ARVET OCH HÄLSAN

Nobelsymposium om genernas, moderkakans och bröstmjölkens betydelse för våra levnadsöden

Ett Nobelsymposium anordnades vid Karolinska institutet i januari 1996 i samband med 150-årsjubileet av inrättandet av världens första professur i pediatrik. Temat för symposiet var: »Arvet visavi miljöns betydelse för människans beteende och hälsa». Förutom generna betonades betydelsen av moderkakans funktion och av bröstmjölkens sammansättning för utvecklingen av vår hälsa.

Beteendegenetiken har fått ett uppsving. Allt fler egenskaper, såsom aggressivitet, sexuell läggning, alkoholism och kriminalitet liksom allt fler sjukdomar, tillskrivs vissa specifika gener. Senast har en s k novelty-seeking gene identifierats.

En rad tvillingstudier från bl a Minnesota har övertygande visat att en rad kognitiva och emotionella egenskaper är i högsta grad ärftliga, enligt den amerikanske psykologen Hill Goldsmith. En störande faktor är dock att man väljer miljö beroende på sina genetiska egenskaper. En individ född med en »nyhetssökande» gen väljer att leva i en spännande miljö. Ergo: miljöeffekten är i första hand genetisk.

Den amerikanske Nobelpristagaren Gerald Edelman menade att generna bara styr konstruktionen av hjärnans byggnadsställningar, men att nervernas aktivitet och kopplingar via adhesionsmolekyler sedan är avgörande. Detta sammanfattade han i ett dictum: »Neurons that fire together, wire together» [1].

Generalangrepp

Ett generalangrepp mot beteendegenetiken levererades av minnesforskaren Steven Rose från Open University i England.

Den kvantitativa genetiken baseras på de matematiska metoder som utvecklades av Fisher och Haldane för att beräkna utfallet när man sår en påse frön. Detta är tillämpligt inom agronomin för att bestämma den genetiska variationen av sädesväxt och kors mjölkproduktion, men inte för att förutsäga människans beteende. De behandlar generna ungefär som fysikerna behandlade de odelbara atomerna innan kärnfysiken fanns. Dessa teoretiska själviska gener, populariserade av Dawkins [2], är abstraktioner som utgör grunden för beteendegenetikernas statistiska pyramider. Men de har inte mycket att göra med modern molekylärbiologi, där man numera betonar att genomet är ett fluidum i vilket exonsekvenserna avbryts av långa icke-kodande intron-DNA, hävdade Rose.

Rose menade att man omöjligen kan kvantifiera aggressivt beteende hos människan. Det är inte så enkelt som att påstå att en råtta är dubbelt så aggressiv som en annan därför att den dödar en mus i ett slutet rum under hälften så lång tid som den andra råttan. Om det finns någon våldsgen, så är det y-kromosomen!

Beteendegenetikern Thomas Bouchard från Minnesota kontrade och menade att det är inte fråga om genetisk determinism utan om genetiskt inflytande.

Sambandet arv och miljö

Det komplexa sambandet mellan arv och miljö illustrerades väl av den brittiske psykatiatern Robin Murrays föredrag om orsakerna till schizofreni. Att denna sjukdom är ärftligt betingad torde det knappast råda något tvivel om. Men den genetiska predispositionen är inte allena avgörande. Konkordansen för monozygota tvillingar är långtifrån absolut (ca 50 procent).

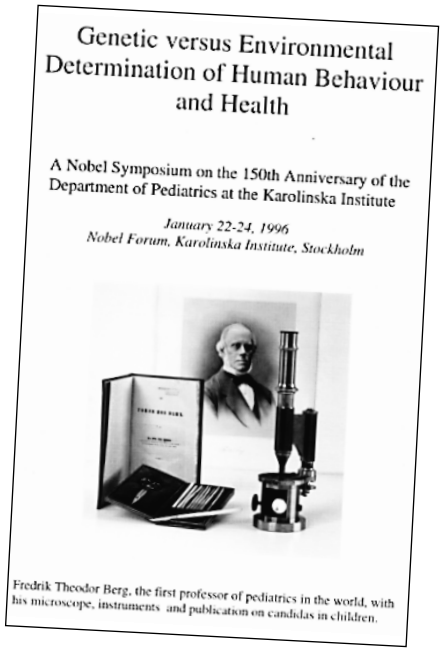
Murray har kunnat påvisa en rad miljöfaktorer som kan öka risken för schizofreni [3]. En sådan är perinatal asfyxi. Schizofrena patienter har mindre huvudomfång, större sidoventriklar i hjärnan, mindre kortikal volym. Foster som utsatts för malnutrition under den sista trimestern har visat sig löpa större risk att drabbas av schizofreni, vilket man t ex funnit hos holländare som under fosterstadiet utsattes för svältkatastrofen under andra världskrigets slutskede.

Murray har vidare visat att schizofreni är vanligare hos dem som fötts under sen vinter eller tidig vår, vilket kan bero på att de oftare utsattes för vinterns virusinfektioner. En särskilt ökad förekomst av schizofreni förekommer hos de årskullar av personer som utsatts för influensaepidemier under fosterlivet.

Testiklarnas betydelse för evolutionen

Gener som härrör från den befruktande spermien kanske oftare ger upphov till sjukdomar än generna i äggcellen, enligt den brittisk-australiske forskaren Roger Short. Mutationer uppstår betydligt lättare i de 100 miljoner spermier som produceras varje dag hos den fertila mannen, än i äggcellerna som sover en slags genetisk törnrosasömn. I de nybildade spermierna sker det tiofaldigt fler mutationer än i äggcellerna. Detta kan vara orsaken till att blödarsjuka mycket oftare drabbar pojkar än flickor, enligt en studie från Malmö [4].

Generna i testiklarna betyder också mer för evolutionen än generna i äggcellerna.Testiklarna, där de flesta muta-


Genetic versus Environmental Determination of Human Behaviour and Health

A Nobel Symposium on the 150th Anniversary of the Department of Pediatrics at the Karolinska Institute

January 22-24, 1996
Nobel Forum, Karolinska Institute, Stockholm

Fredrik Theodor Berg, the first professor of pediatrics in the world, with his microscope, instruments and publication on candidas in children.

Författare

HUGO LAGERCRANTZ
professor, Astrid Lindgrens barncentrum, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

tionerna äger rum, utgör nyckeln till evolutionen. De utgör också »the engines of desire». Det är testosteronet som stimulerar till utväxt av horn, huggtänder, betar och andra vapen som gör det möjligt att sprida mutationerna så mycket som möjligt. Jämför detta med kvinnans mer passiva reproduktiva strategi, vars äggceller står för stabilitet.

För att det inte skall ske för många mutationer så måste testiklarna hållas nerkylda. Det gäller så gott som alla däggdjur utom elefanter, vars fotbollsstora testiklar ligger djupt inne i buken. Det kan förklaras av att elefanterna har en mycket lång livscykel; elefanthannarna blir inte fäder förrän vid 40–50 års ålder, varför mutationerna i testiklarna bör ske snabbare hos dem [5].

Moderkakan

Betydelsen av ärftligt påbrå när det gäller uppkomsten av hjärt–kärlsjukdomar har överbetonats, enligt den brittiske epidemiologen David Barker. I stället har moderkakan en avgörande roll när det gäller programmering av funktioner som kan leda till arteriosklerossjukdomar. Barkers observationer av alla invånare födda i Herfordshire, Preston och Sheffield åren 1911–1930 har entydigt visat att både män och kvinnor födda med låg födelsevikt (under 2,5 kg) oftare dött i hjärt–kärlsjukdomar än de som haft normal vikt vid födelsen [6]. Närmare analys visade att det var prematuritet på grund av tillväxthämning och inte förtidsbörd som var avgörande, dvs lågt ponderalt index (födelsevikt/kroppslängd).

Dessa fynd har väckt stor uppmärksamhet och är numera välkända men knappast erkända av det internmedicinska etablissemanget.

Enligt Barker finns det numera över tjugo studier som bekräftar hans tes om att kranskärlssjukdomen har ett fetalt ursprung. Den senaste är en undersökning av personer i Holland i 50-årsåldern, vilka i moderlivet utsattes för svältkatastrofen under andra världskrigets slutfas (jämför med schizofreni, se ovan). Undersökning av svenska kohorter har dock visat sig vara delvis motsägande; risken för hjärt–kärlsjukdom är högre både vid onormalt låg och vid hög födelsevikt [7].

Mekanismen för Barkers tes är att om fostret utsätts för undernäring beroende på bristande funktion hos moderkakan så anpassar sig fostret till detta för resten av livet [8]. Exempelvis blir det mindre känsligt för insulin så att inte blodsockret försvinner till muskler och andra perifera organ. På så sätt prioriteras hjärnans blodsockertillförsel. Å andra sidan kvarstår insulinokänsligheten, vilket så småningom kan leda till vuxendiabetes. På motsvarande sätt anpassas leverns funktioner till fetal svält, vilket sekundärt leder till att den producerar mer kolesterol och fibrinogen i vuxen ålder.

Blodtrycket anpassas också till en fetal stressituation. Ett direkt proportionellt förhållande mellan placentavikt och blodtryck som vuxen har påvisats. En stor moderkaka är ett symtom på syrebrist hos fostret. En förklaring kan vara att mamman rökt, men detta var knappast aktuellt bland engelska kvinnor på 1920-talet.

Bröstmjölken

Amningens betydelse för att minska risken för infektioner och allergisjukdomar är väl dokumenterad. Däremot torde bröstmjölkens effekter på beteendet och den kognitiva utvecklingen inte vara så kända. Barnläkarna Karl Schultze och Alan de Klerk från Columbiauniversitetet i New York har studerat beteendeffekter av olika uppfödningsregimer hos för tidigt födda. Bröstmjölken respektive modersmjölksersättningen analyserades ingående med avseende på aminosyrainnehåll. Kvoten mellan tryptofan och övriga aminosyror i mjölken kan relateras till serotoninbildning i hjärnan [9]. Barn som fick relativt mindre tryptofan och därmed sannolikt bildade mindre serotonin hade en mer aktiv sömn.

Ökat kolhydratintag visade sig stimulera noradrenalinomsättningen i det perifera sympatiska nervsystemet. Den sannolika mekanismen var att kolhydraterna stimulerade insulinbildningen, vilket i sin tur aktiverade sympatikus.

Betydelsen av att för tidigt födda barn får tillräckligt med humana modersmjölksproteiner har visats i ett flertal eleganta studier av de engelska näringsforskarna Alan Lucas och Ruth Morley [10]. I en serie mycket väl kontrollerade studier har de slumpvis valt ut upp till 1 000 för tidigt födda barn till att få modersmjölk eller mjölkersättning med eller utan tillskott av modersmjölksproteiner. Urvalsmetoden var etiskt möjlig eftersom man vid studiens början (1982) inte visste vilken uppfödningsregim som var bäst för dessa barn.

Barnens neuromotoriska utveckling har ingående följts upp vid 9 och 18 månader, och upp till 7–8 års ålder. Resultaten visar entydigt att för tidigt födda barn som får modersmjölk mognar snabbast och klarar alla test bäst. Huruvida det också gäller fullgångna barn vet vi inte säkert, då det är praktiskt taget omöjligt att göra en kontrollerad randomiserad studie med dessa barn.

Mekanismen för bröstmjölkens positiva effekter är inte klarlagda. Sannolikt tillförs barnet en rad hormoner och trofiska faktorer som inte finns i modersmjölksersättning. Långkedjade fleromättade fettsyror, särskilt dokosahexaensyra (DHA), kan vara en faktor. Den finns i bröstmjölk men inte i mjölkersättning, men om den tillsätts så har man observerat bättre synskärpa vid 2 och 6 månaders ålder. Vissa mindre väl kontrollerade studier tyder på att extra tillskott av dokosahexaensyra till modersmjölkersättning kan öka barnens koncentrationsförmåga m m.

Referenser

1. Edelman GM. Topobiology: An introduction to molecular embryology. New York: Basic Books, 1988.
2. Dawkins R. The selfish gene. Oxford: Oxford University Press, 1976.
3. Jones P, Rogers B, Murray RM, Marmot M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet 1994; 344: 1398-402.
4. Montandon AJ, Green PM, Bentley DR, Ljung R, Kling S, Nilsson IM et al. Direct estimate of the haemophilia B (factor IX deficiency) mutation rate and of the ratio of the sex-specific mutation rates in Sweden. Hum Genet 1992; 89: 319-22.
5. Short RV, Mann T, Hay MF. Male reproductive organs of the African elephant Loxodonta Africana. J Reprod Fertil 1967; 13: 517-36.
6. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of head size and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. BMJ 1993; 306: 422-6.
7. Tibblin G, Eriksson M, Cnattingius S. Barnet är mannens far även hos 1913 års män. Nya rön om fetala faktorer och vuxnas sjukdom. Läkartidningen 1994; 91: 2427-9.
8. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993; 341: 938-41.
9. Fernström JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acids. Science 1972; 178: 414-6.
10. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. Lancet 1992; 339: 261-4.

Se även artikeln intill om Fredrik Theodor Berg – världens förste professor i barnmedicin.