

# Har antipsykotika en rolle i membranhypotesen ved schizofreni?

## Sammendrag

*Bakgrunn.* Vårt bilde av patofysiologien ved schizofreni er fragmentert, og mange av de hypoteser som er frem-satt legger stor vekt på neurotransmitterreseptorenes rolle i utviklingen av lidelsen. Reseptorene står også sentralt i forskning omkring medikamentell behandling mot schizofreni. Den såkalte membranhypotesen vektlegger den nevronale cellemembrans rolle i patogenesen.

*Materiale og metoder.* Litteraturstudier gir grunnlag for en kort gjennomgang av membranhypotesen. Deretter presenteres resultater fra laboratorieforsk utført ved forfatterens laboratorium. Her vektlegges direkte interaksjoner mellom antipsykotika og cellemembraner, til forskjell fra medikament-reseptor-interaksjoner.

*Resultater og fortolkning.* Membranhypotesen tilbyr en helhetlig forklaringsmodell for nevropatologi ved schizofreni, men teorien har i liten grad dannet grunnlag for biokjemiske studier og fremstår derfor som svakt dokumentert.

Våre eksperimenter utført på modellmembraner og levende celler peker i retning av at antipsykotiske medikamenter kan interagere direkte med cellemembranen og dermed påvirke membranrelaterte enzymer uten å gå veien om neurotransmitterreseptorer. Kanskje kan disse resultatene bidra til forståelsen av nevropatologien ved schizofreni samt øke vår kunnskap om antipsykotiske medikamenters virkningsmekanismer.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Basert på studentoppgave av Silje Skrede, Universitetet i Bergen, 2002 (18)

*Interessekonflikter:* Ingen

**Silje Skrede**

*silje.skrede@student.uib.no*

**Holm Holmsen**

Institutt for biokjemi og molekylærbiologi  
Jonas Lies vei 91  
5009 Bergen

Over 50 år etter introduksjonen av de «klassiske» antipsykotiske medikamentene hersker det fremdeles usikkerhet både angående de psykotiske lidelsers nevrokjemiske patofysiologi og medikamentenes eksakte virkningsmekanismer. Den medikamentelle behandlingen av schizofreni kan heller ikke, selv etter at de nyere («atypiske») antipsykotika er tatt i bruk, sies å gi tilfredsstillende resultater i forhold til alle symptomkategorier.

De siste tiårene har den biologiske forskningen rundt schizofreni vært dominert av teorier som legger hovedvekt på patologiske prosesser i hjernens neurotransmittersystemer, oppsummert i Tidsskriftet av Lingjærde, som også kommer inn på membranhypotesen (1). Reseptorer tilhørende de dopaminerge og serotonerge neurotransmittersystemer har spesielt vært i søkelyset. I tillegg finnes en lang rekke studier som har avdekket andre biokjemiske abnormaliteter hos schizofrene pasienter, for eksempel i de glutamaterge og GABAerge transmittersystemer. Resultatene fra forskjellige biokjemiske studier innen schizofreni er ofte motstridende, og det er vanskelig å skissere en modell som inkluderer alle beskrevne pre- eller postsynaptiske dysfunksjoner i forskjellige transmittersystemer. Selv om det ofte fremheves at oppregulering i det ene systemet kan gi nedregulering i et annet, finnes det altså få modeller som sammenfatter et tilfredsstillende antall enkeltfunn. Det viktigste ubesvarte spørsmålet blir kanskje: Hvor starter det hele?

Dysfunksjoner som starter i ett transmittersystem og forplanter seg gjennom interaksjoner mellom neurotransmittersystemene, kan nok tenkes å ligge bak det store antallet uavhengige observasjoner. Et mindre kjent forsøk på å se de mange funn i sammenheng er den såkalte membranhypotesen.

## Materiale og metode

PubMed-søk på «membrane hypothesis» og «schizophrenia» gav 42 treff; søk på «membrane theory» og «schizophrenia» gav sju treff. Ofte omtales hypotesen i mer generelle

vendinger, eller det brukes uttrykk som «phospholipid hypothesis». Det er derfor benyttet en rekke søkeord, som «membrane», «phospholipids» og «phospholipase», i kombinasjon med «schizophrenia». I tillegg er det søkt på forfatternavn, og referanselister er gjennomgått for å samle inn et godt kildemateriale.

## Membranhypotesen

I den nevronale cellemembranen finner man mange av komponentene i de signalkaskadene som utløses når neurotransmitter binder til reseptor. I løpet av de siste 20–30 år er det gjort et relativt begrenset antall studier som, sammen med til dels anekdotiske kliniske erfaringer, har overbevist enkelte forskere om at nevropatologien ved schizofreni medieres av, eller har sitt utspring i, en dysfunksjonell nevronal fosfolipidmetabolisme. Altså konsentrerer man seg om cellemembranen fordi den er en fellesnevner for komponenter i alle neurotransmittersystemer.

Cellemembranens fysikalsk-kjemiske egenskaper er avgjørende for cellens kommunikasjon med sine omgivelser, for transport over membranen og for kontroll av det intracellulære miljø. Eventuelle opp- eller nedreguleringer av reseptorer og andre membranproteiner vil, teoretisk sett, kunne ansees som sekundære effekter til endringer i cellemembranens egenskaper. «Membran-teorien» er altså ikke et forsøk på å avskrive, men på å utdype eller kanskje forklare de mange observasjoner som tidligere er gjort. Selv om basisfeilen skulle ligge på det genetiske plan, kan cellemembranen være sentral i sykdomsmekanismen.

## Foreslåtte mekanismer for membranpatologi

### Mangel på flerumettede fettsyrer i cellemembraner

De siste årene har flerumettede fettsyrer, som omega-3-fettsyrene, vært i søkelyset – særlig i forbindelse med kardiovaskulære

## ! Hovedbudskap

- Ifølge membranhypotesen har schizofreni nær sammenheng med dysfunksjon i nevronale cellemembraner
- Kanskje kan psykofarmakas effekter på cellemembranen øke vår forståelse av patogenesen ved schizofreni

sykdommer. Cellemembranens innhold av flerumettede fettsyrer er avgjørende for dens egenskaper. Økt andel umettede fettsyrer i fosfolipidene øker membranens fluiditet. Til vanlig er forholdet mellom mettede og umettede fettsyrer i cellemembranen nøye regulert, siden graden av fluiditet er viktig for funksjonen til membranproteinene.

Et funn som er beskrevet av flere forskergrupper, er lavere nivåer av flerumettede fettsyrer i cellemembraner hos schizofrene enn hos friske (2). En slik reduksjon vil trolig øke membranens rigiditet, noe som for eksempel kan forstyrre lateral diffusjon av fosfolipider og membranproteiner. Aktiviteten til en rekke membranrelaterede enzymer er faktisk direkte regulert av flerumettede fettsyrer.

Underskudd av flerumettede fettsyrer kan skyldes nedsatt inkorporering av slike fettsyrer i fosfolipidene eller økt aktivitet av enzymer som katalyserer nedbrytning av fosfolipider. De såkalte essensielle fettsyrer, flerumettede fettsyrer som mennesket ikke kan syntetisere, må tilføres via kosten (marine kilder er viktige). Lav egenomsorg med dårlig kosthold, deriblant lavt inntak av flerumettede fettsyrer, hos schizofrene bidrar kanskje til at kroppen får vansker med å opprettholde en ideell sammensetning av fettsyrer i cellemembraner. Interessant nok har man ment å finne at prognosen for dem som rammes av schizofreni, er bedre i land med høyt innhold av flerumettede fettsyrer i kosten (3). I denne sammenheng kan det nevnes at i små kliniske studier har behandling med visse flerumettede fettsyrer gitt lovende resultater (4, 5).

I de fleste studier av fettsyresammensetningen av cellemembraner hos schizofrene er det brukt perifere celler, som regel erytrocytter. Selv om det er en utbredt antakelse at perifere fettsyrenivåer gjenspeiler situasjonen i nevronene, gjenstår det en hel del arbeid før det med sikkerhet kan slås fast at schizofrene mangler flerumettede fettsyrer i nevronale membraner.

### Fosfolipase A<sub>2</sub>

De første skisser av membranhypotesen, presentert i 1970-årene, var delvis basert på følgende kliniske erfaringer: forbigående remisjon av positive symptomer hos febrile schizofrene pasienter, nedsatt forekomst av revmatoid artritt blant schizofrene og redusert følsomhet for smerte og inflammasjon. Alt dette kunne samsvare med en forstyrrelse i omsetningen av prostaglandiner, kanskje helst med nedsatt produksjon (6, 7).

Økt aktivitet av enzymet fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), et enzym som bryter ned fosfolipider ved å spalte av flerumettede fettsyrer, har vært rapportert hos schizofrene (8, 9). PLA<sub>2</sub> er blant annet involvert i inflammasjonsprosesser, nevrogenese, nevronal apoptose og regenerering (10). Ved overaktivitet av PLA<sub>2</sub> kan man tenke seg to kategorier av effekter:

– Fysikalsk-kjemiske endringer som direkte påvirker proteiner og enzymer i membranen. Flerumettede fettsyrer fjernes fra membranen. Noen konsekvenser av endret fettsyresammensetning er beskrevet over. Dessuten kan biproduktet av fosfolipasens aktivitet (lysofosfolipid) hope seg opp i cellemembranen. Lysofosfolipider er amfifile, dvs. at de har én hydrofil og én hydrofob ende, og har egenskaper tilsvarende et løsemiddel. En opphopning vil ha ufordelaktig innvirkning på forholdene i membranen. (Enkelte typer slangegift inneholder PLA<sub>2</sub>, og lysofosfolipidene dette enzymet produserer i målcellene, fører til lysing av cellene.)

– Ubalanse i cellens systemer for signaltransduksjon. Fosfolipase A<sub>2</sub> katalyserer særlig nedbrytning av fosfolipider som inneholder omega-6-fettsyren arakidonsyre. Fri arakidonsyre er det viktigste substratet for enzymet PGH-syntase (cyklooksigenase, COX), er ett av to aktive seter i dette enzymet, som produserer potente signalsubstanser (bl.a. prostaglandiner og tromboksaner).

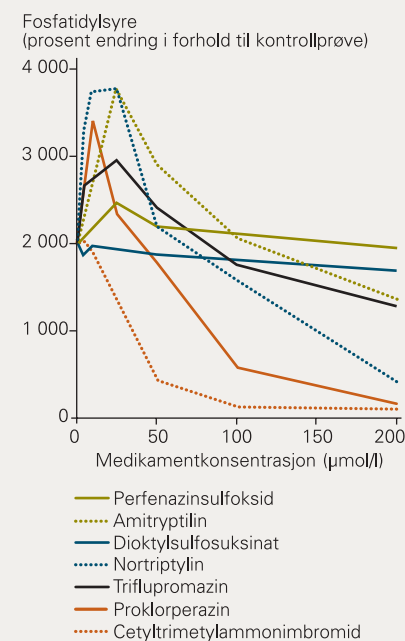
Disse substansene er blant annet involvert i inflammasjonsprosesser, anafylaktiske reaksjoner og blodplateaktivering. Produksjon av inadequate mengder signalsubstans til inadequate tidspunkter (ikke foranlediget av ekstracellulært signal eller for beskjeden respons på ekstracellulært signal) kan forstyrre cellens kommunikasjon med omverdenen. Kanskje vil økt aktivitet av fosfolipidnedbrytende enzymer etter en tid fjerne så mange fettsyrer at det blir mangel på substrater for PGH-syntase, noe som kan resultere i nedsatt produksjon av prostanoider.

I membranteoriens «barndom» var slike hypoteser altså basert på kliniske erfaringer; fremdeles finnes det så vidt vi kjenner til intet materiale der endrede prostanoide nivåer hos schizofrene er overbevisende dokumentert. Det samme gjelder forslaget om at dysfunksjonelle genetiske varianter av PLA<sub>2</sub> kan bidra til sykdomsutviklingen.

### Oksidativt stress

I en del artikler foreslås det at fenomenet som tidligere har vært omtalt som fettsyremangel, kan vise seg å skyldes høye nivåer av oksidativt stress (11). Dobbelbindingene gjør de flerumettede fettsyrene særlig utsatt for oksidering. Forhøyede nivåer av reaktive oksygenforbindelser (frie radikaler) hos schizofrene kan resultere i en oksidasjonsrate som overstiger kapasiteten til «forsvarsenzymene» mot oksidativt stress. Muligens kan en svikt i forsvaret mot oksidativt stress spille inn. Oksiderte fettsyrer vil oppføre seg annerledes enn normale fettsyrer i membranen, og i likhet med nedsatt innhold av flerumettede fettsyrer gi en rigiditet som man forestiller seg kan påvirke membran-komponenter. Kanskje kan økt aktivitet av PLA<sub>2</sub> være en kompensatorisk mekanisme som bidrar til å fjerne oksiderte fettsyrer fra membranen?

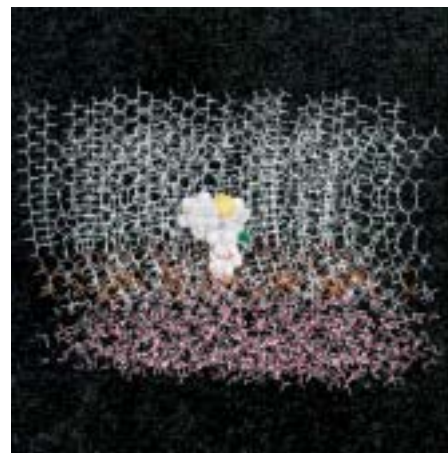
Figur 1



Eksempler på hvordan økende konsentrasjoner av ulike psykofarmaka kan øke produksjonen av fosfatidylsyre i trombinstimulerte blodplater. Triflupromazin (svart strek), proklorperazin (rød strek), amitriptylin (grønn prikket strek), nortriptylin (blå prikket strek), perfenazinsulfoksid (grønn strek), cetyltrimetylammoniumbromid (rød prikket strek), dioktylsulfosuksinat (blå strek). Fra (15)

### Andre relevante funn

Magnetisk resonanstomografi (MR) har vært i bruk for å undersøke fosfolipidmetabolismen i hjernen til schizofrene pasienter. De fleste, men ikke alle, MR-studier har vist økte nivåer av fosfodiesterer (produkter av fosfolipidnedbrytning) og/eller senkede nivåer av fosfomonoestere (fosfolipidforgjengere), noe som antyder økt omsetning av fosfolipider (12, 13).



Figur 2 Datamodell som viser hvordan klorpromazinnmolekylet blir liggende i et fosfolipidmonolag med mange flerumettede fettsyrer

## Er det rom for antipsykotika i membranteorien?

Strukturformlene til en rekke antipsykotika, både eldre og nyere, indikerer amfifile egenskaper (dvs. at de inneholder både hydrofile og hydrofobe grupper) og således evne til å interagere direkte med cellemembranen uten å gå veien om reseptorer. Likevel er det som regel medikamentenes reseptorbindingsprofil som står i sentrum. Det hersker liten tvil om at medikamentene binder til reseptorer og sannsynligvis utøver noen av sine effekter på denne måten, men man kan ikke uten videre ignorere de potensielle membraninteraksjonene. I eksperimenter med klorpromazin og andre amfifile medikamenter er det ved Institutt for biokjemi og molekylærbiologi, Universitetet i Bergen, vist at medikamentene ikke bare er i stand til å gå inn i membraner, men at de også endrer de fysiske forholdene i membranen. Dette er vist gjennom bruk av modellmembraner, nukleær magnetisk resonans-teknikk og datamodellering, men også i forsøk med levende celler (14, 15).

## Forsøk med humane blodplater

Signalkaskadene i blodplater (trombocytter) er godt kartlagt, og blodplatene har mange signalkaskader til felles med nevroner. Dette har dannet grunnlaget for bruk av blodplater som modellsystem.

Klorpromazin, det klassiske antipsykotiske medikamentet, er et kationisk amfifilt medikament. Klorpromazin påvirker sammen med en rekke andre psykofarmaka signalkaskader i blodplater fra mange, men ikke alle, friske blodgivere (fig 1). Konsentrasjoner mellom 1 og 30–50 µmol/l ser ut til å øke aktiviteten til fosfolipase C, et membranrelatert enzym som er nær beslektet med fosfolipase A<sub>2</sub>, etter trombinstimulering. Når fosfolipase C aktiveres, hydrolyseres fosfolipidet fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat (PIP<sub>2</sub>) til diacylglycerol (DAG) og inositol-1,4,5-trisfosfat (IP<sub>3</sub>), som begge er intracellulære signalmolekyler. Aktiviteten av fosfolipase C måles gjennom kvantifisering av fosfatidylsyre (PA), som er en metabolt av diacylglycerol.

Dopamin 2-reseptorer er lenge blitt sett på som ett av hovedmålene for antipsykotiske medikamenter. Humane blodplater har ikke dopamin-2-reseptorer, og medikamentene kan altså ikke utøve sine effekter via disse reseptorene. Imidlertid finnes det serotoninreseptorer i blodplatemembranen. Selv om vi gjennom de omtalte forsøkene ikke kan

utelukke reseptormederte virkningsmekanismer, har vi grunn til å tro at medikamentene kan passere inn i cellemembranen og påvirke aktiviteten til fosfolipase C herfra. Vi tenker oss at medikamentet «kiler» seg inn mellom fosfolipidene (fig 2) og øker tilgjengeligheten av fosfolipidene for fosfolipase C, slik at nedbrytningen av PIP<sub>2</sub> foregår med større hastighet og det produseres mer fosfatidylsyre per tidsenhet. En annen mulig mekanisme er direkte interaksjon med fosfolipase C.

I dag er det vanskelig å si om en schizofren pasient vil respondere tilfredsstillende (etter de nåværende kriterier) på behandling med et antipsykotisk medikament. Et lite antall studier har beskrevet økt omsetning av fosfoinositider hos medikamentelt behandlede schizofrene (16, 17). Dersom det er mulig å finne en biokjemisk variabel, for eksempel enzymaktivitet, som korrelerer med grad av klinisk respons, ville det kanskje bli mulig å utvikle en biokjemisk test som kan antyde en eventuell respons lenge før den blir klinisk observerbar – en spekulativ, men besnærende tanke. Her gjenstår det åpenbart mye arbeid.

## Avslutning

Jakten på bedre behandlingsopplegg for schizofreni fortsetter. Utviklingen av nye medikamenter vil trolig stå sentralt, og membranhypotesen bør være av interesse også fra en farmakologisk synsvinkel. Økt kunnskap om årsakene til, og mekanismene bak, selve sykdomsprosessen vil være svært nyttig for å komme videre på dette feltet. Membranhypotesen er ikke uten løse tråder, men den er tiltalende som arbeidshypotese fordi den tilbyr en konkret, men vidtfavnende ramme. En del av det eksperimentelle materialet som finnes, er høyst interessant, men kan ikke påstås å være særlig overbevisende. Motstridende resultater kompliserer bildet, og vi kan selvsagt ikke vite hvor mye de bruddstykkene vi ser, forteller oss om den faktiske situasjonen in vivo. Dessuten er mekanismer, som fettsyremangel og oksidativ stress, foreslått å være involvert i andre lidelser, for eksempel depresjon og tvangslidelser. Kanskje finnes det biokjemiske felles trekk mellom disse tilstandene, slik at membranhypotesen ikke burde være spesifikk for schizofreni.

Kan de omtalte resultatene sies å støtte eller undergrave membranhypotesen slik den ser ut i dag? Etter vår mening kan de indirekte styrke det eksperimentelle grunn-

laget for å mene at den nevronale cellemembran kan være involvert i schizofrenipatogenese, og bør kunne bidra til økt interesse omkring hypotesen.

## Litteratur

1. Lingjærde O. Nevrobiologiske funn ved schizofreni. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2123–7.
2. 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.
3. Christensen O, Christensen E. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 587–91.
4. Peet M, Laugharne JDE, Ahluwalia N, Mellor J. Fatty acid supplementation in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1997; 24: 209–17.
5. Richardson AJ, Easton T, Gruzeller JH, Puri BK. Laterality changes accompanying symptom remission in schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid. *Int J Psychophysiol* 1999; 34: 333–9.
6. Feldberg W. Possible association of schizophrenia with a disturbance in prostaglandin metabolism: a physiological hypothesis. *Psychol Med* 1976; 6: 359–69.
7. Horrobin DF. Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet* 1977; 1: 936–7.
8. Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. Increased platelet phospholipase A<sub>2</sub> activity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 16: 1–6.
9. Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 487–94.
10. Faroquii AA, Yang HC, Horrocks LL. Involvement of phospholipase A<sub>2</sub> in neurodegeneration. *Neurochem Int* 1997; 30: 517–22.
11. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and ω-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 463–93.
12. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Morrison-Stewart S et al. Membrane phospholipid metabolism and schizophrenia: an in vivo <sup>31</sup>P-MR spectroscopy study. *Schizophr Res* 1994; 13: 209–15.
13. Yacubian J, de Castro CC, Ometto M, Barbosa E, de Camargo CP, Tavares H et al. <sup>31</sup>P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism. *Schizophr Res* 2002; 58: 117–22.
14. Agasøster AV, Tungodden LM, Čejka D, Bakstad E, Sydnes LK, Holmsen H. Chlorpromazine-induced increase in dipalmitoylphosphatidylserine surface area in monolayers at room temperature. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 817–25.
15. Tharmapathy P, Fukami MH, Holmsen H. The stimulatory effects of cationic amphiphilic drugs on human platelets treated with thrombin. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1267–77.
16. Das I, Essali MA, de Bellerocche J, Hirsh SR. Inositol phospholipid turnover in platelets of schizophrenic patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992; 46: 65–6.
17. Yao JK, Yasaei P, van Kammen DP. Increased turnover of platelet phosphatidylinositol in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 46: 39–46.
18. Skrede S. Neuronal signal transduction in schizophrenia and drug-membrane interactions: a broadened perspective. Studentoppgave. Bergen: Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, 2002.