

Skizofreni er et klinisk og neurobiologisk heterogent syndrom

Bjørn H. Ebdrup^{1, 2}

Trods de seneste årtiers massive teknologiske landvindinger inden for neurobiologiske undersøgelsesmetoder er psykiatrisk diagnostik alene baseret på kliniske psykopatologiske kriterier. Hertil kommer, at der siden den ret tilfældige opdagelse af det første antipsykotikum, chlorpromazin, i 1950'erne [1] ikke er sket større medicinske gennembrud i behandlingen af psykotiske tilstande. Efter 65 år har alle markedsførte antipsykotika fortsat binding til dopamin D2-receptoren som fællestræk. I det følgende beskrives nuværende aspekter i neuropsykiatrisk skizofreniforskning, og tre centrale problemstillinger skitseres.

NEUROPSYKIATRISKE PROBLEMSTILLINGER

Der indgår ingen objektive markører i de anvendte psykiatriske diagnosekriterier DSM-5 (USA), ICD-10 (Europa) og ICD-11 (som forventes publiceret i 2018). Dette har foranlediget en del debat, og som reaktion på udgivelsen af DSM-5 i 2013 trak National Institute of Mental Health (NIMH) i USA al økonomisk støtte til psykiatriske forskningsprojekter, hvor man alene anvendte DSM-5-kriterierne og ikke medtog biologiske markører [2]. Bag den radikale udmelding lå holdningen, at nok har årtiers satsning på biologisk psykiatri givet akademisk afkast i form af et støt stigende antal publikationer og en dybere forståelse for psykiske lidelsers biologi, men denne viden er indtil nu ikke implementeret i klinisk psykiatrisk praksis (**Figur 1**).

På trods af en relativt lav prævalens på omkring 1% er skizofreni en af de mest omkostningstunge lidelser for samfundet og individet [3]. Identifikation af markører, der kan vejlede lægens behandlingsstrategi og/eller behandlingsintensitet hos den enkelte patient med en psykotisk lidelse, er derfor af største betydning. De fleste patienter med skizofreni oplever nogen eller god effekt af den psykofarmakologiske behandling, men en ikke ubetydelig andel af patienterne oplever utilstrækkelig eller ingen effekt af behandlingen og har såkaldt behandlingsrefraktær skizofreni [4]. Da antipsykotisk medicin er bivirkningstungt og bl.a. er forbundet med en risiko for parkinsonistiske bivirkninger, overvægt og type 2-diabetes [5], bør indikationen for langvarig behandling vægtes mod et behandlingsrespons, som ideelt set kan erkendes af både lægen og patienten. I et nyligt publiceret studie fandt man, at 23% af patienterne

med debuterende psykose var behandlingsresistente efter ti år [6]. Da 83% af disse patienter ikke havde haft effekt af den første antipsykotiske behandling, bør dette fund øge opmærksomheden på, at manglende tidlig klinisk respons kan betyde en alvorligere langtidsprognose. I lighed med, hvad man har fundet i andre undersøgelser, havde mænd med en skizofrenidiagnose, en tidlig debutalder, mange negative symptomer og en lang ubehandlet psykose større risiko for at være behandlingsresistente end andre. De neurobiologiske forhold, der betinger den variable kliniske effekt af antipsykotisk behandling, er stort set uafklarede.

En tidlig debutalder og en lang ubehandlet psykose peger på et andet central element i udviklingen af psykose. Anamnestic er der yderst sjældent tale om et biært »før og efter psykose«, men typisk er der tale om en mangeårig snigende debut med vage og ukarakteristiske adfærdsforstyrrelser, kognitive vanskeligheder og sociale problemer. Der kan påvises strukturelle afvigelser i hjernens ledningsbaner hos personer, der har høj risiko for at få psykose, og disse forandringer synes at hænge sammen med den diskrete, subpsykotiske symptomatologi og faldet i funktionsniveau [7]. Der er solid evidens for, at sårbarheden over for at få skizofreni eller anden alvorlig psykopatologi er associeret med en markant arvelighed, en såkaldt heritabilitet på 79% [8]. Således kan tidligere fremherskende socialkonstruktivistiske antagelser om, at skizofreni blot er »en sund reaktion på et sygt samfund« som formuleret af *Ronald D. Laing* (1927-1989), klart tilbagevises (**Figur 2**). Den præcise genetik bag skizofreni har imidlertid vist sig at være yderst kompleks, hvilket er foreneligt med den pleomorfe kliniske præsentation [9].

STATUSARTIKEL

1) Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning & Center for Klinisk Intervention og Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning, Psykiatrisk Center Glostrup
2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

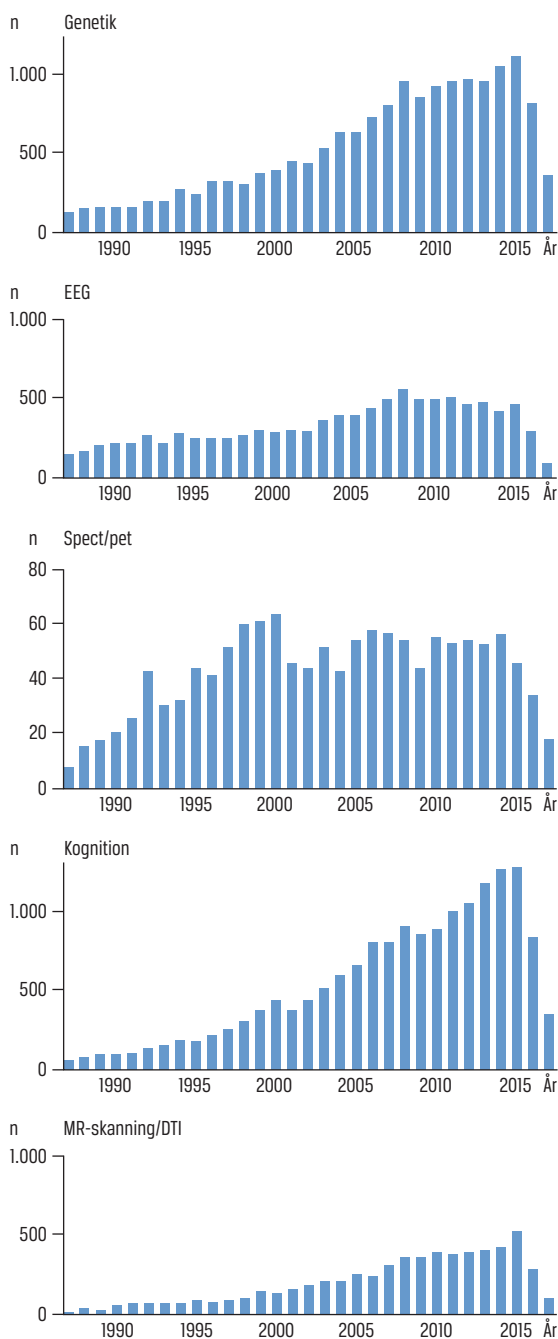
Ugeskr Læger
2018;180:V09170647

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Psykiatrisk diagnostik er alene baseret på kliniske psykopatologiske kriterier, og man inddrager ikke objektive, biologiske markører i diagnostikken.
- ▶ Neuropsykiatrisk forskning tyder på, at skizofreni er et klinisk og biologisk yderst komplekst og heterogent syndrom.
- ▶ Konkrete muligheder for neurobiologisk subgruppering af patienter med skizofreni, målrettet behandling og afklaring af tidlige kausale risikofaktorer giver tro på, at neuropsykiatrien inden for de kommende år vil få en plads i klinisk praksis.


FIGUR 1

Det stigende antal publicerede studier inden for neuropsykiatrisk skizofreniforskning i de seneste 30 år. Figuren er baseret på en PubMed søgning for perioden 1987-2017 med søgeordene: *genetics AND schizophrenia AND human; cognition AND schizophrenia AND human; (eeg OR psychophysiology) AND schizophrenia AND human; (mri OR dti) AND schizophrenia AND human; (pet OR spect) AND schizophrenia human*.



DTI = diffusion tensor imaging; SPECT = single photon emission computed tomography.

Ud over de genetiske forhold er der i stigende grad kommet opmærksomhed på, at tidlige infektioner og inflammation i bred forstand samt formentlig allerede intrauterine forhold og maters ernæring kan have betydning for risikoen for udvikling af psykisk sygdom [10-12]. Hittidige undersøgelser er imidlertid begrænset af at være overvejende observationelle tværsnit-design.

SUBGRUPPERING AF SKIZOFRENI

De nuværende psykiatriske diagnosesystemer giver mulighed for at underinddele skizofreni i f.eks. paranoid skizofreni (ICD-10 DF20.0), hebefren skizofreni (ICD-10 DF20.1) og simpel skizofreni (ICD-10 DF20.6), hvilket er hyppigt brugt i klinikken. Der er imidlertid ikke påvist en klar biologisk validitet af disse undergrupper, og nomenklaturen bør derfor opfattes som beskrivende for klinisk genkendelige syndromer, men ikke som nosologiske enheder. I erkendelse heraf er der kommet fokus på en mere dimensionel tilgang til psykopatologi og psykiatriske diagnoser [13]. Eksempelvis blev Research Domain Criteria (RDoC) indstiftet i kølvandet på NIMH's kritik af DSM-5 [14]. Tanken med RDoC er at integrere alle niveauer af tilgængelig information (fra genetik til symptomer) for at beskrive spektret fra normal til patologisk psykisk tilstand.

Avancerede multivariate statistiske modeller benyttes i stigende grad, når man skal finde mønstre i komplekse data, ofte benævnt »big data«-analyser. Inden for psykoseforskningen er der især fokus på at bruge strukturelle MR-skanninger hos personer med høj risiko for psykose til at forudsige sygdomsforløbet (f.eks. symptomremission versus manifest skizofreni) [15], eller MR-skanninger fra patienters første psykotiske episode til at forudsige sygdomsforløbet (f.eks. symptomremission versus behandlingsresistens) [16]. Umiddelbart giver mange af studierne anledning til optimisme, da algoritmerne generelt klassificerer patienterne med signifikant præcision. Imidlertid har man haft vanskeligheder med at reproducere klassifikationerne i multicenterstudier, når MR-skanningsbillederne og patienterne kommer fra forskellige centre [17]. PSYSCAN er et igangværende EU-støttet multicenterprojekt, som netop har til hovedformål at udvikle et stabilt MR-baseret værktøj til anvendelse i klinikken [18].

En anden strategi i retning mod at få neuropsykiatrien nærmere klinisk praksis er at kombinere data fra forskellige modaliteter i såkaldt multimodale, multivariate analyser. En nyere undersøgelse af objektivt indhentede neurokognitive og elektrofysiologiske data fra ikke tidligere behandlede patienter med skizofreni viste, at der var to subgrupper af patienter. Før behandling var de to grupper uadskillelige med hensyn til kliniske symptomer og funktionsniveau, men patienterne

i de to grupper responderede signifikant forskelligt på den første behandling med amisulprid, som er et selektivt dopamin D2-receptorblokerende antipsykotikum [19]. Undersøgelsesresultaterne støtter antagelsen om, at den brede kliniske fænotype »skizofreni« dækker over forskellige neurobiologiske forstyrrelser, som hver især kræver forskellig behandling. Konklusionen udfordrer således den fremherskende dopaminhypotese, der implicerer, at skizofreni er karakteriseret ved en faskis ubalance mellem kortikal og subkortikal dopaminaktivitet [20]. I en nyere hypotese foreslår man, at patienter, der har skizofreni og responderer på konventionelle dopaminblokerende antipsykotika, har en hyperdopaminerg tilstand, hvorimod behandlingsresistente patienter, som end ikke responderer på clozapin, har en nondopaminerg tilstand [21]. Det er foreslået, at den nondopaminerge skizofrenitype skulle være associeret med primære forstyrrelser i glutamatsystemet, men forstyrrelser i blandt andet gammaaminosmørsyre- og serotonin 2A-systemerne har også været foreslået [22, 23].

Kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor patienter allerede ved første behandlingsforsøg stratificeres efter dopaminerg aktivitet målt ved positronemissionstomografi (PET) og herefter randomiseres til konventionel antipsykotisk behandling eller nondopaminerg behandling, er nødvendige for at afklare den kliniske validitet af hypotesen om dopaminerg og nondopaminerg skizofreni. Evidens for behandlingsmæssig konsekvens af sådanne PET-undersøgelser vil skabe udfordringer for sundhedssystemet, hvad angår tilgang til og kapacitet af PET-skannere i relation til klinisk psykiatrisk udredning.

PRIMUM NON NOCERE

I lægevidenskaben er der generelt proportionalitet mellem en sygdoms sværhedsgrad og behandlingens bivirkninger. Skizofreni er en alvorlig sygdom, og antipsykotisk medicin er forbundet med risiko for en række ubehagelige, men også potentielt skadelige metaboliske bivirkninger, og patienter med skizofreni dør 15-20 år tidligere end baggrundsbefolkningen [24]. Bivirkningerne til trods er langtidsprognosen bedre for patienter, som får behandling end for nonkompliante patienter [25]. Klinisk er det ofte en vanskelig balance at afstemme den antipsykotiske behandling for at opnå bedst mulig symptomkontrol og færrest mulige bivirkninger.

Tidligere har man opfattet skizofreni som en kronisk og livslang tilstand, og de kliniske retningslinjer for behandlingsvarigheden afspejler i en vis udstrækning denne antagelse (Tabel 1) [26]. Nyere undersøgelser tyder imidlertid på, at op mod 20-30% af førstestepisodepatienterne klarer sig helt uden medicin efter ti år [27, 28]. Randomiseret undersøgelse af mu-

FIGUR 2



Udvikling af skizofreni er associeret med en markant genetisk komponent [8]. En socialt belastet opvækst er dermed ikke eneste forklaring på skizofreni eller anden svær psykisk lidelse.
»Portræt af en far (min)«, Carsten Dahl, 2016, privateje. Gengivet med tilladelse.

ligheden for identifikation af patienter, der kan profitere af dosisreduktion eller seponering, er påbegyndt [29], men stor varsomhed er påkrævet, da de fleste af patienterne fortsat behøver antipsykotisk behandling efter ti år.

NEURODEVELOPMENTAL UDVIKLING

De karakteristiske kliniske symptomer på skizofreni debuter typisk i de sene teenageår til midt-20'erne, men anamnesen vil ofte give indtryk af mangeårige, mere uspecifikke vanskeligheder både socialt, adfærdsmæssigt og kognitivt. Der er udviklet kliniske kriterier for patienter, der er i højrisiko for at få psykose, men kriterierne synes at identificere patienter, der er i risiko for at få senere psykiatriske diagnoser i bred forstand, og er ikke specifikke for skizofreni [30]. Epidemiologiske undersøgelser har identificeret intrauterine og postna-

TABEL 1

Den aktuelt anbefalede antipsykotiske behandlingsvarighed af patienter med skizofreni (adapteret efter [26]).

	Behandlingsvarighed, år
Førstepisode skizofreni	1-2
Skizofreni med 1 tidligere tilbagefald	2-5
Skizofreni med gentagne tilbagefald	> 5

tale forhold, f.eks. materielle infektioner [10], materielle niveauer af D-vitamin [12] og materielle niveauer af n-3-polyumættede fedtsyrer [11], som øger risikoen for skizofreni, men disse forhold øger imidlertid også risikoen for andre alvorlige psykiske lidelser som ADHD, autisme og bipolar sygdom. Prospektive undersøgelser af biologisk velkarakteriserede fødselskohorter er nødvendige for at afklare mulige kausale sammenhænge mellem tidlig inflammation og niveauer af mikronæringsstoffer på den ene side og risikoen for udvikling af specifikke kliniske psykiatriske manifestationer eller mere generel psykisk sårbarhed på den anden.

KONKLUSION

De senere års neuropsykiatriske forskning tyder på, at skizofreni er et klinisk såvel som biologisk yderst komplekst og heterogent syndrom. Perspektiverne i subgruppering, målrettet behandling og afklaring af tidlige kausale risikofaktorer giver tro på, at den omfattende neuropsykiatriske viden i de kommende år vil blive omsat til klinisk psykiatrisk praksis til direkte gavn for patienterne med skizofreni.

KORRESPONDANCE: Bjørn H. Ebdrup. E-mail: bebdrup@cnsr.dk

ANTAGET: 31. oktober 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. februar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:495-500.
- <https://www.psychologytoday.com/blog/side-effects/201305/the-nimh-withdraws-support-dsm-5> (3. nov, 2017).
- Chong HY, Teoh SL, Wu DB-C et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:357-73.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-29.
- Ebdrup BH, Knop FK, Madsen A et al. Glucometabolic hormones and cardiovascular risk markers in antipsychotic-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e899-e905.
- Demjaha A, Lappin JM, Stahl D et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* 2017;47:1981-9.
- Krakauer K, Ebdrup BH, Glenthøj BY et al. Patterns of white matter microstructure in individuals at ultra-high-risk for psychosis: associations to level of functioning and clinical symptoms. *Psychol Med* 2017;47:2689-707.
- Hilker R, Helenius D, Fagerlund B et al. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry* 1. sep 2017 (epub ahead of print).
- Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of schizophrenia: overview of methods, findings and limitations. *Front Hum Neurosci* 2017;11:322.
- Dreier JW, Berg-Beckhoff G, Andersen AMN et al. Fever and infections during pregnancy and psychosis-like experiences in the offspring at age 11. *Psychol Med* 24. jul 2017 (epub ahead of print).
- Bos DJ, van Montfort SJJ, Oranje B et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: what is the evidence? *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:546-61.
- Daraki V, Roumeliotaki T, Koutra K et al. High maternal vitamin D levels in early pregnancy may protect against behavioral difficulties at pre-school age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 6. jul 2017 (epub ahead of print).
- Adam D. Mental health: on the spectrum. *Nature* 2013;496:416-8.
- <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml> (3. nov 2017).
- Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:700.
- Koutsouleris N, Kahn RS, Chekroud AM et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:935-46.
- Nieuwenhuis M, Schnack HG, van Haren NE et al. Multi-center MRI prediction models: predicting sex and illness course in first episode psychosis patients. *Neuroimage* 2017;145:246-53.
- www.psycscan.eu/ (3. nov 2017).
- Bak N, Ebdrup BH, Oranje B et al. Two subgroups of antipsychotic-naïve, first-episode schizophrenia patients identified with a Gaussian mixture model on cognition and electrophysiology. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1087.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
- Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry* 2014;205:1-3.
- Egerton A, Modinos G, Ferrera D et al. Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1147.
- Rasmussen H, Erritzoe D, Andersen R et al. Decreased frontal serotonin2A receptor binding in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:9-16.
- Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One* 2013;8:e55176.
- Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67(suppl 5):3-8.
- www.regioner.dk/media/2132/beh-jan-2016-psykotiske-tilstande-hos-voksne.pdf (3. nov 2017).
- Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;182:42-8.
- Gotfredsen DR, Wils RS, Hjorthøj C et al. Stability and development of psychotic symptoms and the use of antipsychotic medication – long-term follow-up. *Psychol Med* 2017;47:2118-29.
- Stürup AE, Jensen HD, Dolmer S et al. TAILOR – tapered discontinuation versus maintenance therapy of antipsychotic medication in patients with newly diagnosed schizophrenia or persistent delusional disorder in remission of psychotic symptoms: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials* 2017;18:445.
- Simon AE, Umbricht D, Lang UE et al. Declining transition rates to psychosis: the role of diagnostic spectra and symptom overlaps in individuals with attenuated psychosis syndrome. *Schizophr Res* 2014;159:292-8.