

Er fremtidens psykiatri genbaseret?



Et nyt studie peger på, at en del af de menneskelige gener og deres aktivitet er ens for fem af de store, alvorlige psykiske lidelser. Opdagelsen er første skridt på vejen til at kunne udpege mennesker, der er i højrisiko for at udvikle psykiske lidelser, mener en af forskerne bag studiet, professor **Thomas Werge**.

AF JANNIE IWANKOW, JOURNALIST
ILLUSTRATIONER: KC ORTIZ

Autisme, skizofreni, depression, bipolar lidelse og alkoholisme. Fem alvorlige psykiske lidelser, der på hver deres måde har vidtrækkende konsekvenser for de mennesker, de rammer. Trods forskellighed, hvad angår både symptomer og behandlingsmuligheder, har man i en årrække haft viden om, at lidelserne rent biologisk har betydelige overlap. Lidelserne forekommer således hyppigt inden for samme familie, og man kan på den måde sige, at de disponerer for hinanden.

Ved hjælp af moderne genteknologi har man for ikke så længe siden fundet frem til, at de genetiske variationer i den menneskelige arvemasse, der spiller en rolle i forhold til risikoen for at udvikle en af de fem ovenstående psykiske lidelser, er de samme. Men helt nyt er det, at også genernes aktivitet påvirker udviklingen af lidelserne. Det viser et nyt, stort studie med dansk islæt.

Forskere fra University of California har således i et tæt samarbejde med Københavns Universitet og Region Hovedstadens Psykiatri kigget dybt ind i hjernen på 400 afdøde amerikanere, der alle har haft en af fem ovenstående psykiske lidelser. Disse har man efterfølgende sammenlignet med en gruppe på 300 afdøde amerikanere, der ikke har haft lidelserne. Ud fra sammenligningen har man kunnet konkludere, at ikke blot forskelligheder i genernes og arvemassens opbygning, men også genernes aktivitet, kan fortælle noget om, hvordan lidelserne er beslægtede og udvikles.

Thomas Werge, leder af Forskningsinstitut for Biologisk Psykiatri i Region Hovedstaden og professor ved Københavns Universitet, er en af kræfterne bag det nye studie, og han mener, at man med den nye opdagelse har gjort en stor videnskabelig landvinding.

- Studiet viser, at den statiske og uforanderlige genetik, der i mange år og i mange kredse har været forkæret,

faktisk har et helt naturligt og dynamisk sidestykke i form af genernes eller arvemassens aktivitet i hjernen. Disse dynamiske processer viser ligesom den statiske genetik, hvordan psykiske lidelser er beslægtede. Man kan faktisk opstille et slags familietræ for psykiske lidelser, så overlappet i genaktivitet mellem psykiske lidelser ganske godt forklarer, hvorfor nogle lidelser hyppigere end andre forekommer inden for familier, siger han.

Psykiske lidelser som syndromer

Selvom forskerne med det nye studie er blevet meget klogere på, at såvel genetikken som aktiviteten i generne spiller en stor rolle i udviklingen af autisme, skizofreni, depression, bipolar lidelse og alkoholisme, og de ligeledes kan se, at generne både statisk og dynamisk har betydelige overlap, er der dog stadig afgørende ubekendte. Man er således endnu ikke kommet dertil, hvor det præcist kan forklares, hvilke biologiske processer, der betyder, at nogle mennesker fx udvikler bipolar lidelse, mens andre udvikler autisme. Ligeledes vides det endnu ikke nøjagtigt, i hvilke hjerneceller, processerne finder sted.

- Vi har så at sige taget det første skridt fra den bestående genetik ind i hjernens foranderlige, molekylære biologi. Det næste trin bliver at finde ud af, hvor, altså i hvilke hjerneceller, og hvornår - måske i fostertilstanden, i de første måneder efter fødsel eller senere i livet - at den ændrede genaktivitet gør sig gældende og påvirker konkrete biologiske processer og hjernecellers funktion, så en psykisk tilstand opstår, siger Thomas Werge.

Men det er en stenet vej at gå, fortæller forskeren. For psykiske lidelser er defineret som syndromer - altså som konstellationer af symptomer. Så to personer med samme psykiske lidelse kan have vidt forskellige symptomer. Symptomer, som måske også er udtryk for helt forskellige sygdomsprocesser, på trods af, at man i dag

Genetikken vil efter min overbevisning kunne hjælpe med at finde personer, som af forskellige grunde er i højrisiko for at udvikle sygdom. Og med den viden vil vi kunne lave undersøgelser, som specifikt er rettet mod de konkrete sygdomsdisponerende forhold, som inden for hver gruppe giver risiko for sygdom

klassificerer de to personers sygdom som den samme. Forskernes målsætning er at kunne afdække og klassificere psykiske lidelser ud fra deres sygdomsbiologi. Kommer det til at ske, mener forskerne bag studiet, at det kan blive muligt at udvikle forebyggende eller behandlende tiltag.

Medfødt følsomhed?

I dag er det muligt at blotlægge hele det menneskelige genom ved hjælp af moderne teknologi. Men selvom man i fremtiden måske vil kunne screene fx et nyfødt barn og ud fra gener og genaktivitet forudsige med en eller anden grad af sikkerhed, at det vil udvikle en psykisk lidelse, så kan det ifølge Thomas Werge blive meget svært at gøre noget forebyggende helt fra babystadiet. De nye fund tyder nemlig på, mener han, at det er en meget tidlig forstyrrelse i hjernes udvikling, der er fællesnævneren for psykiske lidelser.

- Man kan måske tale om en fælles, tidlig forstyrrelse for de fem lidelser, der giver en form for psykisk følsomhed. Om man bliver syg, og i givet fald med hvilken sygdom, påvirkes formentlig af genetik, hvis virkning sætter ind senere i livet, men også af miljøfaktorer, siger Thomas Werge.

Og det er måske her, at fremtidens psykiatri skal sætte ind, mener han. Enten ved at hæmme virkningen af den sygdomsgenetik, der først gør sig gældende senere i livet - en behandling, man i givet fald kan reservere til personer, der fødes med den grundlæggende, tidlige disposition for psykisk lidelse. Eller alternativt ved - hvis der viser sig at være miljøfaktorer, som overvejende er skadelige for denne gruppe følsomme mennesker, og måske kun på særlige tidspunkter i deres liv - at forsøge at modvirke disse faktorer.

- Tidligere var sådanne ideer nærmest det rene tankespind, fordi vi ikke havde nogen måde at vurdere

sygdomsrisiko på; og så skulle man i givet fald lave forebyggende behandling af alle mennesker. Men den nye forståelse af medfødt følsomhed åbner muligvis for en mere målrettet indsats. Genetikken vil efter min overbevisning kunne hjælpe med at finde personer, som af forskellige grunde er i højrisiko for at udvikle sygdom. Og med den viden vil vi kunne lave undersøgelser, som specifikt er rettet mod de konkrete sygdomsdisponerende forhold, som inden for hver gruppe giver risiko for sygdom, siger Thomas Werge.

Noget af det, han og andre forskere på området har ambitioner om, er, at mennesker, som udvikler invaliderende, livslang sygdom, skal have en bedre behandling tidligere i deres sygdomsforløb, end det er tilfældet nu. I dag prøver man sig af gode grunde frem med først mildere former for behandling, og hvis ikke disse virker, så kraftigere behandlinger. Men kan man i stedet forudse, hvem der ikke har gavn af de mildere behandlingsformer, kan man påbegynde en tungere behandling tidligere, og megen tid og lidelse vil kunne spares. Thomas Werge sammenligner med den nuværende kræftbehandling.

- Her tager man den store kanon frem med det samme, hvis det på forhånd er klart, at de mildere behandlingsformer ikke vil have nogen virkning. Det har vi ikke kunnet i psykiatrien, men det vil vi gerne. Og hvordan kan vi begynde at udvikle nye lægemidler til dem, som ikke reagerer særlig godt på anden behandling? Hvis vi venter 10 år, til patienterne har fået alle mulige forskellige præparater, er deres liv kørt af sporet. Vi vil være med til at forhindre, at de når derhen. Men det kræver, at vi finder ud af, hvem det er, der får de her meget lange forløb, så vi målrettet kan forsøge at udvikle behandling til den gruppe mennesker. Derfor kan man sige det sådan, at vi forsøger at forudsige, hvem der er kommende alvorligt syge mennesker, siger Thomas Werge.

Ønsker bedre medicin

Selvom Thomas Werges og hans kollegaers forskning på nuværende tidspunkt umiddelbart kan synes et stykke væk fra den kliniske virkelighed, mener han, at den vil få afgørende betydning for hele den fødekæde af fagpersoner, som mennesker med psykiske lidelser kommer i berøring med. Også den praktiserende læge, som har brug for at vide, om hun sidder med en patient, der potentielt kan ende med at få en alvorlig psykisk lidelse.

I psykiatrien har det i årtier været diskuteret, hvornår medicin har sin berettigelse, og hvornår man bør undgå den. Thomas Werge håber, at den nye forskning i genetik kan føre til endnu bedre medicin, og til at medicinen bliver brugt optimalt.

- Det aktuelle studie forholder sig kun til den arvelige og genetiske komponent, hvor man ser, at den korrelerer meget pænt med genaktivitet og med forekomst af forskellige psykiske lidelser i samme familie eller endda i samme person. Et af de spændende aspekter ved dette studie er, at det knytter an til en gammel diskussion blandt personer, som er kritiske over for genetikens betydning. Argumentet har været, at genetik er statisk, da den handler om arvemassens opbygning og er et udtryk for en fysisk konstruktion. Og siden menneskelivet er en

lang dynamisk proces; hvordan kan det statiske så føre til noget dynamisk? Til ændringer fra rask til syg? Men her er pointen, at den statiske arvemasse rejser gennem tid og rum og hele tiden skal håndtere alle de miljøpåvirkninger, den udsættes for, siger Thomas Werge.

Det er i mødet mellem den statiske genetik og de dynamiske påvirkninger, de individuelle livsbegivenheder, at forandringerne og i nogle tilfælde sygdom opstår, mener han. Og, mener han, den fremtidige forskning skal kaste lys på miljøpåvirkningernes betydning for de fem lidelser autisme, bipolar lidelse, depression, alkoholisme og skizofreni. Fx vil det være interessant, nævner Thomas Werge, at se på, hvorvidt nogle miljøfaktorer viser sig kun at være "farlige" i en særlig periode af livet.

- Finder vi ud af det, har vi endnu bedre forudsættninger for at vide, hvornår vi skal sætte ind med forebyggende behandling, siger han. ●

Thomas Werge og hans kollegaers studie er publiceret i tidsskriftet *Science* i februar 2018.

