (30) Det er faktisk slik at flere tilstander, inkludert schizofreni, synes å ha multiple CNVer gjennom hele genomet, slik som bl.a. autisme og bipolar sykdom. (26) Delesjonene som har virket spesielt interessante er 1q21.1 og at15q13.2. Spesielt 1q21.1 har vist seg å være assosiert med microcephaly, mental retardasjon, autisme og ADHD (1;23). I tillegg er det funnet assosiasjon med 15q11.2 (31). Det er også i en studie blitt observert en mulig sammenheng mellom de novo mutasjoner og schizofreni (10% hos kasus og < 2% av friske kontroller) (23). Det er en utfordring at assosiasjonene ikke synes sterke nok, og at de i tillegg ikke var reproducerbare gjennom de forskjellige studiene. Man synes derfor ikke å kunne trekke endelige konklusjoner (24).

6. DISKUSJON

Gjennom forskning har man funnet flere gener som synes å kunne ha betydning for utvikling av schizofreni. Imidlertid har man, til tross for en rekke omfattende molekylærgenetiske studier (koblings og assosiasjonsstudier) som har blitt utført de senere årene, ennå ikke kunne fastslå med sikkerhet hvilke genetiske varianter som kan øke risikoen for å utvikle schizofreni. Man antar at samspill mellom genetikk og miljøfaktorer er nødvendig for å frembringe lidelsen.

Flere kromosomregioner og gener er blitt knyttet til utvikling av schizofreni. Det har derimot vært vanskelig å finne et enkelt gen som konsistent er assosiert med utvikling av sykdommen. Ingen risikoalleler ser ut til å sikkert påvise sykdom, dvs samme alleler eller haplotyper i analoge studier. Ingen enkeltgener ser ut til være nok eller nødvendig for å utvikle sykdommen (1).

Metaanalyser av GWAS studier har vist at polygenisk arv ser ut til å gi økt risiko for sykdommen. Her er det en gruppe markører som sammen ser ut til å øke risiko for å utvikle schizofreni, men som når man ser på markørene enkeltvis synes de å påvirke sykdomsrisikoen i svært liten grad alene (32). Disse markørene ser ut til å være sjeldne. Dette fordi hvis en relativt vanlig genetisk variant var årsak til sykdommen ville en GWAs sannsynligvis kunnet hjelpe til med å finne ut hvilken. Disse sjeldne variantene (SNPs) er veldig vanskelige å plukke opp ved GWAs, og man ville i så fall ha trengt å undersøke enorme befolkningsgrupper for å identifisere dem. Muligens er det først når GWAS vil bli benyttet i stor skala at det vil kunne skje store fremskritt innenfor årsakssammenheng og schizofreni. Dette skyldes blant annet lav statistisk kraft grunnet liten effektstørrelse av hver risikovariant (24). Man har funnet en stor forskjell mellom arvelighetsestimatet fra epidemiologiske studier, estimeres til omtrent 80%, og estimatet fra molekylærgenetiske studier som er mye lavere. Denne diskrepansen kaller man «missing heritability» (32).

Det kan synes som det er vanskeligere å finne en genetisk årsak for denne komplekse sykdommen sammenlignet med mange andre sykdommer. For mange sykdommer har man allerede påvist slik sammenheng med relativt stor grad av sikkerhet. For eksempel er det godt

kjent at genet som forårsaker Huntingtons sykdom (et av de første gener som sikkert ble relatert til en spesifikk sykdom), befinner seg på kromosom 4. Man vet i tillegg at Huntingtons sykdom er en arvelig autosomal dominant sykdom.

Noen risikofaktorer for schizofreni som er blitt nevnt tidligere i oppgaven ønsker jeg å reflektere noe videre over: CNV studiene synes å tyde på at de novo mutasjoner kan gi økt risiko for schizofreni. Det at fars økende alder ser ut til å gi økt forekomst av schizofreni (se avsnittet "Etiologi: Miljøfaktorer" ovenfor) kan muligens skyldes at antall de novo mutasjoner øker med fars alder med ca to mutasjoner per år (33).

Tidligere i oppgaven har det også blitt nevnt at immungener (MHC) ser ut til å spille en rolle ved schizofreni, samt om mor får en infeksjon under svangerskapet. Man kan tenke seg at mors infeksjon aktiverer enkelte immungener hos disponerte individer og at aktivering av disse igjen, gir økt risiko for bestemte reaksjoner som fører til symptomer som kan gi opphav til schizofreni (34). En teori har vært at overaktiviteten i disse genene endrer kommunikasjon mellom nervecellene på et ugunstig vis, og derved medfører kognitiv svikt og sinnslidelser, som schizofreni. Dette kan igjen gi støtte nevronalutvikling hypotesen (35).

Jeg har også tidligere nevnt at det er mange funn som har tydet på at genområder som er aktuelle kandidater ved schizofreni også er involvert ved bipolar lidelse. Symptomene ved disse to tilstandene overlapper hverandre delvis. Man har bl.a. negative symptomer ved schizofreni som også kan sees ved bipolar sykdom under en depressiv episode. Ved maniske episoder hos pasienter med bipolar sykdom kan pasienten utvikle vrangforestillinger og illusjoner, slik som også kan observeres ved schizofreni. Sykdommene er likevel relativt lett å skille klinisk fra hverandre for en trent person.

Flere studier har identifisert gener med SNP-er som ser ut til å være relevant for schizofreni og bipolar lidelse: *CACNA1C*, *ANKK3*, *ZNF804A* og *ITIH3-ITIH4*. Derimot ser det ut til at CNVer er mer spesifikke for schizofreni (29). Det kan virke naturlig basert på at schizofreni har en større nevrologisk utviklingsdefekt enn bipolar lidelse, og at SNP-er gir mindre affeksjon av hjerne utvikling enn CNVer.

Andre studier har vist at dersom et søsken har schizofreni, har vedkomne ni ganger høyere risiko for schizofreni, men også fire ganger høyere risiko for å utvikle en bipolar lidelse (36). Motsatt er det vist at hvis man har søsken med bipolar lidelse øker risikoen betraktelig for å utvikle schizofreni. Det kan derfor synes som disse tilstandene arvemessig er nært relaterte.

De ovennevnte genetiske funnene gjør at man, ikke kan bruke gentesting prediktivt for å prøve å fange opp pasienter med schizofreni. Man kan således heller ikke behandle pasienter basert på deres molekylærgenetiske profil før de har symptomer. Likevel vil den kunnskapen man har i dag om arvegang av schizofreni kunne være til hjelp når det gjelder å kunne ta opp en god og grundig anamnese. Man vet at det viktig med både familieanamnese og miljøfaktorer og kan derfor fokusere på disse når man mistenker en slik diagnose. Det vil forhåpentligvis kunne føre til tidligere diagnose og dermed tidligere behandling og bedre prognose. I tillegg er opplysninger om hva som er medvirkende til sykdommen viktig, fordi man kan kommunisere dem til pasienten og pårørende, og på denne måten kanskje bidra til med å fjerne eventuell skam og skyld.

Slik det ser ut i dag, mangler man fortsatt mye kunnskap om arvemekanismen bak schizofreni. Det må nok nye forsknings metoder til, og kanskje kan bl.a. gen-miljø studier utvikles videre.

Forskningen på molekylærgenetiske aspekter ved schizofreni har kanskje så vidt begynt ("End of the beginning"), og med ytterligere dedikert forskning vil forhåpentligvis flere svar også foreligge.

KILDER

- (1) Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res* 2008 Mar;100(1-3):4-19.
- (2) Schizophrenia. *News medical* 2012 [cited 12 A.D. Dec 16]; Available from: URL: <http://www.news-medical.net/health/Schizophrenia.aspx>
- (3) Larsen TK, Thorsen O. Schizofreni. *Norsk Elektronisk Legemiddelhåndbok* 2011 November 24 [cited 12 A.D. Jul 4]; Available from: URL: <http://legehandboka.no/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/psykoser/schizofreni-3127.html>
- (4) Johannessen JO. schizofreni- omfang og betydning. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002 August 30 Available from: URL: <http://tidsskriftet.no/article/586658>
- (5) Vestergaard P. *Psykiatri: en lærebog om voksnes psykiske sygdomme*. København: FADL; 2006.
- (6) Grøholt B, Sommerschild H, Garløv I. *Lærebok i barnepsykiatri*. Oslo: Universitetsforl.; 2008.
- (7) Prognosen ved schizofreni. *NHI* 2009 December 9 [cited 12 A.D. Jul 4]; Available from: URL: <http://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/schizofreni/schizofreni-prognose-9130.html>
- (8) Sortland W, Egeland J. Selvmord ved schizofreni: Riskofaktorer og tiltak. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening* 2008 Jan.
- (9) Stevens JR. The neuropathology of schizophrenia. *Psychol Med* 2009 Jul 9;12(04):695-700.
- (10) Kahler AK. Common gene variants in schizophrenia susceptibility with focus on neurodevelopment. 2009.
- (11) Psychosis Pathophysiology. *news-medical net* 2012 [cited 2012 Jul 4]; Available from: URL: <http://www.news-medical.net/health/Psychosis-Pathophysiology.aspx>
- (12) Jorgensen HA. Tema-Schizofreni-Medikamentell behandling av schizofreni. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(22):2206-9.
- (13) L5.2 Antipsykotika. *Norsk Elektronisk Legemiddelhåndbok* 2010 June 20 [cited 12 A.D. Jul 4]; Available from: URL: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/52082>
- (14) Friis S, Larsen TK. Har individuell psykoterapi noen plass i behandlingen av schizofreni? *TIDSSKRIFT-NORSKE LAEGEFORNING* 2002 Sep 20;122(22):2210-4.
- (15) Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression Follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *The British Journal of Psychiatry* 2004;184(4):293-8.
- (16) Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet* 2007 Jul 28;370(9584):319-28.
- (17) Dalman C, Allebeck P. Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *American Journal of Psychiatry* 2002 Sep 1;159(9):1591-2.
- (18) Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ* 4 A.D. Nov 4;329(7474):1070.
- (19) Pedersen CB FAU, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk.(0003-990X (Print)).

- (20) Lichtenstein PF, Yip BH FAU - Bjork C, Bjork CF, Pawitan YF, Cannon TD FAU - Sullivan P, Sullivan PF FAU - Hultman C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study.(1474-547X (Electronic)).
- (21) Wermter AK FAU - Laucht M, Laucht MF, Schimmelmann BG FAU - Banaschewski T, Banaschewski TF, Sonuga-Barke EJ FAU - Rietschel M, Rietschel MF, et al. From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene x environment interaction in mental disorders.(1435-165X (Electronic)).
- (22) Sebat J. Major changes in our DNA lead to major changes in our thinking.(1061-4036 (Print)).
- (23) Owen MJ, Williams HJ, O'Donovan MC. Schizophrenia genetics: advancing on two fronts. *Curr Opin Genet Dev* 2009 Jun;19(3):266-70.
- (24) Kim Y, Zerwas S, Trace SE, Sullivan PF. Schizophrenia genetics: where next? *Schizophr Bull* 2011 May;37(3):456-63.
- (25) Serretti AF, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions.(1476-5578 (Electronic)).
- (26) Cichon S. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. 2009 May.
- (27) Stefansson HF, Ophoff RA FAU - Steinberg S, Steinberg S FAU - Andreassen O, Andreassen OA FAU - Cichon S, Cichon S FAU - Rujescu D, Rujescu DF, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia.(1476-4687 (Electronic)).
- (28) Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, et al. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011 Oct;43(10):969-76.
- (29) Craddock NF, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone.(1472-1465 (Electronic)).
- (30) Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Liu C. After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2011 Mar;168(3):253-6.
- (31) Stefansson HF, Rujescu DF, Cichon S FAU - Pietilainen O, Pietilainen OP FAU - Ingason A, Ingason AF, Steinberg S FAU - Fossdal R, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia.(1476-4687 (Electronic)).
- (32) Purcell SM FAU - Wray N, Wray NR FAU - Stone J, Stone JL FAU - Visscher P, Visscher PM FAU - O'Donovan M, O'Donovan MC FAU - Sullivan P, Sullivan PF FAU - Sklar P, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder.(1476-4687 (Electronic)).
- (33) Kong AF, Frigge ML FAU - Masson G, Masson GF, Besenbacher S FAU - Sulem P, Sulem PF, Magnusson GF, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk.(1476-4687 (Electronic)).
- (34) Økt selvbestemmelse og rettsikkerhet. helse og omsorgs departementet 2011 [cited 12 A.D. Dec 7];Available from: URL: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/2011/nou-2011-9/27/4/1.html?id=647961>
- (35) Elin Fugelsnes. Immungener kan øke risiko for schizofreni. Forskningsrådet 2011 November 23 [cited 12 A.D. Dec 7];Available from: URL: http://www.forskningsradet.no/no/Nyheter/Immungener_kan_oke_risiko_for_schizofreni/1253969823371&p=

- (36) Salynn Boyles. Schizophrenia, Bipolar Disorder : Gene link? Web MD 2009 January 15 [cited 12 A.D. Dec 7]; Available from: URL: <http://www.webmd.com/bipolar-disorder/news/20090115/schizophrenia-bipolar-disorder-gene-link>