

Vel- kom- men

Af Berit Viuf, journalist

Vi fødes alle med et unikt sæt af gener og i takt med, at man har fået større indblik i genetikken, er en indædt diskussion mellem videnskaberne brudt ud: Kan psykiske lidelser være genetisk betinget?

til genetik- krigen

Der er ingen grænser for de nærmest daglige opdagelser om, hvordan vores arvemasse ikke bare bestemmer, om vi er høje, kraftige, blåøjede, behårede, gumpetunge eller atletiske. Men også om vi er disponeret for kræft, cystisk fibrose og diabetes.

Det ligger lige for at spørge: Hvad med psykiske lidelser? Er de også et produkt af vores DNA? Den foreløbige konklusion er: Vild uenighed.

I Danmark arbejder professor og genetiker Thomas Werge med at binde de molekylære opdagelser sammen til brugbare konklusioner.

– Der er absolut ingen tvivl om, at genetik har en betydning for psykisk sygdom på samme måde som andre velkendte komplekse fænomener, lyder det fra Werge, som på Psykiatrisk Sct. Hans i Region Hovedstadens Psykiatri er leder af en af forskningsgrupperne i iPSYCH initiativet, der arbejder på at finde genetiske og miljømæssige årsager til psykisk sygdom.

I Norge er psykolog Roar Fosse knap så sikker.

– Jeg kan ikke se, at det stemmer med, hvad man har fundet. Hvis man ser på genforskning

på vedvarende psykosser, så vil jeg ikke sige, at man har dokumenteret, at generne har betydning, siger Fosse, der er ansat i forsknings- og udviklingsafdelingen på Vestre Viken Sykehus.

Og fra sit kontor i San Fransisco Bay Area, USA, er praktiserende psykolog Jay Joseph, der intensivt har fulgt forskningen i genetik og psykiatri, endnu mere kritisk:

– Der er primært to metoder, hvor man mener at have fundet dokumentation for genetik som årsag til psykiatriske lidelser. Den ene er slægtskabsstudier som tvillinge- og adoptionsstudier, og de er meget problematiske og baserer sig på falske antagelser. Den anden metode er molekylærgenetiske studier, og disse har vist sig at være en kolossal fiasko. Forskerne burde gå tilbage og reevaluere hele dette paradigme.

Med så forskellige holdninger til, hvorvidt genetik og skrøbeligheden af sindet hører sammen, er det nødvendigt at få baggrunden på plads. Så først: Tvillingestudier. Hvor valide er de undersøgelser, som har ført til jagten på specifikke gener?

Vi kan i dag se, at de mennesker, der har mange (gen, red.) varianter, hyppigere udvikler skizofreni. Og det er også dem, der vil have de hårdeste sygdomsforløb

– Thomas Werge, professor og forskningsleder, Region Hovedstadens Psykiatri

Tvilsomme tvillingestudier

Visse mentale lidelser løber i familien, siges det. Om det løb handler om biologi eller gentagelse af adfærdsmønstre har været en sejlivet diskussion op gennem tiden, men i 1960'erne mente forskere at kunne bevise en sammenhæng mellem arve-massen og risikoen for at få skizofreni. Det var blandt andet danske adoptionsregistre, der levere data til de konklusioner.

Problemet er bare, ifølge psykolog Jay Joseph, at tvillinge- og adoptionsstudierne ved nærmere eftersyn ikke holder vand.

– De fleste studier er af tvillinger, der er opvokset sammen, men de er alle baseret på en falsk antagelse, fortæller Jay Joseph.

I klassiske tvillingestudier antager man, at uanset om de tvillinger, man studerer, er enæggede eller tveæggede (af samme køn), vil de få de samme påvirkninger gennem hele barndommen. Det kaldes *Equal Environment Assumption* (EEA). Eftersom enæggede tvillingers DNA er helt ens, mens tveæggede tvillinger i gennemsnit kun deler cirka 50 procent arvemateriale, konkluderer mange tvillingeforskere, at når enæggede tvillinger er mere ens i adfærd, psykiske lidelser og sygdomstilstande, så skyldes det genetiske faktorer. Joseph er langt fra enig:

– Al dokumentation viser modsat, at enæggede tvillinger bliver behandlet mere ens, og at der oftere er identitetsforvirring. Enæggede bliver opdraget som to halvdele af et hele, og det gør tveæggede tvillinger ikke. Så den grundlæggende antagelse er falsk, og alle resultaterne kan forklares med ikke-genetiske faktorer, siger han.

Hvis tvillingestudier skal bevise noget om genetik, så kræver det en anden type undersøgelse, nemlig studier af tvillinger, der er vokset op hver for sig. Og ifølge Jay Joseph findes der ingen

af den type studier inden for psykiatriske lidelser.

I 1960'erne var den amerikanske psykiatriske forsker Seymour Kety interesseret i tesen om, at skizofreni kunne være genetisk betinget. Men fordi han netop var loren ved de klassiske tvillingestudier, valgte han en anden metode. I samarbejde med den danske psykiater Fini Schulsinger udførte han en række adoptionsstudier. Danmark havde på det tidspunkt et unikt register både over adopterede og psykiatriske patienter, så det var muligt at spore de biologiske forældre til adopterede børn.

Konklusionen på undersøgelserne var, 1) at børn født af en mor med skizofreni havde samme rate af skizofreni, uanset om de voksede op hos moren eller i en adoptivfamilie, og 2) i den biologiske familie af et adoptivbarn med skizofreni fandt man en højere rate af skizofrenide slægtninge end i biologiske familier til ikke-skizofrene adopterede børn.

Men, hævder Joseph, går man studierne igennem med tættekam, kan man se, at der er metodiske problemer. Fx udvider Kety skizofrenidiagnosen til ikke blot at omfatte kronisk skizofreni – hvor man ikke fandt signifikant flere tilfælde af skizofreni hos børn med skizofreni i den biologiske familie – man medtog også diagnoser, som blev anslået at være beslægtet med skizofreni. De opfandt *det skizofrene spektrum*, og først derefter kunne man finde statistisk signifikante resultater.

Et andet kritikpunkt er, at der i de danske adoptionsstudier ikke blev kigget på de miljøfaktorer, som børnene voksede op i. I et senere lignende finsk adoptionsstudie, konkluderede forskerne (Tienari et al), at de tilfælde hvor adoptivbørn udviklede skizofreni, var de alle vokset op i en "alvorligt forstyrret" adoptionsfamilie.

– Så resultaterne kan forklares fuldstændigt med ikke-genetiske faktorer, fastholder Joseph.

Molekylærbiologi på banen

Men hvis tvillingestudierne er for upræcise, så er der siden kommet nye teknologier på banen, som kan undersøge sagen ved helt andre metoder.

Tesen om en genetisk sammenhæng mellem psykiske lidelser og genetik fik for alvor medvind efter en række store studier, som begyndte i 2007. Det nyeste studie fra juli 2014 identificerede 108 steder i genomet med i alt 128 genetiske varianter, der er oftere forekommende hos personer med diagnosen skizofreni (se boks). Næsten 37.000 skizofrene har sammen med en kontrolgruppe på 110.000 leveret DNA.

– Det er studier med stor statistisk styrke, understreger Werge, der har bidraget til studiet med en dansk populationsundersøgelse.

– Udgangspunktet er, at psykiske sygdomme ikke adskiller sig fra andre sygdomme. Det er en forstyrrelse i hjernen, ligesom højt blodtryk er en forstyrrelse i det metaboliske system. Det er ikke noget mystisk, siger han.

Den forstyrrelse forklarer genetikerne med arvemassen. Nogle har simpelthen større risiko for, at en psykiske lidelser bryder ud, mener de. I hvert fald inden for visse lidelser som skizofreni. Studiet, hvor man fandt de 128 varianter, er første skridt mod at klarlægge, om DNA-prøver kan forudsige den risiko.

Norske Roar Fosse har gransket undersøgelsen og finder ikke dens konklusioner overbevisende.

– I undersøgelsen fandt forskerne, at 128 genvarianter kan forklare 3,4 procent af variationen for skizofreni inden for gruppen. Det er ikke så meget. Der er 96,6 procent, der ikke er forklaret, påpeger Fosse.

Et problem er især, påpeger han, at når man ser på dem enkeltvis, findes den hyppigste variant kun 1,4 procent oftere hos skizofreni-patienter end i kontrolgruppen. Det er ikke nok til at lave de konklusioner, som er blevet så *hypet* i medierne, mener han:

– Der er ikke tale om, at det, de finder, er noget unormalt, de finder jo noget, som bare forekommer lidt sjældnere eller lidt oftere i skizofreni-gruppen, siger Fosse.

Til det siger Werge:

– Det er fuldstændigt korrekt. Det er meget, meget almindelige varianter i vores arvemasse. Så almindelige, at mange af varianterne antageligt

også har gavnlige effekter for mennesket. Studierne er designet til at undersøge netop denne type almindelige, normale varianter betydning for psykisk sygdom.

– Men vi kan konstatere, at jo flere af disse varianter en person har, jo større er risikoen for at udvikle skizofreni, siger Werge.

Man skal altså ikke gøre sig håb om at finde et enkelt eller få "skizofreni-gener". Foreløbige estimater anslår, at der er 5.000, måske helt op til 10.000 varianter, der har betydning for skizofreni alene. Kender man varianterne, kan man begynde at måle folks *score*. For mange bække små fører jo som bekendt til en stor å.

– Vi kan i dag se, at de mennesker, der har mange varianter, hyppigere udvikler skizofreni. Og det er også dem, der vil have de hårdeste sygdomsforløb, forklarer han.

Ifølge Werge betyder hver enkelt variant kun fantastisk lidt. Det er det samlede billede, forskerne skal stykke sammen.

– Vi er ikke nået voldsomt langt. Men for syv til ti år siden kunne vi forklare nul. Nu kan vi dog forklare noget, siger han.

Han peger også på, at resultaterne i undersøgelsen er statistisk stærke, fordi variationerne slår ud i 39 befolkningsgrupper, når resultaterne efterprøves.

– Det er ikke effekten, vi har fokus på. Designet vil kun kunne finde varianter med lille effekt. Det er hvor statistisk stærke de signaler, vi finder, er, understreger han.

Fosse har kigget på resultaterne af både det, man kalder 'discoveryforsøgene', som i første omgang skal identificere interessante varianter, og 'replikationsforsøgene', som skal vise, om man får enslydende resultater i en ny gruppe.

– Vi undersøgte hvor mange af de 128 signifikante SNP'er på de 108 loci, som var statistisk

signifikante i både discoveryforsøgene og i replikationsforsøgene. Vi fandt kun tre ud af 108 i totaludvalget, som var statistisk signifikante, siger han.

– Det vigtigste for mig er, om der er fundet empiriske beviser for stærke genetiske associationer til psykiatriske lidelser. Men det kan jeg ikke se, at der er.

Fosses og Josephs kritik af studiet bliver udgivet i en artikel i tidsskriftet *Psychosis* her i oktober.

Hvor enderne mødes

Når det gælder genetik, vil mange individuelle træk beviseligt afhænge af DNA. De blå øjne sidder i genomet. Men for mange træk gælder det, at generne først udtrykkes, når de rigtige miljøfaktorer er til stede.

Et forsimplet eksempel: Flamingoen er egentlig en grå/hvid fugl, men fordi dens føde indeholder bestemte pigmenter – karotinoider – skifter fjerdragten til pink. Det er en unik feature. Den nært beslægtede stork skifter fx ikke farve, selvom den gnasker nok så meget af de samme pigmenter i sig. Eftersom andre fuglearter ikke kaster sig ud i flamboyante farveskift, må det være et genetisk træk forbeholdt flamingoen. Men samtidig er det også 100 procent en miljøfaktor; får flamingoen ingen karotinoider, forbliver den sit gråhvide alter ego.

Uenigheden drejer sig altså udelukkende om, hvorvidt psykiske lidelser hører til blandt de træk, der kræver en prædisposition eller opstår som en konsekvens af miljøets evne til at ændre den plastiske hjerne. Alligevel kan der skimtes konsensus mellem fortalere for genernes rolle, og de der mener, de er uden betydning.

Det er især på grund af en ny videnskabelig gren, som er vokset frem gennem de seneste år: epigenetik. Selvom DNA'et er uforanderligt, er der alligevel en ret stor fleksibilitet i, hvordan generne "tænder og slukker" for produktionen af proteiner. Det betyder groft sagt, at de miljøpåvirkninger, vi udsættes for, er med til at aktivere

forskellige processer i kroppen, og det har også betydning for, hvordan vores hjerne fungerer.

Aktiviteten af vores gener (ikke selve generne) påvirkes af det omgivende miljø. Det kan eksempelvis være de hormoner, vi udsættes for, det, vi spiser, eller traumatiske oplevelser.

Så kan viden om arvemasse, biologiske processer og ikke-genetiske omstændigheder så ikke supplere hinanden? Jo, det er indlysende, mener Werge.

– Når vi bliver klogere på, hvad det er for nogle biologiske processer, der gør sig gældende, så kan vi også lettere forstå hvilke miljøpåvirkninger, der har betydning for hvem, siger han.

Hvis nogle er født tættere på en sygdomsgrænse end andre, og derfor er genetisk disponeret for bestemte sygdomme, så bliver livsvilkår netop en meget vigtig faktor.

– Genetik kan hjælpe os med at forstå, hvilke miljøpåvirkninger der er afgørende for hvem og på den måde hjælpe os i både forebyggelse og behandling, mener Werge.

Andre interesser spøger

Det synspunkt er Fosse enig i, men ser også en indbygget fare i at læne sig for meget op ad biologiske modeller.

– Hvis behandlere ikke mener, at patientens egen indsats er så væsentlig, fordi det er en biologisk forstyrrelse, så risikerer man at pacificere patienten med medicin i stedet for at forholde sig til patientens tanker og følelser, påpeger Fosse.

Både Fosse og Joseph mener også, at det store fokus på at finde genetiske årsager skygger for videre forskning inden for forebyggelse og behandling af de miljøfaktorer, som allerede har vist sig at have betydning for udvikling af psykotiske lidelser. Faktorer som seksuelle overgreb, fysiske overgreb, psykisk og fysisk negligering, overkontrol og stress i svangerskabet.

– Hvis vi skal forstå årsagerne til mentale lidelser, må vi kigge uden for kroppen. Det er der, årsagerne ligger, siger Joseph.

Der er magtfulde politiske og økonomiske interessegrupper, der gerne vil fastholde blikket på kroppen, fordi samfundet så ikke behøver at se på de sociale og miljømæssige årsager, den strukturelle undertrykkelse og så videre. Det er mere rentabelt at bruge psykofarmaka end at forbedre folks livs-omstændigheder.

– Jay Joseph, *privatpraktiserende psykolog og forfatter, USA*

For Joseph er det også et spørgsmål om økonomi:

– Der er magtfulde politiske og økonomiske interessegrupper, der gerne vil fastholde blikket på kroppen, fordi samfundet så ikke behøver at se på de sociale og miljømæssige årsager, den strukturelle undertrykkelse og så videre. Det er mere rentabelt at bruge psykofarmaka end at forbedre folks livs-omstændigheder. Det retfærdiggør brugen af medicin, når man ser psykiatriske lidelser som medicinske lidelser, mener Joseph.

Dermed handler diskussionen om genetik versus miljø ikke blot om forskere, der står uenige i hvert sit ringhjørne, men også om langt større strukturelle problematikker i forhold til prioriteringer i behandlingen, og når midlerne skal fordeles. ○

Gener

Gener består af byggesten – *basepar* – som giver besked om, hvilke proteiner kroppen skal danne.

De fleste gener hos mennesker er næsten identiske, men kigger man nærmere efter, er der alligevel individuelle varianter, hvor en byggesten (basepar) i en gensekvens kan være forskellig fra menneske til menneske. I langt de fleste tilfælde har det ingen betydning, men gennem de sidste 20 år har genetikere fundet frem til, at bestemte varianter øger risikoen for at udvikle nogle sygdomme.

Man kalder det stykke DNA, hvor man finder variationer, for SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Selve variationen – det basepar, som kan være forskellig – kalder man *allele*.