

forskningen har været en øget dopaminfrigørelse ved aktivering af systemet. Den øgede tilbøjelighed til dopaminfrigørelse er i overensstemmelse med hypotesen om, at der i sygdomsprocessen finder en sensitivering af det meso-limbiske dopaminsystem sted [10]. En sådan sensitivering vil forstærkes af påvirkninger, der øger dopaminfrigørelsen, f. eks. psykotiske episoder, diverse misbrugsstoffer samt stress.

Andre data viser, at også forstyrrelser i aktiviteten af præfrontale D1- og D2-receptorer er involveret i patofysiologien. Talrige data har således vist en sammenhæng mellem forstyrrelser i arbejdshukommelsen og dysfunktion svarende til præfrontale D1-receptorer. Samtidig synes der også at være en sammenhæng mellem høj præfrontal D2-aktivitet og positive psykotiske symptomer [11, 12]. Både dyrestudier og et tiltagende antal kliniske undersøgelser peger på, at informationsbearbejdningen afhænger af en hårfin balanceret subkortikal og kortikal dopaminaktivitet og interaktioner mellem disse. Endvidere påvirkes dopaminaktiviteten og informationsbearbejdningen af en lang række andre signalstofs-systemer og miljøpåvirkninger.

Strukturelle kandidatendofænotyper

Såvel hos patienter med skizofreni som hos deres raske slægtninge har man fundet ændringer i hjernens struktur, herunder i de fronto-striato-talamo-kortikale og temporale regioner. Specielt ændringerne i de kortikale områder har hos mange patienter et progressivt forløb, der har vist sig at korrelere med det funktionelle *outcome*. Den progressive atrofi er formentlig primært genetisk betinget, men synes samtidig påvirket af en række miljøfaktorer. I nye studier peges der på, at atrofien korrelerer med, hvor længe patienterne har haft positive psykotiske symptomer. Dette understøtter hypotesen om, at psykosen i sig selv er »giftig«. Om der også er en sammenhæng mellem den tidligere beskrevne dopaminerge sensitivering og atrofien, ved man ikke. I flere studier peges der på, at visse andengenerationsantipsykotika kan have en vis beskyttende effekt på den fremadskridende atrofi [13], men dette er endnu ikke tilstrækkeligt belyst.

Mest konsistent har man hos førsteepisode-patienter fundet reduktion af hippocampus' volumen samt forstørrede ventrikler, men litteraturen støtter også nedsat volumen af basalganglierne. Behandling med førstegenerationsantipsykotika og formentlig også visse andengenerationsantipsykotika [14] øger basalgangliernes volumen, hvorimod skift af behandling fra første- til andengenerationsantipsykotika generelt vil mindske volumen. De volumenændringer i basalganglierne, der er relaterede til antipsykotisk behandling, skyldes formentlig dopaminblokadens, hvorimod den primært nedsatte volumen menes at være relateret til sygdommen.

Antaget: 19. oktober 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

1. Braff DL, Freedman R, Schork NJ et al. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007;33:21-32.
2. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455:232-6.
3. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13-23.
4. Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis – linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res* 2005;79:59-68.
5. Carlsson A. The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:S10-S14.
6. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:371-84.
7. Glenthøj BY, Hemmingsen R. Transmitter dysfunction during the process of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999;395:105-12.
8. Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 2004;74:1-58.
9. Glenthøj BY, Mackeprang T, Svarer C et al. Frontal dopamine D(2/3) receptor binding in drug-naive first-episode schizophrenic patients correlates with positive psychotic symptoms and gender. *Biol Psychiatry* 2006;60:621-9.
10. Glenthøj A, Glenthøj BY, Mackeprang T et al. Basal ganglia volumes in drug-naive first-episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. *Psychiatry Research-Neuroimaging* 2007;154:199-208.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Olav Wendelboe Nielsen:

Epidemiology of heart failure and clinical application of natriuretic peptide testing in primary care

Disputats

Forf.s adresse: Kardiologisk Afdeling Y, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.
E-mail: own@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 21. november 2008, kl. 14.00, Auditorium L, Indgang 60, Bispebjerg Hospital.
Opponent: *Jens Kastrup og Torsten Toftegård Nielsen.*

Civilingeniør Sune Frederik Lamdahl Justesen:

Production and high-throughput analysis of MHC and MHC-like molecules

Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Valdemarsgade 49a 1.tv, DK-1665 København V.
E-mail: s.justesen@immi.ku.dk
Forsvaret finder sted den 17. november 2008, kl. 14.00, Haderup Auditoriet, Bygning 20, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, 2200 København N.
Bedømmere: cand.scient. *Lars P. Ryder, Ludvig M. Sollid*, Norge, og cand.scient. *Jan Pravsgaard Christensen.*
Vejleder: *Søren Buus.*