

Risikofaktorer og ætiologi for udvikling af skizofreni

Ole Mors^{1,3,4} & Anders Dupont Børglum^{2,3,4}

For præcis 30 år siden foreslog *Daniel Weinberger* [1], at skizofreni var en cerebral udviklingsforstyrrelse, som var et resultat af en interaktion mellem genetiske og miljømæssige faktorer. Denne hypotese er siden udviklet til en sammenhængende forståelse af, hvordan skizofreni ætiologisk og psykopatologisk kan indgå i et kontinuum med mental retardering, autismspektrumforstyrrelser, ADHD, skizofreni, skizoaffektiv psykose og bipolar lidelse [2]. Skizofreni opfattes således som et heterogent syndrom af psykopatologiske symptomer og kognitive deficit overlappende med andre psykiske sygdomme og med en delvis fælles ætiologisk baggrund.

Gener styrer den normale hjerneudvikling og er aktive i specifikke perioder, som fortsætter helt til 30-årsalderen. I adolescensen og den tidlige voksenalder er der omfattende elimination af synapser i associationscortex (f.eks. den frontale cortex). Tidspunkterne, hvor de miljømæssige påvirkninger udøver deres effekt, må ligeledes antages at omfatte hele fostertilstanden, perinatalt, i barndommen og gennem adolescensen.

I denne artikel vil vi give en status over betydningen af den genetiske baggrund, de miljømæssige risikofaktorer og deres indbyrdes interaktion i udvikling af det skizofrene syndrom.

FRA GENETISKE RISIKOVARIANTER TIL BIOLOGI

Nedarvet genetisk variation udgør den største ætiologiske komponent for udviklingen af skizofreni med en heritabilitet i tvillingestuder så høj som 80% [3]. Den genetiske risiko findes ved både hyppige og sjældne varianter.

De hyppige varianter forekommer i befolkningen med en hyppighed på mindst 1% og identificeres ved *genome wide association studies* (GWAS). Tusindvis af hyppige risikovarianter [3, 4] bidrager hver især med en beskedne risikoforøgelse på 5-20%, men kan samlet forklare mellem en tredjedel og halvdelen af den samlede heritabilitet [5, 6]. Ved at aggregere tusindvis af disse varianter kan man beregne en score for en persons samlede genetiske sårbarhed, en såkaldt *polygenic risk score* (PRS), og det er bemærkelsesværdigt, at personer med den højeste PRS kan have op til 20 gange større skizofrenirisiko end personer med den laveste PRS [6].

I et banebrydende GWAS fra 2014, hvor man inkluderede 36.989 personer med skizofreni og 113.075 kontrolpersoner, fandt man 108 uafhængige associationer spredt over hele genomet [6]. I en nyligt offentliggjort GWAS kunne man øge dette antal til 143 ved yderligere at inkludere ca. 4.000 personer med skizofreni [7]. Denne øgning bekræfter det generelle mønster af komplekse fænotyper ved GWAS, hvor der efter en initial fase ses en lineær sammenhæng mellem antal signifikante associationer og antal inkluderede personer med den pågældende fænotype [8] (**Figur 1**). Det er således muligt at identificere betydeligt flere hyppige varianter og dermed opnå en ny ætiologisk indsigt ved fortsat at øge antallet af personer med skizofreni i GWAS.

Ud over hyppige risikovarianter er der sjældne varianter, som individuelt medfører en betydelig risikoforøgelse med oddsratioer fra 1,5 til over 50 [9-12] (**Figur 2**). Disse er næsten udelukkende meget sjældne kopi-antalsvarianter, som typisk omfatter flere gener, og som ud over skizofreni også øger risikoen for andre udviklingsforstyrrelser som autisme og mental retardering. Der er imidlertid også evidens for, at sjældne varianter, hvori der kun indgår et enkelt eller nogle få basepar i den kodende del af generne, kan bidrage med betydelig risikoforøgelse. Dette kan konkluderes fra nyligt publicerede sekventeringsbaserede studier, hovedsageligt såkaldte *whole exome sequencing* (WES)-studier [10-12]. Det er især ultrasjældne varianter med genodelæggende effekter, der øger sygdomsrisikoen. Der er i dag blot identificeret et enkelt risikogen via WES-studier (*SETD1A*) (**Figur 2**), men specifikke, funktionelt

STATUSARTIKEL

1) Forskningsenheden for Psykoser, Aarhus Universitetshospital
2) Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet
3) The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research, iPSYCH, Aarhus Universitet
4) Centre for Integrative Sequencing, iSEQ, Aarhus Universitet

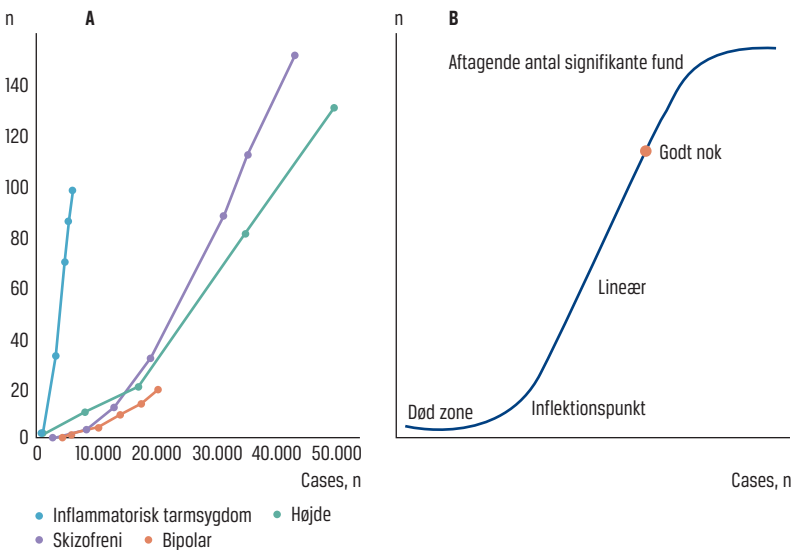
Ugeskr Læger
2018;180:V10170762

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Skizofreni har en høj heritabilitet, men der er også flere miljømæssige risikofaktorer. Vi troede, at det var en velafgrænset sygdoms enhed.
- ▶ Skizofreni er ekstremt polygen med multiple miljømæssige risikofaktorer, som udøver deres effekt gennem miljø-miljø-interaktioner og gen-miljø-interaktioner, og risikofaktorerne er delvist fælles med risikofaktorerne for andre psykiske sygdomme.
- ▶ Det vil på længere sigt føre til en omfattende ændring af vores diagnostiske klassifikation baseret på en ætiologisk forståelse og med et overlappende kontinuum af kliniske symptomer. De genetiske fund har både givet indsigt i konkrete sygdomsmekanismer og tyder på nye angrebepunkter for medikamentel behandling.

FIGUR 1

A. Antal *genome-wide* signifikante *single nucleotide polymorphisms* som funktion af antal cases. B. Antal *genome-wide* signifikante associationer som funktion af antal cases med en kompleks sygdom [8].



grupperede gensæt, især med relation til synapsefunktion, har en øget byrde af sjældne kodende varianter, og flere specifikke gener vil kunne identificeres ved større WES-studier med et øget antal personer med skizofreni.

Disse landvindinger i afdækningen af den genetiske, ætiologiske komponent har medført ny indsigt i de biologiske sygdomsmekanismer. Overordnet ses de genetiske fund at konvergere i funktionelle enheder, ofte re-

fereret til som *pathways*. Det drejer sig primært om gensæt med relation til synapsefunktion, særligt med betydning for glutamaterg neurotransmission, gamma-aminosmørsyreneurotransmission og synaptisk plasticitet [13-15].

Det er endvidere bemærkelsesværdigt, at gensæt, som koder for empiriske mål for antipsykotisk behandling, også er signifikant beriget for genetisk skizofreni-risiko. Disse resultater understreger den psykofarmakologiske relevans af de genetiske fund med henblik på identifikationen af nye angrebepunkter for den medikamentelle behandling [16].

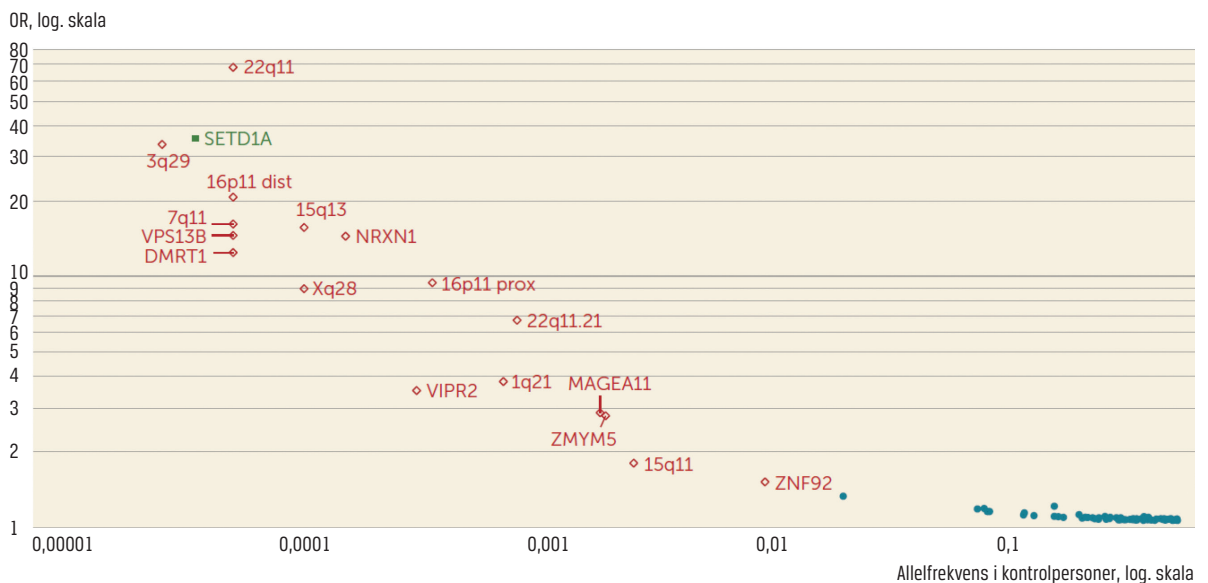
Blandt de specifikke genetiske signaler kan det stærkeste GWAS-signal fremhæves. Det er beliggende i det meget komplekse HLA-område på kromosom 6, og hovedparten af risikoeffekten tilskrives en strukturel variation af *C4*-genet, som koder for komplementfaktor 4 i det medfødte immunforsvar [17]. Der er således evidens for, at en genetisk betinget øget ekspresion af en form af *C4*-genet, *C4A*, medfører en øget eliminering af synapseforbindelser, hvilket øger risikoen for skizofreni og til dels forklarer det reducerede antal synapser i hjernen hos personer med skizofreni.

MILJØMÆSSIGE RISIKOFAKTORER

Man har i epidemiologiske studier påvist mange miljømæssige risikofaktorer, som er replikeret i forskellige populationer med relative risici på 1,1-3,0 (Tabel 1). Det er et gennemgående problem at fastslå, om risikofaktorerne er kausale, fordi associationen kan være et resultat af selve sygdomsprocessen, genetisk konfundering, gen-miljø-interaktion eller pleiotropi. Endvidere er flere risikofaktorer ikke specifikke for skizofreni,

FIGUR 2

Signifikante genetiske associationer for skizofreni: odds-ratio (OR) for allelfrekvenser hos kontrolpersoner. Fyldte cirkler: association mellem skizofreni og hyppige varianter ($p < 1 \times 10^{-9}$). Tomme firkanter: kopiantalsvarianter, der er associeret med skizofreni. Fyldt firkant: den eneste variant, der er identificeret via *whole exome sequencing* [8].



men også for mental retardering, autisme, ADHD eller bipolar lidelse.

Effekten af de miljømæssige faktorer kan være betinget eller forstærket af tidligere eksponeringer, så der opstår miljø-miljø-interaktioner, og i et enkelt studie har man beregnet en kumulativ risikoscore, som var associeret med overgang fra højrisikostatus (første- og andengrads slægtninge til personer med skizofreni) til start på psykose [18].

I et dansk registerbaseret studie fandt man, at eksponering for maternel infektion i fostertilstanden og psykologiske traumer omkring puberteten hver for sig øgede risikoen for, at der hos kvinder udvikledes skizofreni. Imidlertid var der en kønsspecifik synergistisk effekt mellem de to eksponeringer hos mænd [19]. I studiet understregede man desuden vigtigheden af tidspunktet for eksponeringen, idet traumer før puberteten også havde en selvstændig effekt, men derimod ikke nogen interaktion med maternel infektion. Nedenfor gennemgås udvalgte risikofaktorer fra Tabel 1.

ÅRSTIDSVARIATION OG D-VITAMIN

I de seneste 20 år har det været kendt, at årstidsvariation og immigration er risikofaktorer for skizofreni, og der er fundet et lavt D-vitamniveau hos børn, der er født i de sene vintermåneder, samt hos børn af immigranter [20]. Ud over at være afgørende for calciumhomøostasen er D-vitamin også et vigtigt hormon for den normale hjerneudvikling og er tæt forbundet med dopaminerg neurotransmission. D-vitaminmangel kan derfor være en risikofaktor for skizofreni [21], og i igangværende studier undersøges det, om de genetiske risikovarianter i calciumkanalgenerne *CACNA1C* og *CACNA1B* er forbundet med en øget risiko for skizofreni i interaktion med eksponering for lavt D-vitamniveau i fostertilstanden.

Mangelfuld ernæring i fostertilstanden er også en risikofaktor, som det er påvist ved hungersnød, hvilket formentlig kan tilskrives bl.a. folatmangel.

ÅRSTIDSVARIATION OG INFEKTIONER

En alternativ eller synergistisk forklaring på den øgede skizofrenirisiko ved fødsel i det tidlige forår har været eksponering for influenza [22] hos børn af de kvinder, som var i andet trimester under det forudgående efterårs influenzaepidemi.

Uafhængigt af årstid er infektioner med herpes, inklusive cytomegalovirus ligeledes risikofaktorer [23]. Den ætiologiske mekanisme er ikke en direkte infektion af fosteret, men antages at være en indirekte påvirkning af fosterets hjerneudvikling via maternel immunaktivering med øget niveau af f.eks. cytokiner eller blot tilstedeværelsen af maternelle antistoffer.

Generelt er maternelle infektioner både før eller under graviditeten associeret med en højere risiko for skizofreni hos barnet.

Efter fødslen har personer, som senere udvikler skizofreni, selv en øget infektionstilbøjelighed, som viser sig ved hyppigere hospitalskontakter [24] og ved infektioner, der bliver behandlet med antibiotika i primærsektoren [25].

URBANISERINGSGRAD

Høj befolkningstæthed ved fødslen er en risikofaktor for skizofreni, og der er en dosis-respons-sammenhæng med højere risiko, jo større urbaniseringsgrad. Forskellene mellem land og by afspejler ikke selektiv migration mod storbyen eller forskelle i brug af sundhedssektoren, men betragtes som en »proxy« for underliggende risikofaktorer, som f.eks. kunne være eksponering for infektioner, forurening og toksiner eller social deprivation og manglende social støtte. En ny undersøgelse vi-

TABEL 1

Eksponeringsvinduer for miljømæssige risikofaktorer for skizofreni.

Risikofaktor	Grad af evidens	Relativ risiko	Definition af risikofaktor
<i>Før graviditet</i>			
Infektioner	+++	1,5	Maternel IgG
<i>Under graviditet</i>			
Infektioner	+++	1,5	Maternel IgG eller immunaktivering
Infektion	++	1,6	Mater indlagt pga. infektion under graviditeten
Mangelfuld ernæring	+++	2	Hungersnød, folatmangel
Lavt D-vitamniveau	++	2,1	Målt ved fødslen i PKU-kort
1.-gradsslægtning død	++	1,7	-
<i>Perinatalt</i>			
Præterm fødsel	++	1,3	-
Fødselstidspunkt	+++	1,1	Sen vinter og tidligt forår
Fødselskomplikationer	+++	2	Kompliceret fødsel, intrauterin væksthæmning
<i>Opvækstmiljø i barndom og adolescens</i>			
Bymæssighed	+++	1,9	København sammenlignet med landområde
Minoritetsstatus: immigrant	+++	2	--
Fattigdom	+++	2	-
Neglekt	+++	2,9	-
Fysisk mishandling	+++	3	-
Seksuelt misbrug	+++	2,4	-
Forælder død	+++	1,7	-
Svær infektion, hospitalsbehandlet	++	1,4	--
Lettere infektion behandlet i almen praksis	+	1,4	-
<i>Stofmisbrug i adolescens</i>			
Cannabis	+++	1,8	Hyppig brug i puberteten
<i>Umiddelbart op til debut af skizofreni</i>			
Belastende livsbegivenheder	++	3,2	-

Ig = immunglobulin; PKU = fenyktonuri.

+: nogen evidens i form af et enkelt studie; ++: evidens fra adskillige studier; +++: stærk evidens fra gentagne replikationer og metaanalyse.

ser klart, at øget bymæssighed er en risikofaktor for de fleste psykiske lidelser [26].

BELASTENDE LIVSBEGIVENHEDER

Der foreligger solid evidens for, at psykosocialt belastende livsbegivenheder i barndommen øger risikoen for skizofreni [18], men det er mere usikkert, om det er tilfældet efter 18-årsalderen, hvor de kunne være udløsende faktorer for debut af psykosen. Der er kun udført få, mindre studier, oftest som tværnsnitsundersøgelser, om dette spørgsmål [27].

GEN-MILJØ-INTERAKTION

Gen-miljø-interaktionsanalyser er kun lige begyndt, fordi der først nu er tilstrækkeligt store datasæt af cases og kontrolpersoner med både genetiske data og miljø-mæssige eksponeringer. Det danske populationsbase-rede iPSYCH-initiativ omfatter 77.639 personer og er verdens største enkeltstudie til undersøgelse af gen-miljø-interaktioner [28]. iPSYCH har fostret undersøgelser af interaktion mellem PRS for skizofreni og miljøeksponeringer: bymæssighed og PRS [29] samt PRS og tidligere infektioner [24], som begge var negative. Vi har identificeret en polymorfi i *CTNNA3*-genet, hvor bærere af risikoallelen havde fem gange øget risiko for at få skizofreni, hvis moderen tidligere havde været eksponeret for en cytomegaloinfektion [30]. Men ingen af studierne er replikerede.

KONKLUSION

Ingen enkelt genetisk variant eller enkeltstående miljø-mæssig påvirkning er kausal for skizofreni. Ætiologisk er sygdommen multifaktoriel, ekstremt polygen med multiple miljø-mæssige risikofaktorer, som udøver deres effekt i fostertilstanden, perinatalt, i barndommen og i den tidlige adolescens, hvor vi forventer at kunne identificere både miljø-miljø-interaktioner og gen-miljø-interaktioner. Det er overraskende, at de fleste kendte genetiske og miljø-mæssige risikofaktorer er fælles for flere psykiske lidelser, hvor især skizofreni, bipolar sygdom og depression er kausalt forbundne. Det er resultaterne af de genetiske undersøgelser, som nu tyder på, at der er konkrete biologiske mekanismer for udvikling af skizofreni, og identifikationen af de miljø-mæssige risikofaktorer giver løfter om en mulig primær forebyggelse i fremtiden. Men der er lang vej igen, og det kræver en vedvarende, storstilet international indsats, hvor dansk psykiatrisk forskning fortsat står meget stærkt på grund af data fra de danske populationsbase-rede registre og biobanker.

KORRESPONDANCE: Ole Mors. E-mail: nielmors@rm.dk

ANTAGET: 4. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. februar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
- Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry* 2017;16:227-35.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-51.
- Loh PR, Bhatia G, Gusev A et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. *Nat Genet* 2015;47:1385-92.
- International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
- Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and maintained by background selection. *Nat Genet* 2018 (i trykken).
- Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM et al. Psychiatric genomics: an update and an agenda. *Am J Psychiatry* 2018;175:15-27.
- Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 2012;148:1223-41.
- Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014;506:179-84.
- Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;506:185-90.
- Genovese G, Fromer M, Stahl EA et al. Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. *Nat Neurosci* 2016;19:1433-41.
- Marshall CR, Howrigan DP, Merico D et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017;49:27-35.
- Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR et al. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in schizophrenia. *Neuron* 2015;86:1203-14.
- Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci* 2015;18:199-209.
- Gaspar HA, Breen G. Pathways analyses of schizophrenia GWAS focusing on known and novel drug targets. *bioRxiv*, 2017. <http://biorxiv.org/content/early/2017/01/06/091264.abstract> (8. jan 2018).
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;530:177-83.
- Padmanabhan JL, Shah JL, Tandon N et al. The "polyenviromic risk score": aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophr Res* 2017;181:17-22.
- Debois J-C PG, Larsen JT, Munk-Olsen T et al. Joint effects of exposure to prenatal infection and peripubertal psychological trauma in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017;43:171-9.
- Vinkhuyzen AA, Eyles DW, Burne TH et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:161-7.
- McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:889-94.
- Barr CE, Mednick SA, Munk-Jorgensen P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:869-74.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Hougaard DM et al. A Danish National Birth Cohort study of maternal HSV-2 antibodies as a risk factor for schizophrenia in their offspring. *Schizophr Res* 2010;122:257-63.
- Benros ME, Trabjerg BB, Meier S et al. Influence of polygenic risk scores on the association between infections and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2016;80:609-16.
- Köhler O, Petersen L, Mors O et al. Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:97-105.
- Vassos E, Agerbo E, Mors O et al. Urban-rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2016;208:435-40.
- Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
- Pedersen C, Bybjerg-Grauholm J, Pedersen MG et al. The iPSYCH2012 case-cohort sample: new directions for unravelling genetic and environmental architectures of severe mental disorders. *Mol Psychiatry* 2018;23:6-14.
- Paksarian D, Trabjerg BB, Merikangas KR et al. The role of genetic liability in the association of urbanicity at birth and during upbringing with schizophrenia in Denmark. *Psychol Med* 2018;48:305-14.
- Børjglum AD, Demontis D, Grove J et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci. *Mol Psychiatry* 2014;19:325-33.