

Ole A. Andreassen

Årsaker til psykose

Reasons for psychoses

Intervjuet 7. februar 2011, Oslo



Andreassen arbeider ved Oslo universitetssykehus, der han er leder for TOP-prosjektet. TOP er en forkortelse for tematisk område psykoser og er et forskningsprogram for forskning på alvorlige psykiske lidelser. Prosjektet ble startet opp i 2003 ved Det medisinske fakultetet ved Universitetet i Oslo og er nå et samarbeidsprosjekt mellom ulike miljøer på universitetene i Oslo, Bergen og Trondheim og sykehusene i Helse Sør-Øst, Nasjonalt folkehelseinstitutt og internasjonale forskningsmiljøer.

Andreassen er utdannet lege, har doktorgrad fra Universitetet i Bergen og postdoktor-opphold ved Harvard Medical School, USA. Han har arbeidet på daværende Ullevål, nå Oslo universitetssykehus siden 2000. I en intern presentasjon i Helse Sør-Øst legges det vekt på at Andreassen, som tidligere toppidrettsmann (innenfor roing) "tømmer hodet" gjennom lange løpeturer og slik får frigjort energi til forskning og prosjektledelse.

Andreassen peker på at et fellestrekk ved de ulike typene av alvorlige psykiske lidelser, er at vi ikke kjenner årsakene til dem. De ulike typene diagnoser rommer dessuten en rekke ulike symptomer. En lidelse som schizofreni kan slik sett "være" en rekke forskjellige ting og det kan søkes etter årsaker i arv (gener) og miljø; oppvekst, medikamenter, traumer og ulike andre miljømessige og sosiale forhold. Sett fra et forskningssynspunkt er det en stor utfordring, understreker han. Det kan være vanskelig å finne gode og forskbare problemstillinger.

Spesifikt menneskelige lidelser

TOP er et multidisiplinært prosjekt, og det sentrale målet er å skaffe til veie kunnskaper om årsakene til alvorlige psykiske lidelser. "Vi ønsker å finne en mekanisme for psykoser, på samme måte som man ser en sammenheng mellom høyt kolesterol og hjerteinfarkt," har Andreassen uttalt i en annen sammenheng. Selve grunnideen er at det å føre sammen en rekke forskjellige fagområder og metoder vil kunne gjøre det mulig å se og finne ut ting som de ulike fagfeltene hver for seg, ikke vil kunne gjøre.

Innenfor psykiatrien er dyremodeller i liten grad anvendelige. De alvorlige psykiatriske lidelsene er spesifikke menneskelige lidelser som, i likhet med for eksempel

Andreassen works at Oslo University Hospital where he is head of the TOP project. TOP is a Norwegian abbreviation of "Thematic research area psychosis", and the project was initiated in 2003 by the Medical Faculty at the University of Oslo. The research focus of the TOP project is severe mental illnesses, and there are several collaborators working, such as scientists from various disciplines from the Universities of Oslo, Bergen and Trondheim, as well as researchers from Helse Sør-Øst (South-Eastern Norway Regional Health Authority), the National Institute of Public Health and international research groups.

"One aspect that all the various types of serious mental illnesses have in common is that we do not know what causes them," says Andreassen. At the same time, each diagnosis holds a variety of different symptoms, which makes each case of the disorder quite unique. For this reason, a disorder like schizophrenia can "be" a number of different things. Likewise, the causes for the disease can be found in anything from heritage (genes) or upbringing, drugs, trauma or other various environmental and social circumstances. From a scientific point of view this presents a huge challenge, he emphasizes. It may be difficult to find a suitable hypothesis to start investigating.

Uniquely human

TOP is a multidisciplinary project, and the central aim is to provide knowledge about the causes of serious mental illness. Andreassen has earlier said that: "We want to find a mechanism for psychosis, in the same way that one sees a connection between high cholesterol and heart attacks". The basic idea behind this project is the notion that bringing together a variety of disciplines and methods will enable the researchers to learn from each other and hopefully discover aspects concerning these illnesses that might have been overlooked otherwise.

Within psychiatric research, animal models are not very applicable. The serious psychiatric disorders are specific to humans. This means that psychiatric research should be based on patients. The TOP project receives information from clinics about patients who may be suitable candidates to include in the research. The project collects data on each patient in different ways, for instance through interviews

språk, ikke kan studeres eller undersøkes hos dyr. Forskningen tar slik sett alltid utgangspunkt i pasientene.

Prosjektet får opplysninger fra klinikkene om pasienter som kan inkluderes i forskningen. Det hentes inn data om pasientene på en rekke forskjellige måter: Gjennom samtaler og gjennom undersøkelser i klinikkene, gjennom ulike nevropsykologiske tester av f. eks fungeringsnivå og hukommelse. Det samles videre inn informasjon gjennom hjerneavbildning, som for eksempel MR, gjerne i kombinasjon med ulike oppgaver eller tester som pasienten forholder seg til under MR-skanningen. Videre tas det også blodprøver. Det er et mål å forsøke å finne ut mer om sammenhengene mellom gener og alvorlige psykiske lidelser som schizofreni eller bipolar lidelser. I 2009 var TOP-prosjektet med på en studie publisert i *Nature* som pekte på konkrete sammenhenger mellom gener og schizofreni. Artikkelen var et resultat av et internasjonalt samarbeid der Andreassen og to kollegaer på Oslo universitetssykehus, Srdjan Djurovic og Ingrid Melle, hadde deltatt. Studien var basert på undersøkelser av nesten 13 000 pasienter og 35 000 i en kontrollgruppe. Materialet var hentet inn fra hele verden. Studien var den første som knytter konkrete genvarianter til schizofreni. Men ikke alle med disse genvariantene blir syke. Årsakene til det er igjen knyttet til “en kombinasjon og medfødt sårbarhet og miljøfaktorer,” pekte Andreassen på da studien ble publisert.

Små forskjeller i hjerneaktivitet

Det er nå om lag 1500 pasienter i TOPs database. Prosjektet har konsesjon fra Datatilsynet fram til 2050, og databasen vil kunne brukes til forskning fram til da.

Innenfor TOP-prosjektet har det blitt gjort ulike studier av pasienter med dårlig arbeidshukommelse (korttidshukommelse). Pasientene og kontrollgruppen undersøkes i en MR-skanner, ofte mens ulike oppgaver løses. Men det er ikke slik at man hos den ene “syke” pasienten kan se en helt annen hjerneaktivitet enn hos en i kontrollgruppen. “Forskjellene som framkommer ved MR-skan mellom en og en forsøksperson, er uhyre små,” understreker Andreassen. Det bygges opp data ved at det kjøres mange skanninger og av mange personer. På den måten får man et statistisk grunnlag for å kunne påvise tendenser

and examinations carried out in clinics, or through various neuropsychological tests of for instance executive functioning level and memory. Furthermore, the researchers gather information through brain imaging such as MRI, often in combination with different tasks or tests that the patient is asked to execute during the MRI scan. The researchers also collect blood samples from each patient.

The aim is to try to find out more about the connections between genes and serious mental disorders like schizophrenia or bipolar disorders. In 2009, the TOP project partook in a study published in *Nature* that pointed to specific connections between genes and schizophrenia. The article was the result of an international cooperation where Andreassen and two of his colleagues from University of Oslo, Srdjan Djurovic and Ingrid Melle, had participated. The study was based on surveys of nearly 13 000 patients, and 35 000 persons in a control group. The material was collected from all over the world. The study was the first to link specific gene variants to schizophrenia. However, not all of these gene variants turn into an illness. Andreassen pointed out that the reasons for this are many, and linked to “a combination of innate vulnerability and environmental factors.”

Small differences in the brain activity

There are now approximately 1500 patients in TOP's database. The collecting of data on each patient will continue in the years to come. The project has a license from the Data Inspectorate to 2050, and the database will be used for research until then.

Within the TOP project various studies have been done of patients with poor working memory (short-term memory). The patients and the control group are examined in an MRI scanner, often while they are asked to perform certain tasks. However, the brain activity in a patient and a person from the control group are quite similar. The differences in each subject's brain activity which are obtained by MRI scan are small, says Andreassen. Data is collected by running many scans on many people. That way you get a statistical basis that enables the researchers to detect signs of differences. The differences in the brain activity between the patients and the control group are only detected as small percentages that may be located in particular areas of the brain. Andreassen

til forskjeller. Forskjeller i hjerneaktivitet mellom gruppen med syke og kontrollgruppen dreier seg om små prosenter knyttet til helt spesielle områder. Andreassen understreker at det ligger kompliserte statistiske beregninger bak resultatene av slike studier. De små forskjellene som skanningene kan vise, kan så danne grunnlag for videre studier av sammenhenger og årsaksfaktorer innenfor andre forskningsområder. MR kan ikke brukes “andre veien”, til å stille diagnose. “Vi måler aktivitet på gruppenivå og som gjennomsnitt. Vi kan ikke gå fra gruppenivå til enkeltpersoner. Der har vi ikke nok sikre data. Metoden kan ikke brukes til prediksjon, for det er alt for små forskjeller og kompliserte sammenhenger vi har å forholde oss til.”

Psykiske lidelsers tiår

Psykiatrien står for en betydelig del av aktiviteten innenfor helsevesenet. Innenfor Helse Sør-øst går omtrent en fjerdedel av pengene til psykiatrisk forebygging og behandling. Det er anslagsvis ca 15 000 personer med schizofreni i Norge i dag, men pasientene innenfor denne gruppen blir syke i ung alder og trenger hjelp i store deler av livet. Som forskningsområde er imidlertid psykiatrien mindre enn andre medisinske områder slik som kirurgien og indremedisinen. Det kan ha med ulike historiske og sosiale forhold å gjøre. Ulike lidelser har ulik sosial og kulturell status. Et hjerteinfarkt utløser helt andre konnotasjoner enn en heroinoverdose. Og det gir høyere prestisje å være kirurg enn psykiater, sier Andreassen. Det er en kunnskapsmangel innenfor psykiatrien, sammenliknet med andre områder av medisinen.

Men det snur seg nå, sier han. En editorial i *Nature* proklamerer at vi er inne i “the decade of psychiatric disorders”. “Nå har vi etter hvert fått så mye sikker kunnskap om både gener og miljøfaktorer, samt tidlige sykdomstegn, at vi står foran en kunnskapsbasert revolusjon innenfor psykiatrifeltet”. Målet for forskningen i TOP-prosjekter er å bidra til finne ut mer om hvordan disse forholdene spiller sammen. Det kan være med på å muliggjøre tidligere tiltak slik at sykdomsutviklingen bremses og utviklingen av alvorlige lidelser hindres.

emphasizes that behind the results of their research lies complex statistical calculations. The small differences that scans can show can form the basis for further studies of the relationships and causal factors in other research areas.

However, Andreassen points out that MRI cannot yet be used to diagnose patients. “We measure activity at group level and on an average. We cannot yet go from group level to the individual. We do not have enough reliable data for that. This method cannot be used for prediction. That is still impossible, because we are dealing with far too small differences and complicated connections.”

The decade of psychiatric disorders

Psychiatry is responsible for a significant portion of the activity within the health care system. Within the Helse Sør-Øst, about a quarter of the money goes to treating and preventing psychiatric disorders. The serious psychiatric disorders do not affect that many people. In Norway an estimated 15 000 people are being treated for schizophrenia. However, these patients often fall ill at a young age. This means that they often come early into the health care system, and usually depend on receiving medical attention throughout most of their lives. As a research area, however, psychiatry is much smaller than for example the research arena within surgery and internal medicine. The reasons for this may be linked to various historical and social conditions. It is obvious that different disorders have different social and cultural status. A heart attack triggers very different connotations than a heroin overdose. And it gives a higher prestige to be a surgeon rather than a psychiatrist, says Andreassen. There is still a lot of knowledge lacking in several areas in psychiatry, compared to other areas of medicine.

Andreassen says this trend is about to change. A new knowledge in psychiatry is developing. An editorial in *Nature* proclaims that we are in “the decade of psychiatric disorders.” Through years we have gained more knowledge of both genes and environmental factors. We are now facing a knowledge-based revolution in the psychiatric field.” The aim for the TOP projects is to contribute to finding out more about how these factors interact. This may in turn result in measures that will help to slow down the progression of diseases, and prevent serious illnesses.

