

rhesuspositive fostre/børn allerede i graviditeten. Det vil også være muligt at diagnosticere dominant arvelige og nogle recessivt arvelige sygdomme ved analyse af føtal DNA i materielt plasma.

Forskningsaktiviteten på området er høj, til trods for at de betydelige anstrengelser, der er gjort indtil nu, ikke har ført til en klinisk anvendelig metode. Dette fremgik blandt andet af indlæggen ved en lukket konference i Washington i begyndelsen af 2003, hvor National Institutes of Health ønskede en status på området med henblik på den fremtidige administration af støtten til området. Det fremgår også af, at der inden for EU's sjette rammeprogram er etableret en europæisk forskergruppe med knap 50 deltagende grupper.

At det har vist sig muligt risikofrit at stille såvel kromosomdiagnoser som diagnoser på monogenetiske sygdomme på fosterceller fra gravide kvinders blod vejer tungt for at området videreudvikles, når man sammenligner med risikoen ved fostervands- og moderkageprøve.

Korrespondance: *John Phillip*, Forskningsenheden for Prænatal Diagnostik, JMC-4074, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: philipj@rh.dk

Antaget den 9. oktober 2003.

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Forskningsenheden for Prænatal Diagnostik.

Vi takker følgende for værdifuld hjælp: *Dhanesh Gohel*, Immunicon, *Andreas Plesch* og *Thomas Lörch*, MetaSystems, *Henning Djursing* og afdelingssygeplejerske *Grete Lovies*, H:S Frederiksberg Hospital, Gynækologisk Afdeling og sekretær *Anne-Grete Sidenius*.

#### Litteratur

1. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. *Prenat Diagn* 2002;22:609-15.
2. Hamada H, Arinami T, Kubo T et al. Fetal nucleated cells in maternal peripheral blood: frequency and relationship to gestational age. *Hum Genet* 1993;91:427-32.
3. Krabchi K, Gros-Louis F, Yan J et al. Quantification of all fetal nucleated cells in maternal blood between the 18th and 22nd weeks of pregnancy using molecular cytogenetic techniques. *Clin Genet* 2001;60:145-50.
4. Simpson JL, Elias S, eds. Prenatal diagnosis of aneuploidy using fetal cells isolated from maternal blood. *Ann NY Acad Sci (United States)* 1994;731:80-91.
5. Simpson J, Elias S. Isolating fetal cells in maternal circulation for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1994;14:1229-42.
6. Bianchi DW, Flint AF, Pizzimenti MF et al. Isolation of fetal DNA from nucleated erythrocytes in maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:3279-83.
7. Christensen B, Phillip J, Lykke-Hansen L et al. Sensitivity and specificity of the identification of fetal cells in maternal blood by combined staining with antibodies against beta-, gamma- and epsilon-globin chains. *Fetal Diagn Therapy* 2003;18:479-84.
8. Oudejans CBM, Tjoa ML, Westerman BA et al. Circulating trophoblast in maternal blood. *Prenat Diagn* 2003;23:111-6.
9. Mueller UW, Hawes CS, Wright AE et al. Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant women. *Lancet* 1990;336:197-200.
10. Vona G, Beroud C, Benachi A et al. Enrichment, immunomorphological and genetic characterization of fetal cells circulating in maternal blood. *Am J Pathol* 2002;160:51-8.
11. McMaster M, Librach C, Zhou Y et al. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *Journal of immunology* 1995;154:3771-8.
12. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:705-8.
13. Cheung MC, Goldberg JD, Kan YW. Prenatal diagnosis of sickle cell anaemia and thalassaemia by analysis of fetal cells in maternal blood. *Nature Genetics* 1996;14:264-8.

## Føtal programmering af kroniske sygdomme

Jørn Olsen

Føtal programmering af sygdomme hos voksne er en pompøs og vildledende titel for, hvad der må betegnes som et sæt af meget forskellige teorier. Programmering lyder deterministisk. Et edb-program fører til et bestemt resultat, hvis programmet er skrevet rigtigt. De teorier, der er knyttet til det biologiske programmeringsbegreb, er ikke deterministiske. De omfatter oftest ændringer i personens sårbarhed for senere miljøpåvirkninger. Er man programmeret til hjerte-kar-sygdomme, betyder det blot, at man er mere sårbar end andre over for de kendte risikofaktorer: inaktivitet, overvægt, rygning, fedt kost etc.

At påvirkninger i fostertilstanden kan have langsigtede virkninger, er naturligvis ikke nogen ny idé. Heller ikke at denne effekt først vil kunne manifestere sig senere i livet. At føtal alkoholeksponering kan føre til varige hjerneskader har

været en formodning, der bl.a. er beskrevet i Bibelen. Vi ved, at en række påvirkninger virker teratogent som f.eks. thalidomid, radioaktiv bestråling, infektioner som toksoplasmose, rubella og cytomegalovirus for blot at nævne nogle eksempler.

Det er dog en ny tanke, at organers funktion eventuelt kan påvirkes af deres vækstbetingelser i fosterlivet. Denne forskning er først og fremmest knyttet til *Barker*, en nu pensioneret britisk epidemiolog, men hans inspiration til disse teorier stammer fra *Forsdals* iagttagelser fra Norge. *Forsdal* viste, at 40-69-årige mænd havde en hjerte-kar-dødelighed, der på det makroepidemiologiske plan korrelerede tæt med den børnedødelighed, der var gældende i de kommuner, de blev født i, og i den periode de blev født [1]. Det kunne ligeledes vises, at denne korrelation også gælder mellem serumkolesterol i vok-

senalderen og børnedødeligheden i kommunen, de blev født i. *Forsdal* mente, at sammenhængen skyldtes dårlige sociale kår, der fulgte personerne livet igennem.

*Barker* påviste en sammenhæng på det individuelle niveau mellem fødselsvægt og hjerte-kar-dødeligheden. Jo højere fødselsvægten var, des lavere risiko var der for at dø af en hjerte-kar-sygdom 40-60 år senere [2]. Denne sammenhæng var ganske stærk og blev senere påvist i en række andre populationer også uden for England, f.eks. i Sverige, Finland og Indien.

### Kausalitet

Langt fra alle sammenhænge er af årsagsmæssig art. Dårlige sociale kår fra konceptionen til voksenlivet kunne forklare, hvorfor børn med lav fødselsvægt har højere risiko for at dø af hjerte-kar-sygdomme. Fælles genetiske faktorer bag foster-vækst og hjerte-kar-sygdomme er en anden mulighed, og der er mange andre. Ifølge udvalgte standardkriterier for kausalitet bør følgende forhold overvejes:

1. *Sammenhængens styrke*: De fundne sammenhænge er ret stærke, men det betyder blot, at også konfoundere må være stærke for at fungere som alternative forklaringer. Det er ikke noget bevis i sig selv.
2. *Konsistens*: De fundne sammenhænge skal kunne genfindes i flere studier. Dette krav synes at være opfyldt, hvilket dog heller ikke er noget afgørende bevis. De samme metodologiske problemer kan gå igen i flere studier.
3. *Specifik effekt*: En årsag og en effekt. Dette krav har næppe en stor betydning. Mange sygdomsårsager har en vifte af forskellige effekter, og det gælder også her. Lav fødselsvægt synes at hænge sammen med en række helbredsforhold også uden for de kardiovaskulært relaterede sygdomme. Det gælder f.eks. psykiske lidelser og astma, og det gælder også for kognitiv funktion og måske også for sædkvalitet.
4. *Eksperimentel evidens*: Selv om en sådan evidens næppe kan skaffes for mennesker, er der en omfattende dyreeksperimentel litteratur, der støtter programmeringshypotesen.
5. *Plausibilitet*: Her står programmeringshypotesen ganske stærkt. Der beskrives en plausibel begrundelse for, hvorfor fødselsvægt kan være årsagsforbundet med en senere sygdomsrisiko, selv om det naturligvis ikke er fødselsvægt i sig selv, der er af interesse. Fødselsvægt har været genstand for forskning, fordi disse data har været til rådighed for epidemiologiske studier. Fødselsvægten er en funktion af de intrauterine vækstbetingelser, graviditetens varighed og fosterets genetiske vækststyring. Det er afvigelsen fra denne genetiske styring, der har interesse, og måske især en tidsbegrænset afvigelse i vækstforløbet. Som en del af hypotesen forestiller man sig, at risikoen er størst for de fostre, der i graviditetens første fase har gode vækstbetingelser, der senere bliver begrænset. Fostre med dårlige vækstbetingelser

fra starten vil indstille sig på denne situation og blive små, men velproportionerede ved fødslen. Dette skulle forklare den lavere risiko for hjerte-kar-sygdomme i fattige lande, hvor børn fødes med lav fødselsvægt. Noget tyder dog på, at man i disse lande også får epidemier af hjerte-kar-sygdomme, hvis man her også udsættes for hjerte-kar-sygdommens klassiske risikofaktorer. De tidligere studier fokuserede på disproportional fostervækst, målt ved afvigelse fra f.eks. et normalt ponderalindeks, eller et misforhold mellem placentavægt og fødselsvægt. Disse mål anses nu for mindre vigtige end før. Interessen i de senere studier har været på studier af børn med lav fødselsvægt kombineret med en senere accelereret vækst i barndommen [3].

### Programmeringshypotesen

Det er plausibelt, at fødselsvægten kan styres af eksterne påvirkninger også tidligt i graviditeten. Plasmaprotein-A målt tidligt i graviditeten er tæt korreleret med fødselsvægten. Dette protein, der produceres i trofoblastcellerne [3], øger aktiviteten af insulinlignende vækstfaktorer. Det er også biologisk plausibelt, at der som led i evolutionen er udviklet genetiske mekanismer til at imødegå ernæringssvigt under graviditeten. Det er forventeligt, at hjernens udvikling tilgodeses i forhold til andre organer, og at insulinresistens er fosterets svar på sparsomme ernæringsressurser.

Programmeringshypotesen siger [4], at hvis organer udsættes for ernæringssvigt i perioder med hurtig cellevækst, vil en sådan påvirkning varigt kunne ændre organernes struktur og funktion, og disse ændringer kan påvirke sygdomsforekomsten i voksenlivet. Fødselsvægt korrelerer med antallet af nefroner ved fødslen, og det »forklarer« måske sammenhængen imellem lav fødselsvægt og højt blodtryk i voksenlivet [4].

En miljømæssig programmering af fænotypen er også beskrevet for evnen til at producere sved for at holde høje legemstemperaturer nede. Japanske forskere har vist, at selv om børn fødes med de samme genetiske anlæg for svedkirtler, så bestemmes deres antal af barnets udsættelse for høje temperaturer i de første leveår. Hvis klimaet er varmt, udvikles der flere svedkirtler med varig effekt på adoptionsevnen til høje temperaturer senere i livet [2].

Selv om programmeringshypotesen opfylder hovedparten af kausalitetskriterierne, betyder det ikke, at hypotesen er bevist, hvilket formentligt heller ikke er muligt. Hypotesen har en ret omfattende empirisk støtte, og der er ingen stærke falsifikationer af teorien, men der er modstridende empiriske fund [5]. Den empiriske evidens er desuden præget af den manglende præcision af hypotesen, med de muligheder det giver for fleksible analyser og en medfølgende risiko for massesignifikans. Disproportional vækst kan måles på mange forskellige måder, når fødselsvægten kombineres med fødselslængden, hovedomfanget, placentavægten, abdominalomfanget og måske også med flere antropometriske mål. Når dertil lægges vækst i barnets første leveår, fås en betydelig garanti for, at

visse kombinationer af disse mål vil være statistisk sammenfaldende med efterfølgende sygelighed eller med hvad som helst andet.

British Medical Journal har været det tidsskrift, der oftest har bevilget spalteplass til *Barker* og hans gruppe samt andre, der forsker i føtal programmering. En af BMJ's redaktører, *Robinson*, skrev i 2001, at den føtale programmering ikke længere er en hypotese, men en kendsgerning, der må tages meget alvorligt, især i de lande, der nu vil gå fra et ernæringsmæssigt underskud til en overflod af fødevarer, som befolkningen har råd til at købe [6]. Han konkluderede også, at sammenhængen med lav fødselsvægt var stærkest for højt blodtryk blandt voksne og en nedsat glukosetolerance. *Barkers* originale hypotese er bekræftet, skrev han. Næppe mange andre vil gå så langt.

Når den føtale programmering ses i sammenhæng med den senere vækstøgning, stiller det krav om en specificering af de statistiske modeller, man arbejder med [7, 8]. Naive modelopbygninger med både fødselsvægt og vægt ved en senere alder vil ikke i sig selv vise effekten af fødselsvægten, kontrolleret for den senere vægt, men rettere analysere ændringer i vægt over tid. *Lucas* foreslår en mere informativ analysestrategi, men understreger samtidig, at programmeringshypotesen ikke blot omfatter den føtale periode, men også vækst senere i livet, og støtter denne opfattelse med dyreeksperimentelle iagttagelser.

Føtal programmering omfatter langt mere end føtal ernæring og fostervækst. Mindst lige så stor interesse knyttes til betydningen af den hormonale styring af celledeling. Meget tyder på, at også visse cancerte har en føtal ætiologi, ikke blot visse børnecancer, men også testiscancer og mammacancer [9, 10].

Mikrochimærisme, transport af føtale celler og dermed føtale antigener ind i moderens blodcirkulation kan have immunologiske konsekvenser, som i teorien kan have betydning for mange forskellige sygdomme, især autoimmune sygdomme har været studeret [11]. Det er påvist, at det er reglen mere end undtagelsen, at der er en transport af celler mellem fosteret og moderen, og at disse celler kan være til stede i modtageren i op til mange år og dermed udløse et immunrespons.

Det hormonale niveau kan både styres af endogene og eksogene hormoner. Eksogene påvirkninger kan være direkte hormonbetingede eller kan gribe ind i hormoners virkning. Sådanne påvirkninger kan stamme fra kost, fra lægemidler, fra arbejdsmiljøet eller være til stede i det almene miljø. Disse forhold, sammen med f.eks. betydningen af infektioner, kan tænkes at påvirke den senere sygdomsforekomst på en lang række organer.

#### Fremtidig programmeringsforskning

Hvis sårbarhed for store kroniske sygdomme grundlægges i føtallivet og i den tidlige barndom, har det enorm betydning

for folkesundheden, og vi bør snarest etablere den infrastruktur, der skal til for at få mere præcis viden. Vi må bevæge os væk fra den forskning, der er knyttet til simple antropometriske mål, og se på faktiske eksponeringsforhold i kritiske perioder af fosterets og barnets udvikling. Vort problem er, at det forudsætter satsning i opbygningen af datamaterialer nu, hvis værdi først manifesteres om 10-20 år. Det er ofte en for lang tidshorizont for de strategiske forskningsprogrammer, der som regel kommer med en begrænset tidsvarighed. Det bør være en opgave for store fonde. Det lykkedes med hjælp fra en række store fonde at få etableret Den Nationale Fødselskohorte.

Det er et forskningsområde, hvor de nordiske lande må påtage sig den ledende rolle. Næppe mange andre kan studere sygdomsforekomster over lange tidsperioder med overkommelige forskningsbudgetter. Vi kan, takket være allerede etablerede befolknings- og sygdomsregistre.

Korrespondance: *Jørn Olsen*, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail: jo@soci.au.dk

Antaget den 7. oktober 2003.

Aarhus Universitet, Center for Epidemiologisk Grundforskning.

#### Litteratur

1. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977;31:91-5.
2. Barker DJP. In utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology* 2000;53:555-74.
3. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA et al. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature* 2002;417:916.
4. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-5.
5. Kramer MS. Invited commentary: association between restricted fetal growth and adult chronic disease: is it causal? Is it important? *Am J Epidemiol* 2000;152:605-8.
6. Robinson R. The fetal origins of adult disease. *BMJ* 2001;322:375-6.
7. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. *BMJ* 1999;319:245-9.
8. Leon DA, Lithell HO, Vagero D et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1998;317:241-5.
9. McCormack VA, dos Santos Silva I, de Stavola BL et al. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow up of Swedish cohort. *BMJ* 2003;326:248-53.
10. Olsen J. Prenatal exposures and long term health effects. *Epidemiol Rev* 2000;22:76-81.
11. Lee Nelson J. Microchimerism: incidental byproduct of pregnancy or active participant in human health? *Trends Mol Med* 2002;8:109-13.