

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

20. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
25. Ferdinand RF, Sondejker F, van der Ende J et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100:612-8.

26. Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:45-9.
27. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D et al. A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1114-23.

Neurobiologiske forstyrrelser ved skizofreni

Professor Birte Y. Glenthøj, professor Merete Nordentoft & klinikchef Henrik Lublin

Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Institut for Neuro- og Sansefag, Region Hovedstadens Psykiatri, Psykiatrisk Center Glostrup, Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning, og Psykiatrisk Center Bispebjerg

Skizofreni er en kompleks hjernesygdom; en hvilken som helst gruppe af patienter med en *International Classification of Diseases* (ICD)-10- eller *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM)-IV-baseret skizofrenidiagnose vil derfor lide af en række patogenetisk og patofysiologisk set forskellige sygdomme. Studier, der er baseret på de diagnostiske kriterier, vil på denne baggrund være uegnede til at belyse sygdommens neurobiologi. Dette har man gennem de senere år forsøgt at tage hensyn til ved i stedet at fokusere på biologisk set mere valide endofænotyper. Endofænotyper er objektive målbare markører for de forskellige skizofrenisygdomme, der er associeret til genetisk disposition [1].

Uanset den biologiske baggrund er skizofreni karakteriseret ved forstyrrelser i hjernens bearbejdning af indtryk. I overensstemmelse hermed er ændringer i informationsbearbejdningen – sammen med en række funktionelle, neurokemiske og strukturelle ændringer i de hjernebaner og regioner, der er centrale for de kognitive processer – væsentlige kandidatendofænotyper for sygdommen. Forstyrrelser i informationsbearbejdningen udgør således et væsentligt element i den sårbarhed, der fører til udvikling af psykotiske symptomer (Figur 1).

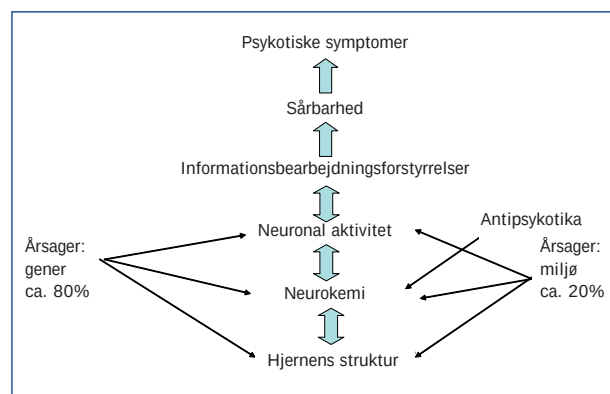
Den neurobiologiske skizofreniforskning har været hæmmet af, at de fleste studier er tværsnitsundersøgelser af patienter, hvis hjerner har været påvirket af sygdomsprocessen og medicinering. Desuden har studierne hyppigst fokuseret på strukturelle, neurokemiske eller informationsbearbejdningsforstyrrelser uden at sammenholde disse med hinanden. Gennem de seneste år er der kommet tiltagende fokus på vigtigheden af at relatere forstyrrelser i de forskellige domæner til hinanden i

forløbsstudier. Herved er man begyndt at kunne karakterisere sammensatte endofænotyper, der øger forståelsen for sygdommen samtidig med, at de kan danne basis for videnskabeligt baserede behandlingsmetoder. I det følgende vil vi gennemgå de vigtigste fund inden for de forskellige domæner (Figur 1) og relatere dem til hinanden, hvor det er muligt.

Som de fleste andre sygdomme skyldes skizofrenierne interaktioner mellem genetisk disposition og miljøet; heraf menes generne at være ansvarlige for ca. 80% [2]. Der er fundet evidens for en lang række gener med epistasis og lav relativ risiko. Der findes imidlertid også eksempler på genetiske ændringer med høj risiko, herunder forskellige sjældne mikrodeletioner [3]. I overensstemmelse med informationsbearbejdningens centrale betydning er de fleste kendte kandidatgener for skizofreni enten direkte eller indirekte relaterede til neural plasticitet eller signalstoffunktion i de kortiko-striato-talamo-kortikale baner og hertil funktionelt associerede regioner, der er centrale for de forskellige kognitive processer, der er forstyrrede ved skizofrenisygdommene [2].

Funktionelle endofænotyper

Deficit i den tidligere informationsbearbejdning, der er blevet målt med psykofysiologiske undersøgelsesmetoder, er blandt de bedst beskrevne kandidatendofænotyper. Det drejer sig bl.a. om forstyrrelser i hjernens evne til at sortere



Figur 1. Relationen mellem strukturelle, neurokemiske og funktionelle endofænotyper for skizofreni.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

indtryk, den såkaldte »filterfunktion« (målt som *PrePulse Inhibition of the startle response* (PPI) eller P50-suppression). Mange patienter med skizofreni og deres raske familiemedlemmer har forstyrrelser i PPI og P50-suppression [1]. Filterfunktionen påvirkes af en lang række forskellige signalstofsystemer, ligesom P50 *gating deficits* er relateret til genet for alfa-7-nikotin-receptoren. Avancerede psykofysiologiske metoder gør det i dag muligt at lokalisere filterforstyrrelserne både særskilt [4] og kombineret med funktionel magnetisk resonans-skanning (fMRI).

Ud over informationsbearbejdningsforstyrrelser menes visse forstyrrelser i hjernens belønningssystem at disponere til udvikling af skizofrene symptomer [5]. Belønningsprocessen deles bl.a. op efter hvorvidt, det er en begivenheds betydning (*salience*) eller belønningens værdi (*valence*), der betinger en aktivering af systemet. I litteraturen peges på, at skizofrene patienter tillægger neutrale stimuli abnorm betydning, hvorved der opstår vrangforestillinger, og at disse *salience*-forstyrrelser er forbundet med forstyrrelser i aktiviteten i hjernens belønningssystem målt vha. fMRI [6].

En lang række studier har også vist en sammenhæng mellem ændringer i hjerneaktiviteten målt med billeddannende metoder og forskellige kognitive kandidatendofænotyper, herunder er der bl.a. vist en korrelation mellem catechol-O-metyltransferase-genet og arbejdshukommelsen [7].

Neurokemiske ændringer

Adskillige studier har dokumenteret forskellige neurokemiske ændringer ved skizofreni – og en sammenhæng mellem hjernens neurokemi og informationsbearbejdning. Forstyrrelserne er specielt relateret til de kortiko-striato-talamo-kortikale baner [8]. Disse feedbackbaner involverer projektioner fra frontalcortex til basalganglierne (glutamaterge baner), videre til thalamus (*gamma-amino butyric acid* (GABA)-erge baner) og herfra tilbage til cortex (glutamaterge baner). De moduleres bl.a. af dopaminergt input fra mesencephalon og af input fra hippocampus (glutamaterge baner). Thalamus virker som et filter for alle indtryk. GABAerge baner fra basalganglierne styrer, om filteret er åbent eller lukket. Kortikale glutamaterge baner lukker filteret ved at stimulere hæmmende GABAerge baner fra basalganglierne, hvorimod øget dopaminfrigivelse åbner filteret. Såvel dopaminerge som glutamaterge forstyrrelser vil på den måde føre til forstyrrelser i filterfunktionen. Denne såkaldte filterhypotese for skizofreni er i dag generelt accepteret, selv om den har vist sig at være langt mere kompliceret end oven for beskrevet [8]. I det følgende vil vi kort beskrive det transmittersystem, der fortsat er i centrum for forståelsen af udvikling af psykotiske symptomer, nemlig dopaminsystemet [6, 8]. Af pladshensyn udelades en række andre vigtige systemer herunder de glutamaterge-, serotonerge-, noradrenerge-, GABAerge- og kolinerge systemer og forskellige peptider – samt en række trofiske faktorer og intracellulære processer.

Faktaboks

Skizofreni er en kompleks sygdom, hvorfor en hvilken som helst gruppe af patienter, der er diagnosticeret på baggrund af de kliniske symptomer i henhold til sygdomsklassifikationerne ICD-10 eller DSM-IV, sandsynligvis vil lide af en række patogenetisk og patofysiologisk set forskellige sygdomme.

Forskningen har i tiltagende grad fokuseret på biologisk set mere valide genetisk betingede endofænotyper.

Uanset den biologiske baggrund er skizofreni karakteriseret ved forstyrrelser i hjernens bearbejdning af indtryk.

Ud over specifikke forstyrrelser i informationsbearbejdningen, der måles med neuropsykologiske eller psykofysiologiske metoder, er en række funktionelle, neurokemiske og strukturelle forstyrrelser væsentlige kandidatendofænotyper for skizofreni.

En række af disse forstyrrelser vil dele patogenetiske og patofysiologiske mekanismer, dvs. udgøre sammensatte endofænotyper, mod hvilke man i fremtiden vil kunne rette mere rationelle, videnskabeligt funderede interventioner.

Dopaminsystemet

Dopaminsystemet deles op i en D1-familie (der består af D1- og D5-receptorsubtyper) og en D2-familie (der består af D2-, D3- og D4-receptorsubtyper). Det er D2-receptorerne, der er forbundet med positive psykotiske symptomer og visse informationsbearbejdningsforstyrrelser. Det er også D2-receptorerne, der blokeres af alle markedsførte antipsykotika, ligesom utallige studier har vist en sammenhæng mellem antipsykotisk effekt og striatal D2-blokade. Som det fremgår af beskrivelsen af de kortiko-striato-talamo-kortikale baner, vil en dopaminblokade nedsætte antallet af stimuli, der når frem til cortex, dvs. modvirke det »stimulations-overload«, der er et resultat af øget dopaminfrigivelse i forbindelse med psykose [8, 9]. Blokaden vil også nedsætte risikoen for at neutrale stimuli fejlagtigt tillægges værdi (*salience*-forstyrrelser). Dette kan være på bekostning af, at ingen indtryk tillægges betydning (»glasklokkeeffekten«). Omvendt kan stoffer, der stimulerer dopaminsystemet, fremkalde psykotiske symptomer. Ud over D2-receptorsubtypen støtter litteraturen også involvering af D1-receptorsubtypen i den skizofrene patologi, hvorimod betydningen af D3-, D4-, og D5-subtyperne er mere usikker.

Dopaminsystemet aktiveres af stimuli, der er vigtige for organismens overlevelse og fremdrift (*salience*) samt af en række misbrugsstoffer. De fleste studier har ikke vist et øget antal D2-receptorer, men et af de mest robuste fund i skizofreni-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

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 signalstofsystemer 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 atrofi 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 atrofi, 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 bekræftet.

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 dopaminblokad, 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 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-naïve 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-naïve 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.
Opponenter: 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 Institut, Blegdamsvej 3, 2200 København N.
Bedømmere: cand.scient. Lars P. Ryder, Ludvig M. Sollid, Norge, og cand.scient. Jan Pravsgaard Christensen.
Vejleder: Søren Buus.