

## The Danish High Risk and Resilience Study – VIA 7

Af Anne Amalie Elgaard Thorup, forskningslektor, BUC RHP

Alvorlige psykiske sygdomme som skizofreni og bipolar affektiv sindslidelse er komplekse psykiatriske lidelser, som med meget stor sandsynlighed er forårsaget af talrige interagerende genetiske og miljømæssige faktorer, som enkeltvis har begrænset effekt og prædiktiv værdi. Det genetiske bidrag til ætiologien er betragteligt og veldokumenteret i familie-, tvillinge- og adoptionsstudier.<sup>1</sup>

Nyere undersøgelser har tydeliggjort, at forskellige genetiske forhold og miljøfaktorer kan interagere med hinanden - blandt andet via epigenetiske mekanismer - og påvirke tilbøjeligheden til udviklingen af sygdommen.<sup>2,3</sup> Neuroudviklingshypotesen bygger på antagelsen om, at risikoen for udvikling af psykisk sygdom grundlægges meget tidligt i livet, allerede i fostertilstanden, men konstant påvirkes af alle former for miljøfaktorer livet igennem.<sup>4</sup>

Da tidlige tegn på psykopatologi og herunder udvikling af skizofreni og bipolar sygdom er relativt sjældne i den generelle befolkning, er studier med populationer med forhøjet familieært betinget risiko (high-risk-studier) velegnede til at undersøge sygdomsudvikling og betydningen af genetisk disposition. Blandt de tidligste og mest kendte high-risk studier inden for skizofreniforskningen er 'The Copenhagen High Risk Project',<sup>5</sup> som til dato er et af de største med i alt 207 inkluderede børn født af mødre med skizofreni. Mange af de øvrige high-risk-studier har blot 20-130 inkluderede.<sup>6</sup>

Det oprindelige Copenhagen High Risk Project, som blev påbegyndt i 1962, hvor børnene gennemsnitligt var 15 år gamle, har bidraget med væsentlige resultater. Imidlertid er der siden 1962 sket store fremskridt inden for såvel lægevidenskaben som i samfundet i øvrigt, i forhold til både sygdomsforståelse, genetik og diagnostik, som i forhold til behandlingsmuligheder (antipsykotika blev opfundet i 1950'erne) og indsigt i børns neurokognitive og psykosociale udvikling. På den baggrund vurderede forskergruppen bag VIA 7, at det var relevant og væsentligt at anvende denne viden og de nye metoder i et nyt high-risk-studie, som inkluderer lige så mange børn, men i en tidligere alder.

Sammenlignet med tidligere studier er The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7 - unikt, fordi deltagerne er udvalgt via de danske registre, og fordi alle inkluderede børn er præcis syv år gamle, hvorved bias på grund af forskellig alder reduceres markant. VIA 7 high-risk-studiet vil give ny, opdateret viden om tidlige tegn på psykopatologi hos en genetisk sårbar gruppe, og vil, hvis kohorten følges over tid, kunne bidrage til en bedre forståelse for prædiktorer, risikofaktorer og resiliens. Samtidig får vi indsigt i, hvordan disse familier trives og fungerer, og hvilke former for hjælp de har fået.

### Design

'The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7'<sup>7</sup> er et unikt forskningssamarbejde mellem forskningsenheden på Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center i Region Hovedstaden og to voksenpsykiatriske forskningsenheder, Psykiatrisk Center København og Afdeling P (Psykiatrien i Risskov). PI-gruppen består af professor Kerstin Plessen (BUC RHP), professor Merete Nordentoft (PCK), professor Ole Mors (Risskov), seniorforsker Jens R. Jepsen (CINS, CNSR og BUC) og forskningslektor Anne Thorup (BUC RHP).

Projektet er en del af iPSYCH (The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research), men har også opnået finansiering fra Region Hovedstadens

Psykiatri og Københavns Universitet. I alt er syv ph.d.-studerende, fem forskningsassistenter og en projektsygeplejerske tilknyttet studiet. Det er et deskriptivt studie, som ikke indeholder nogen former for intervention, bortset fra den intervention, der måtte ligge i at deltage i undersøgelsen. The Danish High Risk and Resilience Study – VIA 7 indledte dataindsamlingen i januar 2013 og den afsluttedes 1. marts 2016. De inviterede familier er identificerede via CPR-registeret og Det Psykiatriske Centralregister. I alt 522 familier er inkluderet i studiet. Af disse er:

- 202 syv-årige børn født af forældre med en skizofrenispektrum-diagnose.
- 120 syv-årige børn født af forældre med en bipolar lidelse.
- 200 syv-årige børn født af forældre, der ikke er registreret med disse to sygdomme (men altså godt kan have andre psykiske lidelser).

Studiet belyser barnets udvikling og trivsel indenfor de mest betydende domæner. Den motoriske, neurokognitive, sociale, emotionelle og psykologiske udvikling undersøges i et omfattende undersøgelsesbatteri. Herunder indhentes også oplysninger om det familiære miljø, blandt andet vurderet ved hjælp af et semistruktureret interview, kaldet HOME (Home Observation Measurement of the Environment<sup>8</sup>), som kun kan finde sted i hjemmet med barn og forældre tilstede samtidig.

Undersøgelsesbatteriet i VIA 7 belyser også forældrenes ressourcer, deres sociale netværk og omfanget af deres eventuelle psykiatriske problemer. Det indeholder desuden genetiske analyser fra både forældre (blod eller spyt) og børn (spyt), registerbaserede oplysninger og informationer om barnet fra den nærmeste skolelærer. Resultaterne vil foreligge i løbet af 2016. Kohorten er unik, fordi den er stor og repræsentativ, og studiet har allerede fået meget positiv opmærksomhed i internationale forskningssammenhænge. Der planlægges aktuelt en genundersøgelse af børnene i VIA 7, når de er 11 år gamle. Genundersøgelsen hedder VIA 11 og påbegyndes i efteråret 2016. I VIA 11 indgår også scanning af børnenes hjerner.

### **Rekruttering, indtryk og præliminære resultater**

Rekruttering af familierne til forskningsprojektet VIA 7 gav anledning til mange overvejelser, inden studiet begyndte. Hvordan ville familierne tage imod invitationen? Det samlede testbatteri varer omkring ti timer og er derfor fordelt over to-tre møder, hvilket er lang tid for en børnefamilie, hvor skole og eventuelt arbejde også skal passes.

Rekrutteringen er heldigvis forløbet planmæssigt og meget vellykket, idet ca. 75% af de familier, vi har fået kontakt med i alle tre grupper, har accepteret at deltage. Dette skyldes formentlig at vi har haft en meget åben tilgang til familierne præget af høj grad af interesse, forståelse og fleksibilitet i forhold til deres særlige behov eller forbehold. Forskerne har været blinde overfor barnets 'sygdoms-risiko-status', og har således ikke talt med barnet om psykisk sygdom. Alle forældre har fået tilbudt en mundtlig tilbagemelding om undersøgelsens resultater vedrørende deres barn, hvilket for mange forældre har været et vigtigt incitament for at deltage. Mange af de deltagende familier i VIA 7 har udtrykt ønske om, at der kommer fokus på barnets risiko for at få en psykisk sygdom og på, hvordan de bedst styrker barnets ressourcer og kompenserer for eventuelle vanskeligheder.

### **Perspektiver**

Foreløbige resultater viser, at i halvdelen af alle familier, hvor den ene forælder er alvorligt psykisk syg, er forældrene skilt, når barnet er syv år - i kontrolgruppen gælder det kun for 20%. Dette indikerer, at psykisk sygdom i høj grad påvirker familielivet. Præliminære resultater viser endvidere, at mange af børnene med familiær disposition har psykiske/psykiatriske vanskeligheder, nogle kun på sub-tærskel niveau i forhold til de

diagnostiske kriterier, men dog nok til at børnenes funktion og adfærd er tydeligt påvirket af det i hverdagen.

De allerfærreste familier som er ramt af psykisk sygdom, har oplevet at få specifik, forebyggende hjælp til hele familien i forhold til det at leve et almindeligt familieliv med psykisk sygdom. Vi arbejder derfor nu videre på at tilbyde disse familier en målrettet og specialiseret intervention, kaldet VIA Family, som har til formål at yde en integreret, tværfaglig og forebyggende indsats for børn med familiært betinget øget sårbarhed for alvorlig psykisk sygdom.

Herudover vil de genetiske analyser (polygenic risk scores) sammenholdt med den meget detaljerede viden om barnets opvækstmiljø, psykopatologi og udvikling give mulighed for analyser af samspillet mellem biologi/gener og miljøfaktorer.

## Konklusion

The Danish High Risk and Resilience Study – VIA 7 er et kohorte studie af ialt 522 7 årige børn og deres forældre fra hele landet. Flertallet af børnene er født af forældre, som ifølge danske registre på et tidspunkt har fået diagnosen skizofreni eller bipolar affektiv sindslidelse, og børnene har således en familiært betinget forhøjet risiko for selv at udvikle psykisk sygdom. Formålet med projektet er at følge børnenes udvikling ift. at identificere tidlige tegn på psykisk sygdom hos børnene, og bruge denne viden til at udvikle forebyggende eller tidlige, støttende interventioner. Kohorten vil blive fulgt fremover, første gang når børnene er 11 år gamle i VIA 11- studiet, som forventes at begynde i januar 2017.

## Referencer

1. Asarnow JR. Children at risk for schizophrenia: converging lines of evidence. *Schizophr Bull* 1988;14(4):613-631.
2. Walder DJ, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT, Seidman LJ. Genetic liability, prenatal health, stress and family environment: risk factors in the Harvard Adolescent Family High Risk for schizophrenia study. *Schizophr Res* 2014;157(1-3):142-148.
3. Uher R. Gene-environment interactions in common mental disorders: an update and strategy for a genome-wide search. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49(1):3-14.
4. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 2012;17(12):1228-1238.
5. Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F. The Copenhagen High-Risk Project, 1962-86. *Schizophr Bull* 1987;13(3):485-495.
6. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lonnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60(2-3):239-258.
7. Thorup AA, Jepsen JR, Ellersgaard DV, Burton BK, Christiani CJ, Hemager N et al. The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7 - a cohort study of 520 7-year-old children born of parents diagnosed with either schizophrenia, bipolar disorder or neither of these two mental disorders. *BMC Psychiatry* 2015;15(1):233.
8. Bradley RH, Caldwell BM. Home observation for measurement of the environment: a revision of the preschool scale. *Am J Ment Defic* 1979;84(3):235-244.