

14. Grimes EA, Noake PJ, Dixon L et al. Sequence polymorphism in the human melanocortin 1 receptor gene as an indicator of the red hair phenotype. *Forensic Sci Int* 2001;122:124-9.
15. Kanetsky PA, Swoyer J, Panossian S et al. A polymorphism in the Agouti signaling proteingene is associated with human pigmentation. *Am J Hum Genet* 2002;70:770-5.
16. McLeod HL, Ewans WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:101-21.
17. Aithal G, Day CP, Kesteven PJJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
18. McLeod HL, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus – implications for clinical pharmacogenetics. *Pharmacogenetics* 2002;3:89-98.
19. Wilson JF, Weale ME, Smith AC et al. Population genetic structure of variable drug response. *Nature Genetics* 2001;29:265-9.

Psykiatrisk genetik

STATUSARTIKEL

Henrik L. Ewald

I de første årtier af sidste århundrede blev formodningen om, at en prædisponering til visse psykiske lidelser ned-arves, støttet af familie- og tvillingestudier. Imidlertid fokuserede ætiologisk psykiatrisk forskning i de følgende årtier især på udforskning af belastende livsbegivenheder og sociale forholds mulige betydning, idet man antog, at sådanne faktorer i modsætning til genetiske faktorer var relativt lette at undersøge og ændre ved oplysning og sociale forandringer. Siden omkring 1960 har der dog været en stadig stigning i såvel klassisk genetiske som molekylærgenetiske undersøgelser af psykiske lidelser, personligheds- og karaktertræk og forskellige andre fænotyper, der er relateret til adfærd.

Familie-, tvillinge- og adoptionstudier

Adskillige psykiske lidelser ses hyppigere blandt slægtninge til syge end i befolkningen som helhed og hyppigere hos begge tvillinger for enæggede end for toæggede tvillinger (Tabel 1). Dette sandsynliggør, at genvarianter er involveret i sygdommenes fremkomst. For flere af lidelserne støttes dette af adoptionsundersøgelser. For forskellige undergrupper af flere af lidelserne er den genetiske komponent stærkere end for lidelsen som helhed. Undersøgelser har også peget på, at genetiske faktorer er af betydning for udvikling af generaliseret angst, anorexia nervosa, obsessiv-kompulsiv tilstand, enklæfobi og social fobi. Særlig bipolar affektiv sindslidelse ses ofte hos mange medlemmer i en familie og har relativt høje konkordansrater i tvillingestudier, således at den genetiske komponent formentlig er stærkere end for mange andre komplekse sygdomme. Nogle forskellige psykiske lidelser optræder hyppigere end forventet i de samme familier og hos enæggede tvillinger, hvilket peger på, at disse lidelser helt eller delvist deler risikogener.

Molekylærgenetisk forskning

Ætiologisk psykiatrisk forskning hæmmes af et utilstrækkeligt kendskab til risikogenerne, hvilke celletyper der er involveret, og manglen på gode dyremodeller. Der er store

Tabel 1. MZ og DZ er konkordansraten hos henholdsvis enæggede og toæggede tvillinger. λ_{MZ} er den relative risiko for udvikling af lidelsen hos den enæggede tvilling til en person med lidelsen i forhold til baggrundsbefolkningens risiko. λ_1 er den relative risiko for udvikling af lidelsen hos førstegradsslægtninge til en person med lidelsen i forhold til baggrundsbefolkningens risiko. Estimaternes nøjagtighed og størrelse varierer bl.a. pga. forskelle i antallet af undersøgelser og antallet af patienter, der er undersøgt, samt i de metoder, der er anvendt, herunder forskellige fænotypiske afgrænsninger. Eventuelle kønsforskelle er ikke vist.

Psykisk lidelse	Prævalens %	Førstegradsslægtning %	MZ/DZ	λ_{MZ}	λ_1
Skizofreni	1	11	48/12	48	11
Bipolar affektiv sindslidelse	0,8	4-9*	68/25	60	9
Depression	5-17	5-25	40/17	2	3
Alkoholafhængighed	2	15	50/25	25	7
Panikangst	2	14	25/10	12	7
Infantil autisme	0,05	4**	73/7	1.460	80
Hyperkinetiske forstyrrelser	3	25	60/30	20	8

*) Bipolare; 8-20% får depression.

**) Hos søskende.

forventninger om, at specielt molekylærgenetisk forskning vil kunne bidrage afgørende med ny og grundlæggende viden om psykiske lidelsers ætologi. Identificeringen af risikogenerne for skizofreni og bipolar affektiv sindslidelse betragtes i dag som noget af det mest vanskelige inden for genetisk forskning (1). Dette skyldes især problemer med at afgrænse fænotypen, vanskeligheder med at indsamle tilstrækkeligt store kliniske materialer, den multifaktorielle ætologi, hvor de formentlig mange forskellige enkelte risikogener kun til en vis grad øger risikoen, manglen på viden om lidelsernes biokemi og at hjernen også mht. antal af forskellige celletyper og det antal gener, der udtrykkes, er det mest komplicerede organ hos mennesket.

Af flere grunde er der dog grund til optimisme og til at intensivere eftersøgningen af risikogenerne. Det er specielt vigtigt, at størstedelen af den rå sekvens af menneskets arvmasse og arvmassen fra op mod 60 andre organismer nu kendes. Dette giver bl.a. mulighed for hurtigt at skaffe viden om genernes position, struktur og til en vis grad om deres mulige funktion og regulering.

Psykiatrisk genetik

- Mange psykiske lidelser har komplekse årsagsforhold, hvor den individuelle livstidsrisiko bestemmes af et samspil mellem genetiske og ikke-genetiske risikofaktorer.
- Genvariation er af væsentlig betydning for mange af de svære psykiske lidelser.
- Den samme genetiske disposition kan have forskellige fremtrædelsesformer og findes hos såvel raske som hos svært syge.
- Arvegangen er kompleks og i de fleste tilfælde oligogen eller polygen.
- Hvert risikogen øger kun sygdomsrisikoen relativt og i mindre grad (mindre end med en faktor 5).
- Risikogenerne er hver for sig hverken nødvendige eller tilstrækkelige til at fremkalde psykiske lidelser.
- Flere forskellige risikogener er involveret samtidig hos den enkelte patient.
- De ikke-genetiske risikofaktorer kan være mangeartede og spænder fra kemiske ændringer af gener til psykologiske, biologiske og fysisk-kemiske forhold i omgivelserne.
- Specifikke risikogener er endnu ikke fundet med sikkerhed.

Koblingsanalyser og associationsstudier

Der findes nu væsentlig viden om, til hvilke kromosomregioner flere af risikogenerne er lokaliseret. Siden lokaliseringen af genet for Huntingtons chorea til kromosom 4p i 1983 har den vigtigste strategi til at finde risikogenerne for psykiske lidelser været ved koblingsanalyser at identificere kromosomregioner, der nedarves med sygdommene i familier, og dernæst ved associationsstudier på ikke beslægtede syge og raske at afgrænse mindre kromosomregioner, der optimalt kun indeholder relativt få interessante gener (2). Disse gener kan dernæst direkte undersøges for den DNA-sekvensvariation, der betinger den genetiske sygdomsrisiko. Fordelene ved denne metode er bl.a., at man ikke behøver at have noget forhåndskendskab til sygdommenes biokemi, dvs. også hidtil ukendte eller uventede gener kan påvises, og at man nu systematisk kan undersøge alle områder af kromosomerne. For såvel bipolar affektiv sindslidelse som for skizofreni er der fundet mere end ti kromosomregioner ved koblingsanalyser, og for hver af sygdommene er omkring fem af disse eftervist i flere undersøgelser med anvendelse af strikte statistiske kriterier. Disse undersøgelser har overraskende vist at kromosomregioner på bl.a. kromosom 22 og 13 er involveret ved både bipolar affektiv sindslidelse og skizofreni, og at visse risikogener således kan være fælles. Denne type studier kan nu foretages hurtigere, idet såkaldte *high throughput*-metoder muliggør, at et stort antal genotypninger kan foretages relativt hurtigt og billigt.

Kandidatgener

Kandidatgener kan være interessante pga. deres funktion, eller fordi deres lokalisation i en kromosomregion støttes af fund fra koblingsanalyser eller af strukturelle kromosomforandringer hos patienter med psykisk lidelse. Mere end 100 forskellige kandidatgener er nu undersøgt. De hyppigst undersøgte kandidatgener såsom serotonintransportergenet og gener, der er involveret i dopaminsystemet, har i enkelte undersøgelser været associeret til en række psykiske lidelser, personlighedstræk eller farmakologiske behandlingsrespons. Den endelige betydning af disse undersøgelser er af flere grunde fortsat under afklaring.

I store undersøgelser er det fundet, at varianter i dopamin D3 (DRD3)-receptoren og serotonin type 2A-receptoren (5HT2A) øger den relative risiko for skizofreni med omkring en faktor 1,5. Variation i DRD3-receptoren øger måske også den relative risiko for tardiv dyskinesi med en faktor 1,5. Disse sammenhænge betyder afventer yderligere undersøgelser af kliniske materialer og af sekvensvariationernes mulige funktion. Især hos visse befolkninger i Østasien findes der varianter af de enzymer, der nedbryder alkohol, alkoholdehydrogenase (ADH) og aldehyddehydrogenase (ALDH). Antabus (disulfiram) hæmmer ALDH og bevirker derved en ophobning af acetaldehyd, hvilket ledsages af ubehag, kvalme og rødmen. Personer, der har genvarianter, der ændrer disse enzymeres aktivitet, således at der sker en ophobning af acetaldehyd efter alkoholindtagelse, er tilsyneladende i nogen grad beskyttet mod udvikling af alkoholafhængighed. Vigtige risikogener, der er af betydning for udvikling af alkoholafhængighed, vil formentligt snart blive fundet, bl.a. fordi der er indsamlet store patientmaterialer, fordi der er kendskab til dele af tilstandens neurobiologi, og fordi der findes velegnede dyremodeller. Der er fundet flere forskellige, hyppige varianter i dopamin D4-receptoren (DRD4). Nogle af disse varianter har måske sammenhæng med forekomsten af hyperkinetiske forstyrrelser. Dette støttes til dels af, at opmærksomhedsfunktioner og den ofte anvendte behandling med centralstimulantia involverer dopaminsystemet.

Resultaterne fra koblingsanalyser og den hastige øgning af viden om menneskets genom og neurobiologi har bevirket, at en række nye kandidatgener, herunder også gener, der ikke er involveret i synaptisk transmission eller i dopamin- og serotonin systemet, er blevet undersøgt. Det drejer sig bl.a. om gener af betydning for neuroners migration, differentiering og struktur, immunologisk respons, stress- og kønshormoner samt for fysiologiske og adfærdsmæssige døgnrytmer.

Ekspressionsstudier

Mulighederne for at finde nye kandidatgener er derudover væsentligt forøget, idet det nu er muligt på en gang at undersøge profilen af flere tusinde geners ekspression i hjernevæv fra afdøde patienter, i forsøgsdyr eller i specifikke celler, der er relevante for en sygdom eller dens behandling. Herved kan man bl.a. identificere, hvilke biokemiske systemer, der har øget eller nedsat aktivitet, og dermed er af betydning ved forskellige stadier af sygdomsudvikling og

behandling. Vores viden om biokemien ved følelser såsom angst og aggression vil i nær fremtid kunne øges væsentligt via forsøgsdyr, hvor ændringer i genekspressionen kan måles. Der er foretaget enkelte studier af hjernevæv, specielt fra afdøde patienter med skizofreni eller bipolar affektiv sindslidelse. Selv om man i undersøgelserne har peget på mulige forandringer i ret forskellige biokemiske systemer, er der i nogle af disse beskrevet ændret aktivitet i glutamat- og *gamma amino butyric acid* (GABA)-systemet. Fremtidige undersøgelser må afklare, hvordan den genetiske sygdomsrisiko influerer på de kaskader af biokemiske forandringer, der kan måles ved ekspressionsstudier.

Molekylær cytogenetik

Strukturelle kromosomafvigelser kan forårsage eller medvirke til forskellige sygdomme. I de senere år er det vist, at en række syndromer skyldes submikroskopiske deletioner. En sådan relativ hyppig og oftest sporadisk optrædende mikrodeletion ses på kromosom 22q11. En række forskellige betegnelser har været anvendt for de tilhørende syndromer bl.a. 22q11-deletionssyndromet, DiGeorges syndrom, velokardiofacialt syndrom, Sphrintzens syndrom og brankialbuesyndrom. Det kliniske billede og sværhedsgraden er meget varierende selv blandt patienter med præcis den samme mikrodeletion. Der kan bl.a. ses mental retardering, ansigtsdysmorfier herunder submukøs ganespalte, hjerte-kar-misdannelser, hypokalcaemi og infektionstilbøjelighed. Skizofreni ses hos op til en tredjedel af patienterne (3). Omvendt ses 22q-deletionssyndromet hos nogle få procent af patienterne med skizofreni. Det er uvist, om risikoen også er øget for affektive og andre psykiske lidelser. De specifikke gener, der er årsagen til enkeltsymptomerne, kendes endnu ikke. Et af generne i regionen koder for catechol-O-metyltransferase (COMT). COMT er med til at nedbryde dopamin og noradrenalin i hjernen. Det er ikke vist med sikkerhed at variation i COMT-genet øger risikoen for skizofreni, hverken hos personer med eller uden 22q-deletion.

I enkelte nye undersøgelser har man peget på, at en COMT-variant, der hurtigere nedbryder dopamin, kan være associeret med et øget antal fejl ved udførelse af Wisconsin card sort test, både hos skizofrene patienter og hos raske, måske som udtryk for forstyrret funktion i hjernens frontallapper. Nye metoder gør det i dag muligt relativt hurtigt at undersøge for et stort antal forskellige strukturelle kromosomforandringer, herunder større eller mindre deletioner. Fremtidige undersøgelser vil vise, om sådanne er af betydning hos patienter med forskellige psykiske lidelser.

Kliniske perspektiver

De kliniske perspektiver ved at finde risikogener for psykiske lidelser er muligheden for at kunne lave en forbedret klassifikation, at kunne støtte diagnoser og prognoser ved hjælp af molekylære test samt at kunne finde effektiv biologisk behandling, der er baseret på molekylære test, ud fra forventet virkning og bivirkning. Kendskab til risikogenerne vil lette identificeringen af de ikkegenetiske risikofaktorer, der er af betydning for den psykiske lidelse. Desuden vil graviditetsrådgivning måske kunne støttes af testning. Videre perspektiver er at opnå viden om risikogenernes betydning for den menneskelige hjernes normale udvikling og forskellige funktioner samt for mennesket som art.

Reprints: *Henrik L. Ewald*, Institut for Psykiatrisk Grundforskning, Psykiatrisk Hospital i Århus, Skovagervej 2, DK-8240 Risskov.
E-mail: he@psykiatri.aaa.dk

Antaget den 17. december 2002.

Psykiatrisk Hospital i Århus, Institut for Psykiatrisk Grundforskning.

Litteratur

1. Gershon ES, Kelsoe JR, Kendler KS et al. A scientific opportunity. *Science* 2001;294:977.
2. Ewald HL, Kruse TA. Genetisk mapping af sygdomsgener. *Ugeskr Læger* 2000;162:4129-33.
3. Basset AS, Chow EWC. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:882-91.

Genetisk epidemiologi

STATUSARTIKEL

*Arne Svejgaard, Peter Garred,
laborant Bodil K. Jakobsen,
cand.scient. Hans O. Madsen & cand.scient. Lars Ryder*

Kortlægningen af menneskets arvmasse er et af de vigtigste medicinske fremskridt i sidste århundrede, bl.a. fordi den åbner helt nye muligheder for at studere samspillet mellem genomet og omgivelserne, hvilket er hovedformålet med genetisk epidemiologi.

Et klassisk eksempel på genetisk epidemiologi var *Harvalds & Hauges* tvillingeundersøgelser (1), hvor sammenligning af konkordansraterne for monozygote og dizygote tvil-

linger viste, at der er genetiske bidrag til udviklingen af hyppige sygdomme som f.eks. kræft, forhøjet blodtryk, asthma og endog tuberkulose.

Perspektiverne for dette forskningsområde blev udvidet meget betydeligt, da man i løbet af 1970'erne fandt, at en række forskellige sygdomme med kompleks arvegang fortrinsvis opstår hos personer, der har arvet bestemte genetiske markører, idet HLA-vævstyperne viste sig at være særligt informative (2). Der fandtes således HLA-associationer ved bl.a. multipel sklerose, sukkersyge og kronisk leddegigt (Tabel 1), og de gav ny viden om, hvordan sygdomsdispositionerne nedarves. Danske undersøgelser viste således definitivt, at insulinkrævende (type 1) og ikkeinsulinkrævende (type 2) diabetes har forskelligt genetisk grundlag, idet kun