

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

til en sådan model vil CNV'er med høj penetrans og svær sygdomsmanifestation hurtigere blive elimineret, mens klinisk mindre alvorlige varianter vil videreføres gennem flere generationer. En sådan genetisk model for skizofreni vil kunne forklare forekomst af både sporadiske og familiære tilfælde af sygdommen og i begrænset udstrækning også diskordans mellem monozygote tvillinger. En konceptuel konsekvens af denne sygdomsmodel er, at de arvelige faktorer ved skizofreni ikke udelukkende er egentlige kausale genvarianter, men også selve den genomiske ustabilitet. Det bliver interessant at afklare, om nogle CNV'er gør bærerne af disse særligt følsomme for ikkegenetiske risikofaktorer for skizofreni, eller om disse risikofaktorer kan påvirke de novo-frekvensen af CNV'er.

Identifikation af submikroskopiske deletioner blandt patienter med skizofreni må antages at få klinisk og videnskabelig betydning. Fundene giver umiddelbart anledning til overvejelser om genetisk baseret eller assisteret diagnostik, omend CNV'ernes specificitet mht. klinisk manifestation, prognose eller terapeutisk respons endnu ikke er afklaret. Inden for børne- og ungdomspsykiatri vil identificering af individer med høj risiko for at udvikle skizofreni kunne lette og målrette studier af profylaktiske tiltag og tidlig intervention samt danne baggrund for struktureret genetisk rådgivning på klinisk indikation.

Patogenesisen og -fysiologien ved skizofreni er i al væsentlighed ukendt og har således ikke dannet udgangspunkt for de nuværende behandlingstilbud. Påvisning af mutationer, der indebærer høj risiko for at udvikle en svær sindslidelse, giver en enestående mulighed for at identificere, hvilke neurobiologiske processer der er påvirket ved sygdommen. Skizofreni har ofte været fremstillet som en rent menneskelig lidelse, da de psykopatologiske forstyrrelser i menneskelig kognition ikke kunne genskabes i dyremodeller. Et spændende perspektiv ved de identificerede CNV'er er muligheden for at lave transgene eller knock-out-dyr, der bærer de tilsvarende deletioner af de identificerede regioner eller af et enkelt gen. Sådanne tiltag vil for første gang åbne mulighed for udvikling af farmakologisk, terapeutisk behandling eller profylakse, der er baseret på biologisk indsigt i de underliggende patologiske processer ved sygdommen. Indsigt i disse processer vil antageligt danne baggrund for udvikling af biologiske markører til monitorering af sygdomsprogression og behandlingseffektivitet.

Det er tillige vores håb, at identifikationen af submikroskopiske kromosomanomalier blandt patienter med skizofreni vil medvirke til at udbrede opfattelsen i befolkningen af skizofreni som en biologisk funderet hjernelidelse.

Korrespondance: *Thomas Werge*, Forskningsinstitut for Biologisk Psykiatri, Psykiatrisk Center Sct. Hans, DK-4000 Roskilde.
E-mail: thomas.werge@shh.regionh.dk

Antaget: 9. oktober 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Det beskrevne arbejde samt den igangværende opfølgende forskning er finansieret gennem bevillinger fra Psykiatrisk Grundforskningsfond og fra den Europæiske Kommission; LSHM-CT-2006-037761 (SGENE) og PIAP-GA-2008-218251 (PsychGene).

Litteratur

1. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455:232-6.
2. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-41.
3. Saha S, Chant D, Welham J et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2005;2:e141.
4. Nimgaonkar VL. Reduced fertility in schizophrenia: here to stay? *Acta Psychiatrica Scand* 1998;98:348-53.
5. Crow TJ. Is schizophrenia the price that homo sapiens pays for language? *Schizophr Research* 1997;28:127-41.
6. Huxley J, Mayr E, Osmond H et al. Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature* 1964;204:220-1.
7. Xu B, Roos JL, Levy S et al. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet* 2008;40:880-5.
8. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008;320:539-43.
9. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 2008, 10. september (Epub ahead of print).
10. Hoogendoorn ML, Vorstman JA, Jalali GR et al. Prevalence of 22q11.2 deletions in 311 Dutch patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;98:84-8.

Lægemedelstyrelsen

Tilskud til lægemidler

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 3. november 2008 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(J-01-CR-02) Amoxicillin/clavulansyre »Actavis«
tabletter*, Actavis A/S
(N-06-AB-10) Cipralextabletter*, 2care4 ApS
(C-09-DA-01) Cozaar Comp tabletter*, Orifarm A/S
(C-03-BA-11) Indapamid »Orifarm« depottabletter*,
Orifarm Generics A/S
(C-03-BA-11) Indapamid »Stada« depottabletter*,
PharmaCoDane ApS
(G-04-BD-09) Uraplextabletter*, 2care4 ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 3. november 2008.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.