

Nevrobiologiske funn ved schizofreni

Bakgrunn. Schizofreni er et syndrom med varierende grad av nevrobiologiske abnormiteter som ennå ikke er helt klarlagt og forstått.

Materiale og metoder. Det gis en oversikt over de viktigste nevrobiologiske abnormiteter som er funnet ved schizofreni, basert på tilgjengelig forskningslitteratur, vesentlig fra de siste tiår.

Resultater og fortolkning. Patomorfologiske funn omfatter moderat utvidelse av ventrikler og kortikale furer og redusert tykkelse av hjernebarken. Det er cellulære endringer, med reduksjon av dendritter og synapser, noe som må antas å gi mangelfulle forbindelser innen cortex og mellom cortex og subkortikale områder. Abnormalitetene antas i det vesentlige å skyldes en utviklingsmessig forstyrrelse, overveiende på genetisk grunnlag, men også med varierende bidrag fra prenatale og perinatale skader. I en undergruppe av schizofrene foregår det i tillegg en lite forstått neurodegenerativ prosess etter sykdomsutbruddet. På det nevrokemiske nivå har interessen i stor grad konsentrert seg om dopaminerg dysfunksjon, men andre transmittorer som serotonin, glutamat og GABA er også involvert. Det er i tillegg økende holdepunkter for å hevde at det er forstyrret sammensetning og funksjon av cellemembranene ved schizofreni, særlig med henblikk på flerumettede fettsyrer.

Et grunnleggende spørsmål når man skal utrede årsaksforhold og patologi ved en lidelse, er om den må oppfattes som et syndrom eller en sykdomsenhet. Det siste innebærer at det finnes en obligatorisk, dominerende, nødvendig (men ofte ikke tilstrekkelig) årsaksfaktor, av genetisk eller annen art. Noen slik obligatorisk årsaksfaktor er aldri påvist ved den tilstand vi kaller schizofreni. Arv spiller riktignok en viktig etiologisk rolle, men antakelig ved ulike kombinasjoner av diverse predisponerende gener som hver for seg bidrar relativt lite til å fremkalle lidelsen.

Selv om schizofreni må oppfattes som et syndrom, ser det ut til å være enkelte nevrobiologiske forstyrrelser som er felles for de

Odd Lingjærde

Klinikk for psykiatri
Avdeling 6, Forskning og undervisning
Aker universitetssykehus
Sognsvannsveien 21
0320 Oslo

Lingjærde O.

Neurobiological findings in schizophrenia.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2123–7

Background. Schizophrenia is a syndrome with important neurobiological abnormalities which have not yet been fully clarified and whose aetiology is poorly understood.

Material and methods. The paper gives a survey of the most important neurobiological abnormalities found in schizophrenia, based on relevant research publications, mainly from the most recent decades.

Results and interpretations. Pathomorphological findings in schizophrenia include ventricular and cortical sulcal enlargement, reduction of cortical thickness, cellular changes with reduction of dendrites and synapses, presumably resulting in reduced cortico-cortical and cortico-subcortical connections. These abnormalities are thought to be mainly developmental in origin, mostly on a genetic basis, but also with varying contributions from prenatal or perinatal damage. In a subgroup of schizophrenics there is a poorly understood neurodegenerative process going on also after the debut of the psychosis. Neurochemically, interest has focused mostly on dopaminergic dysfunction, but other transmitters like serotonin, glutamate and GABA are also involved, as is probably the neurotensin peptide. There is also increasing evidence of disturbed cell membrane composition and function in schizophrenia, especially with regard to polyunsaturated fatty acids.

fleste personer med lidelsen. Men man må også regne med muligheten av at den grunnleggende biologiske forstyrrelse kan være noe forskjellig ved f.eks. en tidlig debuterende hebefreni versus en sent debuterende paranoid schizofreni. Det komplekse symptombildet ved schizofreni antyder også at det ligger forskjellige nevrobiologiske forstyrrelser til grunn for ulike symptomtyper, som f.eks. «negative» versus «positive» symptomer.

Ut fra dette må man være oppmerksom på at de nevrobiologiske funn som skal omtales nedenfor, ikke nødvendigvis gjelder for alle som får diagnosen schizofreni. Det dreier seg stort sett om avvik som er statistisk signifikant påvist hos en gruppe schizofrene sammenliknet med kontrollpersoner; forde-

lingskurven kan være forskjøvet i den ene eller andre retning, men gjerne slik at flertallet av de schizofrene allikevel ligger innenfor de definerte «normale» grenser.

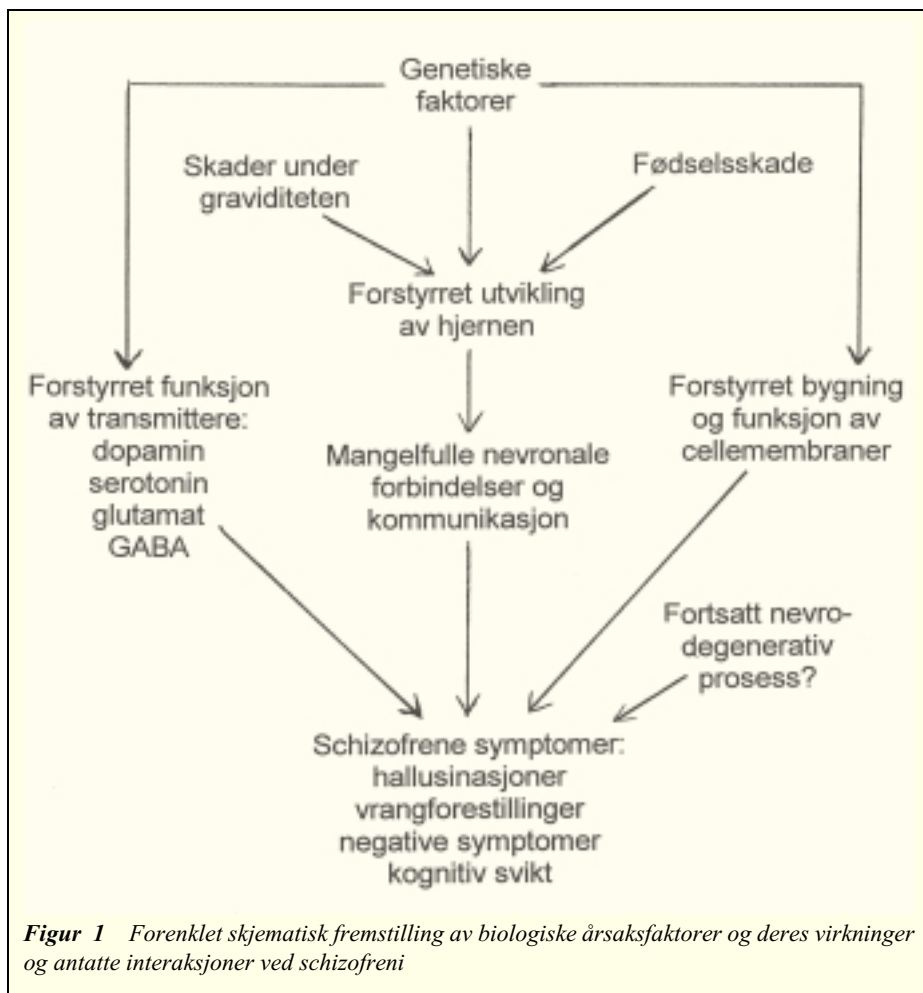
I det følgende skal vi først se på hvordan hjernen ser ut ved schizofreni, på makro- og mikronivå, og diskutere årsakene til de påviste abnormitetene, og deretter gå ned på det biokjemiske nivå, med spesiell oppmerksomhet mot de transmitterfunksjoner som er av størst interesse med tanke på medikamentelle behandlingsmuligheter. De nevrofysiologiske funksjonsforstyrrelser som kan sees ved schizofreni, og behandlingsmulighetene, blir omtalt i senere artikler i denne serien.

Makroskopiske hjerneforandringer

Det mest konsistente funn på dette området er utvidelse av sideventriklene. Dette ble først påvist hos kronisk schizofrene ved hjelp av pneumoencefalografi («luftinnblåsing»), bl.a. av den norske psykiater John Otto Haug, og er senere bekreftet i en lang rekke undersøkelser med nyere teknikk. Til å begynne med antok man at utvidede ventrikler var uttrykk for en atrofi som utviklet seg under lidelsens gang, men det viste seg senere at utvidede ventrikler ofte er til stede allerede ved psykosens debut, og derfor må antas å ha vært til stede lenge før sykdommen manifesterer seg – eventuelt fra fosterstadiet eller fødselen.

Mange schizofrene har også utvidede og til dels færre sulci i hjernens overflate, noe som viser at også cortex, og ikke bare subkortikale områder, er mangelfullt utviklet. Merkelig nok er det lav korrelasjon mellom overflatedefekten og utvidelsen av ventriklene, som om det dreier seg om forskjellige prosesser, kanskje til forskjellig tid av hjernens utvikling. I en del undersøkelser – men slett ikke alle – finner man at hjernens totale volum og vekt er noe nedsatt hos schizofrene (1).

Mange har forsøkt å belyse hvilke hjerneområder som er mest affisert, og spesielt om den mangelfulle utvikling rammer hele hjernen, eller bare visse områder. Resultatene er ikke entydige, men trekker i retning av mest affeksjon av prefrontal cortex, temporalregionen og det limbiske system, med bl.a. hippocampus og gyrus cinguli. Men andre strukturer som thalamus, basalgangliene, cerebellum og corpus callosum er også affisert. Ofte finnes det en påfallende mangel på den normale lateralisering av de to hjernehalvdelenes (2). De statistisk påviste makro-



skopiske abnormitetene som er nevnt, er til dels nokså subtile, og kan i seg selv ikke gi noen tilstrekkelig forklaring på de kliniske symptomene. I en metaanalyse av 58 volumetriske studier av i alt 1 588 schizofrenes hjerter ble funnet at gjennomsnittlig hjernevolum var 98 % av det normale, mens ventrikkelvolumet var økt til 126 %. Diverse områder i temporalregionen lå på 93–95 % av det normale. Konklusjonen var at det først og fremst forelå redusert volum av mediale temporallappsstrukturer (3).

Et viktig spørsmål er om den utviklingsmessige hjernedefekten som er til stede hos mange schizofrene allerede ved sykdomsdebut, etterfølges av en progredierende neurodegenerativ prosess. Er det f.eks. en fortsatt utvidelse av hjerneventriklene (i forhold til det man ser normalt) under sykdommens gang? Flere undersøkelser viser at det er tilfellet hos noen, men slett ikke hos alle schizofrene pasienter. De som viser denne progredieringen, er klinisk karakterisert ved dårlig respons på behandling og dårlig prognose. Prosessens natur, og mulighetene for å stoppe den, er ennå ikke kjent. Et hittil uforklart funn er at kroniske, behandlingsrefrakter schizofrene pasienter kan vise en relativt stabil tilstand til de er ca. 65 år, deretter inntreffer en progredierende forverring av kog-

nitive funksjoner, uten tegn på noen kjente demensfremkallende nevrologiske lidelser, men muligens fremkalt av sviktende myelinisering.

Mikroskopiske hjerneforandringer

Allerede på slutten av 1800-tallet beskrev Alzheimer abnorme kortikale nevroner hos schizofrene (1). Slike og liknende rapporter frem til siste halvdel av det 20. århundre ble imidlertid som oftest avfeid som postmortale artefakter. I ettertid må man vel innrømme at det sannsynligvis var noe i disse funnene allikevel, til tross for metodiske svakheter. Iallfall er det knapt noen som lenger tviler på at den schizofrene hjerne viser abnormiteter også på det mikroskopiske plan.

De mange varierende og til dels motstridende funn gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner, men det synes likevel å tegne seg et bilde omtrent som følger: Det er ikke noen sikker – og iallfall ikke uttalt – reduksjon av antall nevroner i den schizofrenes hjerne, men cytoarkitekturen kan være forstyrret, f.eks. i prefrontal cortex og i hippocampus. Det mest fremtredende trekk er imidlertid en reduksjon av antall synapser og av nevronenes utløpere, spesielt dendritter. Mange legger hovedvekten på forstyrret struktur og funksjon av prefrontal cortex.

Det er ingen sikker økning av antall gliaceller.

Det abnormt lave antall dendritter og synapser gir mangelfulle forbindelser innen cortex og mellom cortex og andre områder. Reduksjonen av dendritter og synapser skyldes mest sannsynlig en utviklingsmessig svikt, enten i synapsedanningen eller i synapsestabiliseringen, kanskje også en overdreven «pruning» – den ellers normale eliminering av overflødige synapser og nevroner (4). Et biokjemisk sidestykke til denne forstyrrelsen i prefrontal cortex er redusert mengde av N-acetyl-aspartat (NAA), som oppfattes som en markør for nevrons funksjonsevne (5).

Årsaker til den mangelfulle utvikling av hjernen

Man antar i dag at de beskrevne abnormiteter i den schizofrenes hjerne *overveiende* skyldes en utviklingsmessig svikt under fosterlivet, eventuelt med bidrag av skade under fødselen. Faktorer som taler for en utviklingsmessig genese er bl.a. manglende gliose, visse nevrohistologiske indikatorer (forstyrret cellevandring, uorden i arkitekturen), redusert skallevolum, forstyrret lateralisering, ledsagende ektodermale abnormiteter i perifere kroppsavsnitt (som abnormt fingeravtrykksmønster), og liten eller manglende progresjon i ventrikkelforstørrelsen. Som nevnt ovenfor kan man imidlertid ikke utelukke at det hos noen schizofrene også skjer en neurodegenerativ prosess etter sykdomsdebut, antakelig mest i den tidlige sykdomsfase (6).

Hvorfor debuterer schizofreni vanligvis ikke før sent i puberteten, eller enda senere, selv om hjerneabnormitetene foreligger på et mye tidligere tidspunkt? Det vet man ikke sikkert, men en mulighet som har vært antydnet, er at hjernen ikke er fullt utviklet – f.eks. med hensyn til myelinisering av subkortikale baner – før sent i puberteten, og det er først når den er ferdig utviklet at det kan manifestere seg positive symptomer som vrangforestillinger og hallusinasjoner. Og det er oftest de positive symptomene som gir grunnlag for den kliniske diagnosen schizofreni. Negative symptomer og mangelfull personlighetsmessig utvikling kan derimot ofte påvises å ha eksistert lenge før diagnosen stilles, kanskje helt tilbake til tidlig barndom. Dette vil bli nærmere diskutert i senere artikler.

Når det gjelder årsakene til hjernens mangelfulle utvikling, har man særlig diskutert tre mulige faktorer: arv, skadelig påvirkning under fosterstadiet og skade under fødselen. Arv spiller utvilsomt en betydningsfull rolle ved de fleste tilfeller av schizofreni, men så lenge man ikke har identifisert *hva* som arves, kan det ikke dokumenteres at en arvelig faktor *alltid* er nødvendig. Det at konkordansen for schizofreni hos eneggede tvillinger, som har identiske arveanlegg, «bare» ligger på omkring 50 %, viser også at arv

alene ofte ikke er noen tilstrekkelig årsaksfaktor, men snarere må sees som en risikofaktor.

Betydningen av det intrauterine miljø kom særlig i fokus da man fant at schizofrene hyppigere enn forventet er født i månedene fra februar til april, noe som er bekreftet i mange senere studier – om enn ikke alle. En mulig forklaring på dette kunne være at mødrene hadde hatt influensa en gang i 2. trimester. Det er ikke bevist at influensa – eller noen annen virusinfeksjon – hos moren kan gi en slik forstyrrelse av hjernens utvikling, men det regnes som ganske sannsynlig. Hungersnød som rammer mødrene under første del av svangerskapet er også vist å være en risikofaktor. Det er påvist i forbindelse med hungersnøden i Nederland vinteren 1944–45 (7). Prenatal eksponering for alvorlig stress er likeledes rapportert å kunne være en risikofaktor for schizofreni (8).

Komplikasjoner i forbindelse med fødselen er i en rekke studier dokumentert å være en – om enn moderat – risikofaktor for senere utvikling av schizofreni. Det ser ut til at det særlig er hypoksi i forbindelse med fødselskomplikasjoner som er skadelig; dette er bl.a. konklusjonen i en omfattende studie fra Stockholm (9). Fødselsskade er særlig funnet hos schizofrene med tidlig sykdomsdebut (10). En kompliserende faktor når man skal vurdere betydningen av obstetriske komplikasjoner med tanke på senere utvikling av schizofreni, er at prenatal hjerneutviklingsdefekt – også av den typen som er en risikofaktor for schizofreni – kan disponere for fødselskomplikasjoner. For å sette det på spissen: Det er kanskje ikke fødselskomplikasjoner som fremkaller schizofreni, men snarere omvendt! (11).

Betydningen av obstetriske komplikasjoner for utvikling av schizofreni er altså komplisert og uklar. Dersom slike komplikasjoner er en selvstendig risikofaktor, er det fortsatt usikkert – og vel lite sannsynlig – at det alene kan føre til schizofreni uten at det samtidig er en genetisk disposisjon til stede.

Forstyrrede neurotransmitterfunksjoner

Det har gjennom årene vært fremmet tallrike hypoteser om biokjemiske forstyrrelser som grunnlag for schizofreni. Den hypotese som har vært mest i fokus de siste decenniene, er den såkalte dopaminhypotesen. Vi skal derfor starte med en omtale av mulige abnormiteter i funksjonen av dopamin og andre neurotransmittere, og deretter se litt på andre biokjemiske forstyrrelser. Det skal samtidig understrekes at ulike hypoteser på dette område ikke utelukker hverandre.

Dopamin

Den opprinnelige dopaminhypotesen gikk ut på at det ved schizofreni er en hyperfunksjon av dopaminerge systemer i hjernen. Hypotesen har dels sin bakgrunn i at det dopaminfrigjørende stoff amfetamin kan frem-

kalle schizofrenilignende symptomer, men i særlig grad i påvisningen av at alle antipsykotika (nevroleptika) blokkerer dopaminreseptorer. Dette er lettest å vise for dopamin D_2 -reseptorer i corpus striatum, der det for ulike antipsykotika er funnet en klar negativ korrelasjon mellom tiltrent antipsykotisk dose og styrken av den D_2 -blokkerende virkning (12).

Det har imidlertid vist seg vanskelig å påvise direkte en hyperfunksjon av de aktuelle synapsene hos ubehandlede schizofrene; antall D_2 -reseptorer i striatum, målt ved hjelp av positronemisjonstomografi (PET) er f.eks. ikke økt hos de fleste ubehandlede schizofrene (under antipsykotikabehandling øker derimot antallet). Senere er det vist at amfetamin gir sterkere frigjøring av dopamin i striatum hos schizofrene enn hos kontrollpersoner. Det er altså en hypersensitivitet i systemet, som kan tenkes å være enten pre- eller postsynaptisk (13). Antakelig er det også en hypersensitivitet i det mesolimbiske dopaminerge system, der man særlig legger vekt på funksjonen av forbindelsene til nucleus accumbens.

Dopaminhypotesen er imidlertid modifisert på et viktig punkt, nemlig ved at det ser ut til å være *nedsatt* funksjon av dopamin i cortex. Det sees kanskje særlig i prefrontal cortex, som ansees som et spesielt viktig område med hensyn til negative symptomer, og hvor dopamin D_1 -reseptorer antas å spille en viktig rolle. Forklaringen på at dopaminfunksjonen kan være nedsatt kortikalt og samtidig økt subkortikalt, er at dopaminregulert aktivitet i cortex utøver en hemmende virkning på subkortikal dopaminaktivitet. Nedsatt kortikal dopaminerg aktivitet vil derfor gi oppregulering av subkortikal dopaminerg aktivitet (13). Men også glutamat og gammaaminosmørsyre (GABA) er involvert i disse kompliserte interaksjonene. Fra klinisk synsvinkel er det viktig å være oppmerksom på betydningen av den kortikale dopaminerge hypoaktivitet, som kan gi en (om enn ufullstendig) forklaring på at for høy dose av antipsykotika forverrer negative schizofrene symptomer. Lave doser av antipsykotika kan allikevel bedre negative symptomer og kognitiv svikt hos schizofrene, uten at man helt har klarlagt mekanismen bak denne virkningen. Det er imidlertid holdpunkter for at noen antipsykotika, som klopazipin og amisulprid, kan øke dopaminerg aktivitet i cortex.

Dopamin virker på iallfall fem ulike reseptorer, som alle er metabotrope, G-proteinkoblede, og derigjennom gir komplekse post- og presynaptiske effekter, særlig knyttet til danningen av syklisk adenosinmonofosfat (cAMP): D_1 og D_5 øker cAMP, mens D_2 , D_3 og D_4 senker cAMP. D_2 ansees å være viktigst både for schizofren symptomatologi og for virkningen av antipsykotika. D_1 -tettheten er funnet å være nedsatt i cortex hos schizofrene, mens det for D_3 , D_4 og D_5 er usikre og divergerende funn. Noen rapporter

om at det hos schizofrene er en betydelig økning av D_4 -reseptorer, kan ikke bekreftes av andre, og dette må ansees å være høyst usikkert (13).

Serotonin

Serotonin (5-hydroksytryptamin, 5HT) ble tidlig antatt å kunne være involvert i schizofrenienes patogenese (14), basert på at det hallusinogene stoff LSD virker via forstyrrelse av serotonerge funksjoner. Det er også rapportert en del abnorme funn, som nedsatt postmortalt antall 5HT₂-reseptorer i cortex og nedsatt serotoninopptak i nevroner og blodplater, men alt i alt er det sparsomt med data som tyder på at serotonin er direkte involvert i schizofren symptomatologi. Men serotonerge funksjoner spiller ikke bare en rolle for den utviklede hjernes aktivitetsmønstre, de er også viktige for utvikling av hjernen og for «vedlikehold» og remodelering av synapser i visse hjerneregioner. Kanskje er svikt i disse funksjoner involvert ved schizofreni (15)? Ellers er det vist at det er en betydningsfull interaksjon mellom dopamin og serotonin i hjernen, bl.a. ved at redusert serotonerg aktivitet øker aktiviteten av dopamin.

Mange antipsykotika har en kraftig blokkerende virkning på 5HT₂-reseptorer, og det har vært antatt at dette er viktig for virkningen på negative symptomer, og at det kan redusere graden av ekstrapyramidale bivirkninger. Det finnes imidlertid også antipsykotika som har effekt på negative symptomer uten å virke på serotonerge funksjoner, f.eks. amisulprid. På den annen side er det også vist at selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) kan bedre negative symptomer når de gis i tillegg til antipsykotika. Forholdet er altså ikke klarlagt, og åpenbart ganske komplisert.

Glutamat

Aminosyren glutamat er hjernens viktigste eksitatoriske transmitter. Den er antakelig ansvarlig for transmisjonen ved minst halvparten av hjernens synapser (16), og er de senere år kommet stadig mer i fokus ved utforskningen av schizofreni. Det skyldes ikke minst at fencyklidin («angel dust»), som blokkerer NMDA-reseptoren, fremkaller et schizofrenilignende bilde hos friske forsøkspersoner og forverrer symptomene ved schizofreni. Dette antyder at det kan være for lav glutamaterg aktivitet iallfall i visse deler av den schizofrenes hjerne. Denne hypotesen støttes av at stoffer som har stimulerende virkning på NMDA-reseptoren, som glysin og cykloserin, gir bedring av negative schizofrene symptomer. Det har derimot vist seg vanskelig å finne direkte holdpunkter for at det er en dysfunksjon av glutamaterge funksjoner ved schizofreni. Hjernens glutamaterge systemer er for øvrig meget komplisert organisert. Videre utforskning av dette vil utvilsomt ha også terapeutiske konsekvenser. En grundig, oppdatert oversikt over

mulig rolle for glutamat i schizofrenienes patofysiologi og behandling er nylig gitt av Goff & Coyle (17).

Gammaaminosmørsyre (GABA)

GABA er hjernens viktigste inhibitoriske transmitter; den virker på de to hovedreseptorene GABA-A og GABA-B (16). GABA antas bl.a. å være meget viktig for talamisk formidling av sanseinntrykk til hjernebarken (det «talamiske filter»). GABAerge nevroner i thalamus står igjen under kontroll av eksitatoriske glutamaterge og inhibitoriske dopaminerge impulser. Det har vært antatt at den dopaminerge hemming er for sterk ved schizofreni (se ovenfor), og at antipsykotikas dopaminblokkerende virkning bedrer funksjonen i thalamus og dermed schizofrene symptomer. Men svak GABAerg aktivitet kan også skyldes abnormt svak stimulering av glutamat, slik det er antydnet ovenfor, og thalamusfunksjonen kan dermed bedres også med glutamaterg stimulering. Det er lite holdepunkter for noen primær svikt i GABA-nevronenes funksjon ved schizofreni.

Noradrenalin

Noradrenalin har også vært foreslått å kunne spille en rolle i schizofrenienes nevrokjemi, og enkelte spredte abnorme funn er rapportert, uten at noe konsistent bilde har avtegnet seg. Medikamenter med virkning på noradrenerge transmitterfunksjoner har ikke vist seg å ha noen sikker effekt på schizofreni.

Nevropeptider

Nevropeptider fungerer antakelig ved de fleste synapser som modulatoriske kotransmittere, men har foreløpig få kartlagte funksjoner i hjernen. Det er usikkert hvilken rolle de eventuelt spiller i schizofrenienes patofysiologi. Mest holdepunkter er det for involvering av nevrotensin, som fungerer som en modulator av flere forskjellige transmittersystemer. Det er funnet nedsatt nevrotensinnivå i spinalvæsken hos schizofrene, og konsentrasjonen økes av antipsykotika. På den bakgrunn har nevrotensin vært antatt å fungere som et endogent antipsykotikum (18). Nevrotensinliknende medikamenter kan muligens komme til å spille en rolle i behandlingen av schizofreni.

Det har vært fremsatt hypoteser om at mangelfull nedbrytning av gluten eller melkeproteiner kan føre til dannning av nevrotoksiske peptider som kan tenkes å føre til ulike psykiske forstyrrelser, inklusive schizofreni. Dette er interessante hypoteser, som riktignok ennå ikke er overbevisende dokumentert.

Sammenfattende om nevrotransmitterfunksjoner ved schizofreni

Det er holdepunkter for å hevde at det er forstyrrelse av iallfall dopaminerge, serotonerge, GABAerge og glutamaterge funksjoner

ved schizofreni, i et meget komplisert og lite klarlagt samspill. Nevropeptider og andre transmittere er antakelig også involvert. Men hva er den primære årsak til forstyrrelsene? Ligger den primære forstyrrelse i én av disse transmittersystemene (f.eks. det dopaminerge), som så har ringvirkninger i de andre systemene? Det vet man ennå ikke, men interessen har i de senere år i økende grad konsentrert seg om interagerende baner og transmittersystemer snarere enn om enkelte transmittere. Ved klarleggingen av årsaksforholdene må man også ta i betraktning den mangelfulle utviklingen av nevronale nettverk som tidligere er omtalt, og det som skal omtales i neste avsnitt: forstyrrelse av cellemembranenes struktur og metabolisme.

Cellemembranfunksjonen ved schizofreni

For at cellemembranen og alle de innleirede reseptorer og kanaler som den inneholder skal fungere optimalt, må membranen ha den rette sammensetning. Cellemembranen inneholder vesentlig kolesterol og ulike fosfolipider, og det er de senere år fremkommet holdepunkter for at det ved schizofreni er mangelfull syntese og/eller eksessiv nedbrytning av viktige membranfosfolipider. Det dreier seg særlig om fosfolipider som inneholder en flerumettet fettsyre som eikosapentaensyre eller dokosaheksaensyre, som begge hører til gruppen omega-3-fettsyrer. En viktig fettsyre i omega-6-rekken er arakidonsyre.

Kroppen kan ikke syntetisere de nødvendige flerumettede fettsyrene selv fra bunnen av, men må syntetisere dem ut fra umettede, essensielle fettsyrer i kosten, vesentlig omega-6-fettsyren linolsyre og omega-3-fettsyren alfa-linolenensyre. For å kunne lage optimale cellemembraner, er det viktig at kroppen får tilført tilstrekkelig av disse essensielle fettsyrene gjennom kosten, og fremfor alt en tilstrekkelig mengde omega-3-fettsyrer (som særlig finnes i fiskeoljer) i forhold til omega-6-fettsyrer.

«Membranhypotesen» om schizofreni, som har sine sterkeste forkjempere i David Horrobin og medarbeidere (19), går ut på at det er forstyrret sammensetning og metabolisme av cellemembranenes fosfolipider. Bl.a. er det i en rekke undersøkelser påvist nedsatt cellemembraninnhold av arakidonsyre og dokosaheksaensyre (20). Årsakene til dette er ikke helt klarlagt, men det er pekt på flere muligheter:

- Nedsatt opptak eller syntese av essensielle fettsyrer i cellemembraner
- Økt aktivitet av det metaboliserende enzym fosfolipase A
- Økt dannning av frie radikaler, som «ødelegger» de aktuelle fettsyrene
- Svikt i kroppens antioksidantsystemer

Forsøk på behandling av den antatte cellemembransvikt følger vesentlig to strategier, eventuelt i kombinasjon: Dietetisk tilførsel

av økt mengde spesielle flerumettede fettsyrer (oftest eikosapentaensyre) eller inaktivering av frie radikaler med dietetiske antioksidanter. Behandlingen har av etiske grunner gjerne vært gitt i tillegg til antipsykotika. Omega-6-forsøk har gitt negative resultater, mens forsøk med omega-3-fettsyren eikosapentaensyre har gitt positive resultater i flere placebokontrollerte studier (20). Resultatene så langt er altså lovende, men ytterligere kontrollerte forsøk trengs. Forsøk med antioksidanter er inkonklusive, unntatt når det gjelder behandling av tardive dyskinesier, der store doser E-vitamin er vist å bedre dyskinesiene, iallfall hvis de ikke har vart svært lenge (21).

Avslutning

I denne oversikten har det ikke vært plass til å omtale alle nevrobiologiske funn som er gjort ved schizofreni, f.eks. innenfor områder som elektrofysiologi, energimetabolisme, blodgjennomstrømning i hjernen eller spesifikke enzymforstyrrelser. Det er lagt hovedvekt på å gi et oversiktsbilde av hjernens oppbygning hos schizofrene og av nevrokjemiske forstyrrelser som har eller kan tenkes å få terapeutiske konsekvenser. I figur 1 er det gitt en samlet skematisk oversikt over de biologiske årsaksfaktorer som man antar gjør seg gjeldende ved utviklingen av schizofreni, hvilke virkninger de har, og hvordan de interagerer med hverandre.

Litteratur

1. Falkai P, Bogerts B. The neuropathology of schizophrenia. I: Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. London: Blackwell Science, 1995: 275–92.
2. Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N et al. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1145–50.
3. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodroff PVR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157: 16–25.
4. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50: 729–42.
5. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50: 825–44.
6. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. Biol Psychiatry 2001; 50: 884–97.
7. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944–1945. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 983–8.
8. van Os J, Selten J-P. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. Brit J Psychiatry 1998; 172: 324–6.
9. Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Brit J Psychiatry 2001; 179: 403–8.
10. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an in-

ternational collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1220–7.

11. Goodman R. Are complications of pregnancy and birth causes of schizophrenia? *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 391–5.

12. Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 1980; 32: 229–313.

13. Soares JC, Innis RB. Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 600–15.

14. Wooley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Nat Acad Sci USA* 1954; 40: 228–31.

15. Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1099–117.

16. Snyder SH, Ferris CD. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1738–51.

17. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1367–77.

18. Binder EB, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB. The role of neurotensin in the pathophysiology of schizophrenia and the mechanism of action of antipsychotic drugs. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 856–72.

19. Horrobin DF, Glen AIM, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 13: 195–207.

20. Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 8–21.

21. Elkashef AM, Wyatt RJ. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. *Schizophr Bull* 1999; 25: 731–40.

○