



Af Cecilie Koldbæk
Lemvigh, ph.d., cand.
psych., postdoctoral
researcher

Hvad forsker danske psykologer i? Det skiftes de til at skrive om i denne ph.d.-stafet. Her skriver Cecilie Koldbæk Lemvigh om sin ph.d. med titlen *Delineating Heritable and Environmental Risk Factors in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Nation-Wide Twin Study*, der blev forsvaret 22. marts 2021 på Københavns Universitet.

Genetiske og miljømæssige risikofaktorer for skizofreni: Et nationalt tvillingestudie med fokus på kognition

Hvad har du forsket i og hvorfor?

Jeg hedder Cecilie Koldbæk Lemvigh og er uddannet cand.psych. fra Københavns Universitet i 2017. Jeg brænder for neuropsykologisk forskning, der fremmer forståelsen af vores vidunderlige hjerne. En bedre forståelse af hjernen kan hjælpe os til at blive klogere på både bedre behandlingsmuligheder og hvad der kan gå galt, således at nogle mennesker udvikler alvorlig psykisk sygdom.

I mit ph.d.-projekt undersøgte jeg sammenhængen mellem kognitive vanskeligheder, hjerneforandringer og psykose i en stor, landsdækkende tvillingekohorte. Formålet var at afdække genetiske og miljømæssige faktorer, der i samspil påvirker udviklingen af skizofreni, kognitive forstyrrelser og ændringer i hjernevolumen. Mange års forskning tyder efterhånden på, at det ikke længere er et spørgsmål om *eller* miljø, men derimod *hvor meget* arv og miljø hver især påvirker et givent træk og *på hvilken måde*.

Risikofaktorer for skizofreni

Skizofreni er en kompleks lidelse og trods mange års forskning er den præcise ætiologi fortsat ukendt. Fra tidligere tvillingestudier ved vi, at sygdommen i høj grad er influeret af genetiske faktorer (arvelighed på 80 procent), men genetikken er kompleks og forklarer ikke alt^{1,2}. Mange miljømæssige faktorer øger ligeledes risikoen for at udvikle skizofreni såsom fødselskomplikationer, traume i barndommen, at vokse op i en storby, lav præmorbid intelligens (IQ) og cannabismisbrug³. Dog er effekterne af de individuelle faktorer forholdsvis små, og det er derfor sandsynligt, at genetiske og flere miljømæssige faktorer kumulerer over tid og gradvist i samspil øger risikoen for at udvikle skizofreni. Meget få studier har undersøgt mere end to risikofaktorer samtidig, og viden om relative og interaktive effekter er derfor sparsom.

Tvillingestudier er ideelle til at undersøge, hvad der påvirker udviklingen af en bestemt sygdom i

individer, der er perfekte matches for alder og køn samt delvist for den genetiske sårbarhed (enæggede tvillinger deler 100 procent af deres gener, hvorimod tveæggede tvillinger i gennemsnit deler 50 procent) og endelig tidlige miljømæssige indflydelser. Men skizofreni er en sjælden lidelse (livstidsrisiko på én procent), og tvillingepar, hvor enten den ene eller begge er diagnosticeret med skizofreni, er endnu mere sjældent². I Danmark har vi nogle unikke registre, som vi brugte til at identificere potentielle deltagere til studiet. Ved at koble det Psykiatriske Centralregister med det Danske Tvillingeregister kunne vi identificere alle enæggede og tveæggede tvillingepar i Danmark, hvor enten den ene eller begge havde en skizofreni spektrum diagnose (proband par). I alt deltog 216 tvillinger i vores kliniske undersøgelser, inklusiv enæggede og tveæggede proband tvillingepar samt enæggede og tveæggede psykiatrisk raske kontrol tvillingepar matchet på køn og alder.

Vi undersøgte en lang række risikofaktorer for skizofreni gennem blodprøver, spørgeskemaer, interviews og diverse tests. Gennem en blodprøve målte vi en såkaldt polygenetisk risikoscore for skizofreni (PRS), som er et mål for den genetisk sårbarhed for sygdommen. Herudover indsamlede vi i det kliniske studie data om traume i barndommen (emotionelt, seksuelt og fysisk misbrug samt emotionel og fysisk forsømmelse), uddannelse, socioøkonomisk status, premorbid IQ samt forbrug af cannabis. Fra det Medicinske Fødselsregister indsamlede vi data om tidlige risikofaktorer (graviditets- og fødselskomplikationer, rygning under graviditet, forældrenes alder ved undfang, vinterfødsel, fødselsvægt og -længde samt Apgar scores). Da vi sammenholdt alle disse faktorer, kunne PRS i kombination med selvrapporteret traume i barndommen (alle typer) og regelmæssigt brug af cannabis skelne mellem de probande tvillingepar og raske kontrolpar. Derudover fandt vi en signifikant interaktion mellem traume i barndommen og regelmæssigt brug af cannabis. Disse fund indikerer, at genetiske og flere miljømæssige faktorer kumulerer og i samspil øger risikoen for at udvikle skizofreni. Når vi sammenlignede patienter med deres raske co-tvilling var det kun regelmæssigt brug af cannabis, der signifikant kunne skelne mellem dem. Disse fund understreger cannabis' rolle i udviklingen af skizofreni og vigtigheden af præventivt arbejde

og oplysning på netop dette område⁴. Herudover rapporterede patienterne mere emotionel misbrug i barndommen i forhold til deres raske co-tvilling.

Kognitive vanskeligheder: Et kernesymptom

Ved skizofreni er der stor variation i det kliniske billede, som udover de positive symptomer (hallucinationer, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser) og negative symptomer (manglende lystfølelse, affektaffladning etc.) også består af udtalte kognitive vanskeligheder. Størstedelen af patienter med skizofreni oplever vanskeligheder inden for alle kognitive domæner, såsom nedsat koncentration, psykomotorisk hastighed, opmærksomhed, hukommelse og eksekutive funktioner, og disse vanskeligheder hænger sammen med ændringer i hjernens struktur og funktion. Meget forskning tyder efterhånden på, at kognitive vanskeligheder skal anses som et kernesymptom ved skizofreni og ikke blot sekundære effekter af andre symptomer eller medicinering⁵. De kognitive forstyrrelser er ofte til stede længe inden de psykotiske symptomer opstår, og graden af kognitive vanskeligheder ved sygdomsdebut er den bedste prædikator for prognosen og forbedres ikke af behandling med antipsykotika. Kognitive deficits er derfor et oplagt mål for udvikling af nye behandlingsmuligheder.

Et vigtigt ubesvaret spørgsmål omhandler, hvorfor så mange patienter med skizofreni udvikler kognitive vanskeligheder. Udover blodprøver og spørgeskemaer gennemgik tvillingerne i vores studie en lang række neuropsykologiske tests for at undersøge specifikke kognitive funktioner samt en MR-skanning af hjernen. Ved at sammenligne, hvor meget enæggede tvillinger ligner hinanden i forhold til tveæggede tvillinger, fandt vi, at størstedelen af de specifikke kognitive funktioner bliver influerede af genetiske faktorer, herunder verbal og non-verbal IQ (arvelighed på henholdsvis 86 procent og 52 procent), verbal og visuel hukommelse (henholdsvis 48 procent og 21 procent), planlægningsevne og spændvidde (25 procent), vedvarende opmærksomhed (56 procent) og arbejdshukommelse (58 procent). Derimod var mental fleksibilitet, reaktionstid og "refleksions-impulsivitet" (et mål for hvor meget information, der indsamles/evalueres, før man træffer en beslutning) ikke signifikant arvelige, men overvejende influerede af miljømæssige faktorer. Resultaterne viser således, at specifikke kognitive

funktioner i varierende grad influeres af genetiske og miljømæssige faktorer.

For at undersøge sammenhængen mellem kognition og psykose så vi på såkaldte "cross-twin, cross-trait"-korrelationer, altså for eksempel om intelligens i den ene tvilling var associeret med skizofreni i den anden tvilling. Her fandt vi, at flere af de specifikke kognitive funktioner var (genetisk) relateret til risikoen for at udvikle en skizofreni spektrum lidelse, nemlig verbal og visuel hukommelse, planlægningsevne, spatial spændvidde, arbejdshukommelse, vedvarende opmærksomhed, mental fleksibilitet og non-verbal IQ. Disse korrelationer indikerer, at nogle af de genetiske faktorer, der påvirker risikoen for at udvikle sygdommen, ligeledes er involveret i udviklingen af de implicerede kognitive funktioner og tyder derved på en (delvist) overlappende ætologi^{6,7}.

Derudover fandt vi, at størrelsen på mange hjerneområder ligeledes er påvirket af genetiske faktorer, herunder total hjernevolumen, hippocampus og nogle frontale områder. Herudover var total hjernevolumen og størrelsen af hippocampus relateret til risikoen for at udvikle skizofreni (især venstre hippocampus)⁶.

Konklusion: Hvordan kan resultaterne bruges?

Sammenfattende bidrager resultaterne fra mit ph.d.-projekt med yderligere evidens for kognitive forstyrrelser som et kernesymptom ved skizofreni spektrum lidelser og understreger vigtigheden af at udvikle behandlinger specifikt målrettet de kognitive vanskeligheder. De arvelige kognitive funktioner og hjerneområder, der er relateret til risikoen for at udvikle skizofreni, kan repræsentere såkaldte endofænotyper (objektive biologiske markører), der på sigt kan forbedre tidlig identifikation og diagnose.

Derudover viser resultaterne også, at miljømæssige faktorer, herunder særligt traume i barndommen og regelmæssigt brug af cannabis, spiller en afgørende rolle for sårbarheden til og den kliniske manifestation af en skizofreni spektrum lidelse. Disse fund understreger vigtigheden af præventivt arbejde og oplysning på netop dette område ved tydeligt at fraråde cannabis hos individer i højrisiko for at udvikle en psykoselidelse, især hos personer med oplevelser af traume i barndommen. •

Referencer

1. Ripke, S. *et al.* Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421–427 (2014).
2. Hilker, R. *et al.* Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol. Psychiatry* 83, 492–498 (2017).
3. Radua, J. *et al.* What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 17, 49–66 (2018).
4. Lemvig, C. *et al.* The relative and interactive impact of multiple risk factors in schizophrenia spectrum disorders: A combined register-based and clinical twin study. *Psychol. Med.* (2021). doi:10.1017/S0033291721002749
5. Kahn, R. S. & Keefe, R. S. E. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70, 1107–1112 (2013).
6. Lemvig, C. *et al.* Heritability of Memory Functions and Related Brain Volumes: A Schizophrenia Spectrum Study of 214 Twins. *Schizophr. Bull. Open* 1, 1–11 (2020).
7. Lemvig, C. *et al.* Heritability of Specific Cognitive Functions and Associations with Schizophrenia Spectrum Disorders using CANTAB: A Nationwide Twin study. *Psychol. Med.* 1–14 (2020). doi:https://doi.org/10.1017/S0033291720002858