

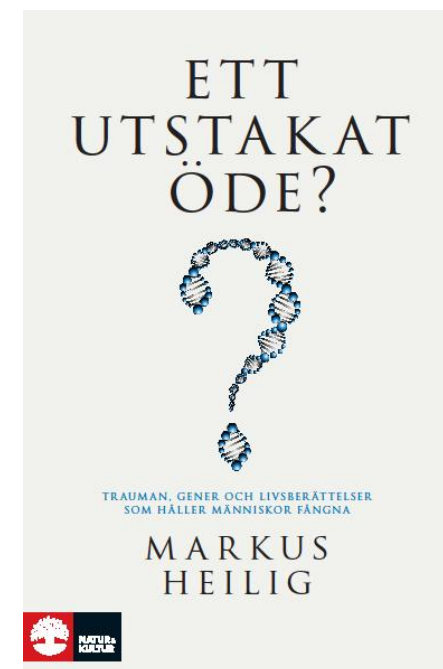


# Ett utstakat öde?

## Trauman, gener och livsberättelser som håller människor fångna

---

Markus Heilig, MD PhD  
Center for Social and Affective Neuroscience  
Linköping University  
SWEDEN



## Ett berömt vägshål



# Varför blir livet som det blir?

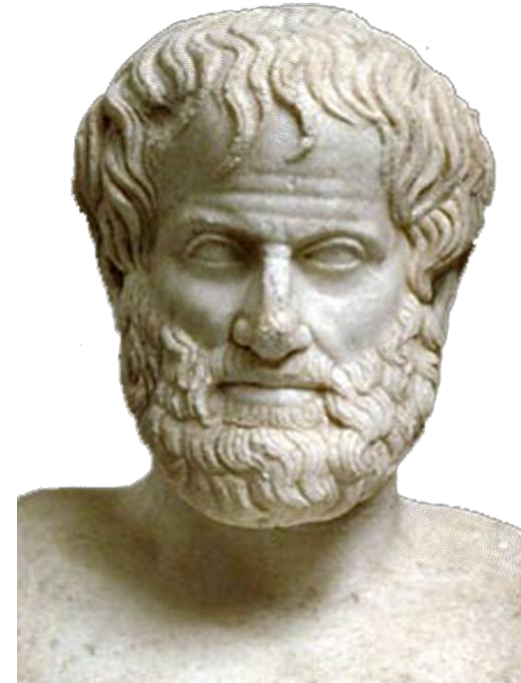
Atropos



Klotho

Lachesis

Aristoteles  
384 – 322 BC



**physis:**  
**ethos:**

det medfödda  
det genom vana uppkomna

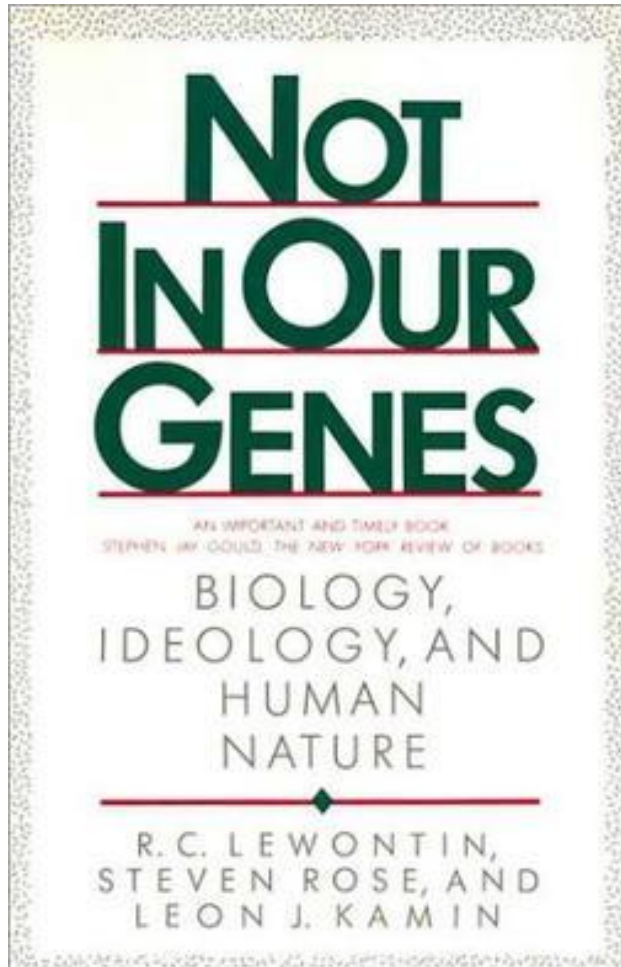
# Tabula rasa?

John Locke  
1689



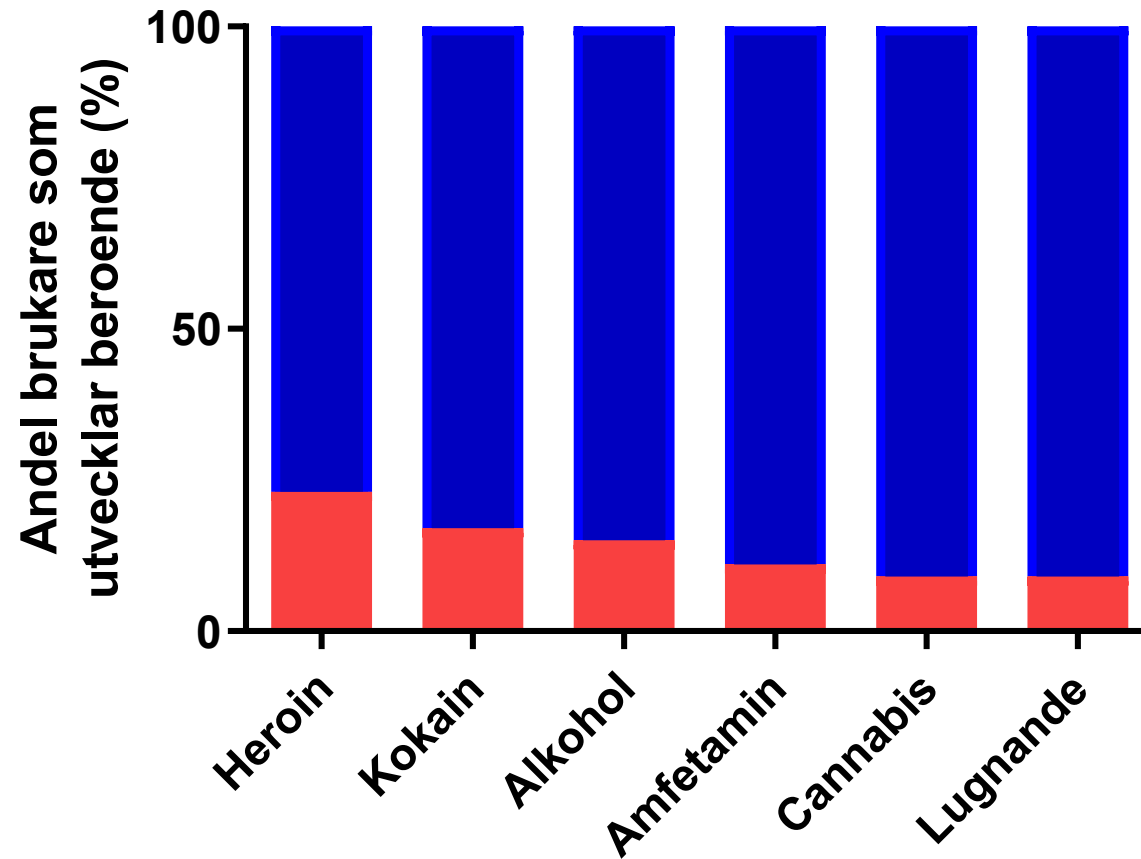
"There is nothing in the mind  
except was first in the senses"

## Sedan blev det politiskt



- "Att tillskriva genetiska faktorer ett inflytande på komplexa mänskliga egenskaper är oacceptabelt..."
- "... leder till en reduktionistisk, biologisk, deterministisk förklaring av den mänskliga tillvaron"
- "... hävdar att detaljerna i tidigare och nuvarande sociala förhållanden är de oundvikliga manifestationerna av geners specifika styrning"

# Hur det kom sig att en beroendedoktor undrade varför det blir som det blir: "Bara" en minoritet av regelbundna brukare utvecklar beroende



## Varför gör de på detta viset?

- Usla människor med defekt karaktär?
- En social konstruktion?
- Individens val av en livsstil bland andra?



**Eller handlar det om vanliga sjukdomar,  
med specifika genetiska och miljöbetingade riskfaktorer?**

# Modern tvillingmetodik ger till sist tydliga svar på eviga frågor om riskbidraget från gener respektive miljö



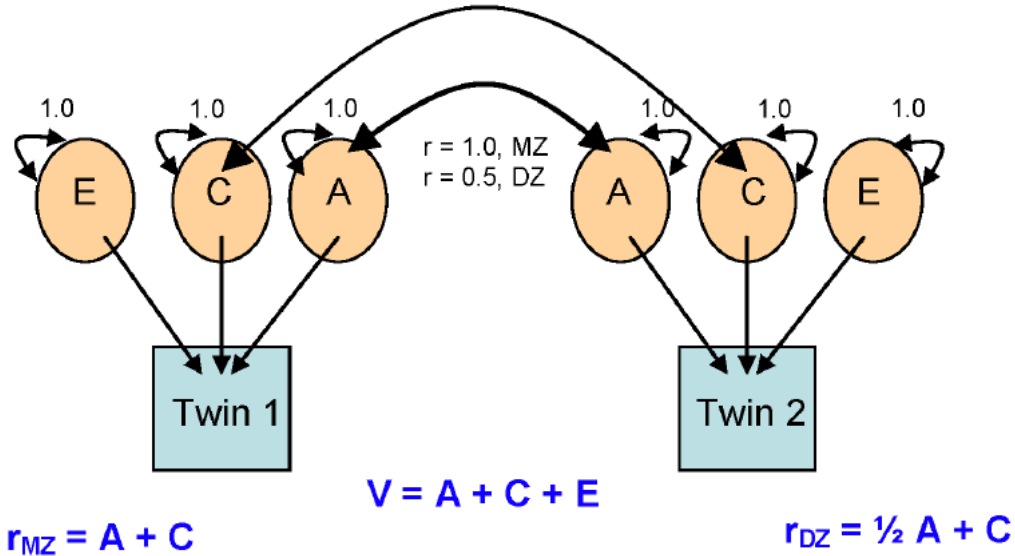
Enäggstvillingar  
(monozygota, MZ)



Tvåäggstvillingar  
(dizygota, DZ)

**Det är (i grunden) inte raketvetenskap  
Falconer's Formel:  $H_b^2 = 2(r_{mz} - r_{dz})$**

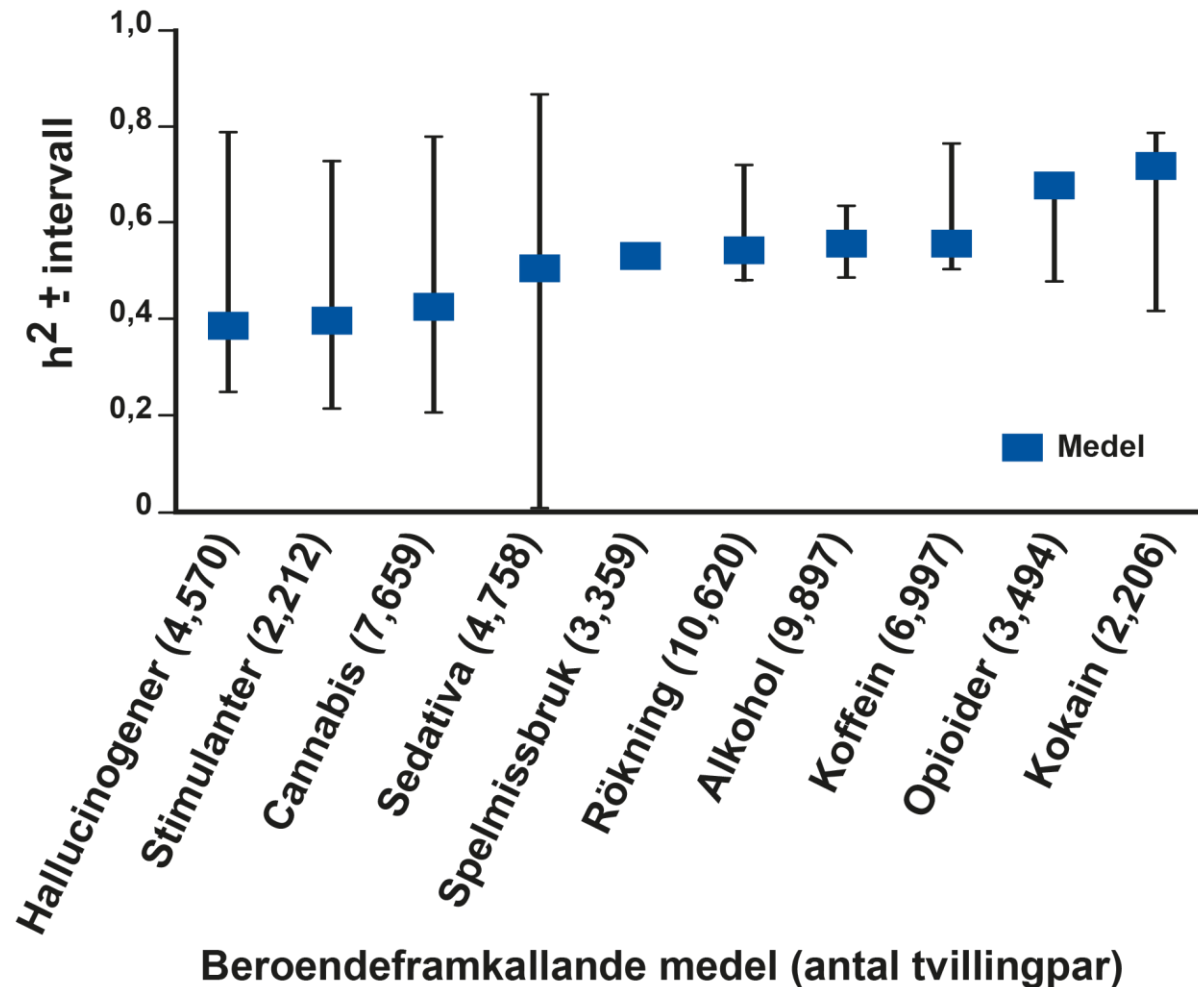
# OK, numera lite mer likt raketvetenskap...



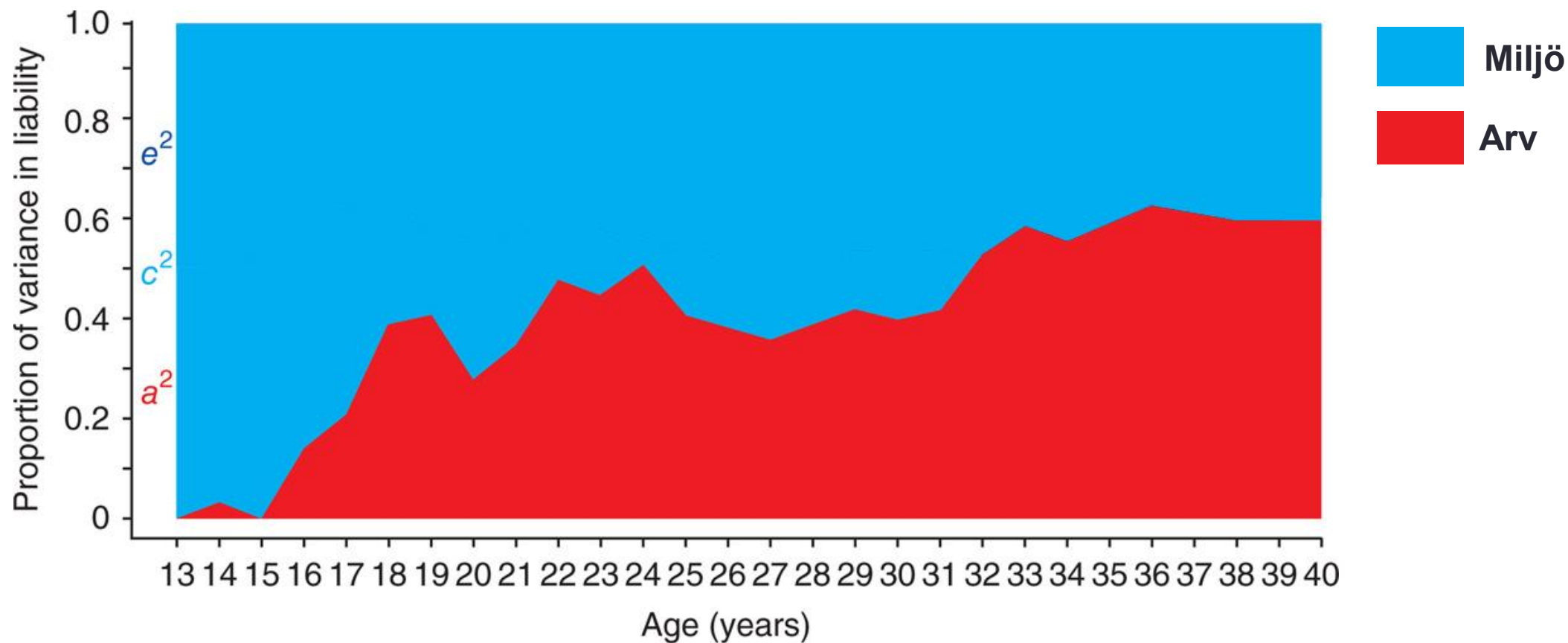
- A = Additive genetic variance
- C = Shared environmental variance
- E = Non-shared environmental variance
- $r_{\text{MZ}}$  = Tetrachoric correlation for monozygotic twins
- $r_{\text{DZ}}$  = Tetrachoric correlation for dizygotic twins
- V = Variance

**Strukturell Ekvations Modellering:**  
 $a^2 / (a^2 + c^2 + e^2)$

# Den överlägset största enskilda riskfaktorn för beroendesjukdomar är ärftlighet



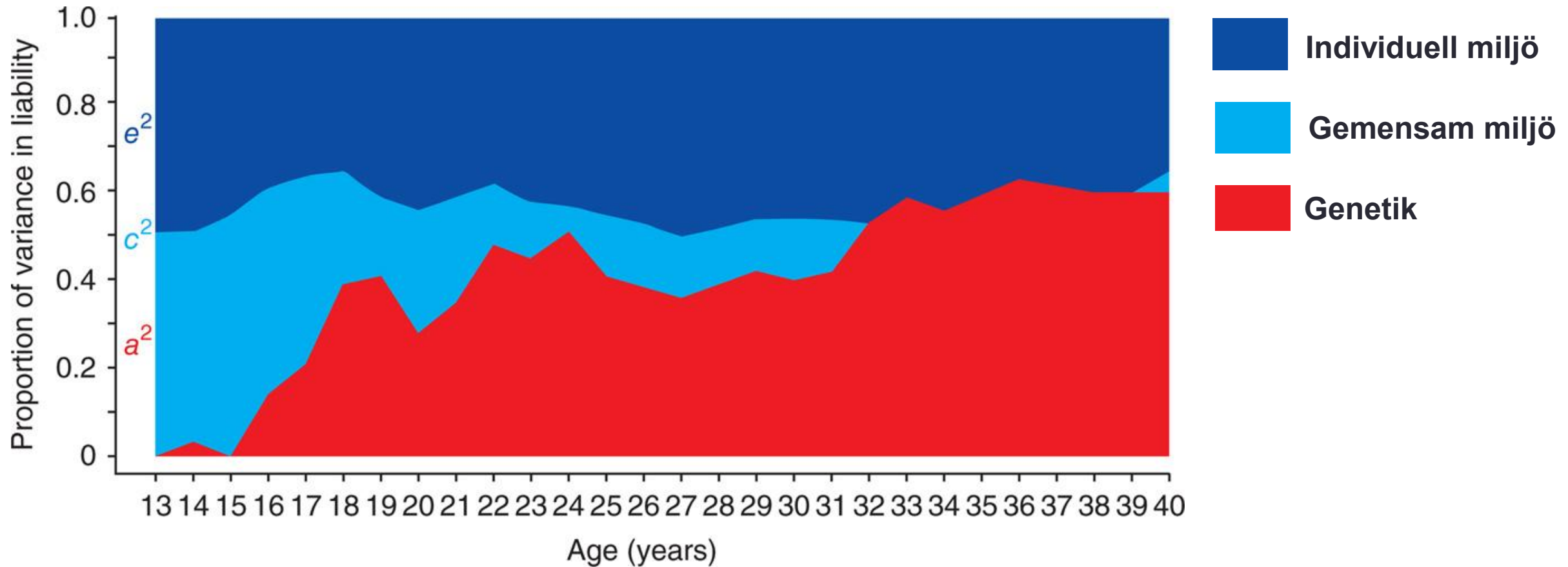
# Det är inte alltid som man tror: Genetikens inflytande tilltar med åldern (nikotinberoende som exempel)



## Det är inte alltid som man tror: Effekter av gemensam vs unik (individuell) miljö

- Variansen i beroenderisk (liksom andra komplexa egenskaper) är summan av
  - A: “additive genetics”
  - C: “common environment” (miljö som är gemensam för syskon)
  - E: “unique environment” (unik, dvs icke-gemensam miljö)
- Forskningen finner sällan effekter av gemensam miljö
- Flertalet miljöeffekter är i stället knutna till den unika livsmiljön
- **Därmed: Miljön kan vara viktig, men den gör lite systematisk skillnad**

# Det är inte alltid som man tror: Effekter av gemensam vs unik (individuell) miljö - nikotinberoende

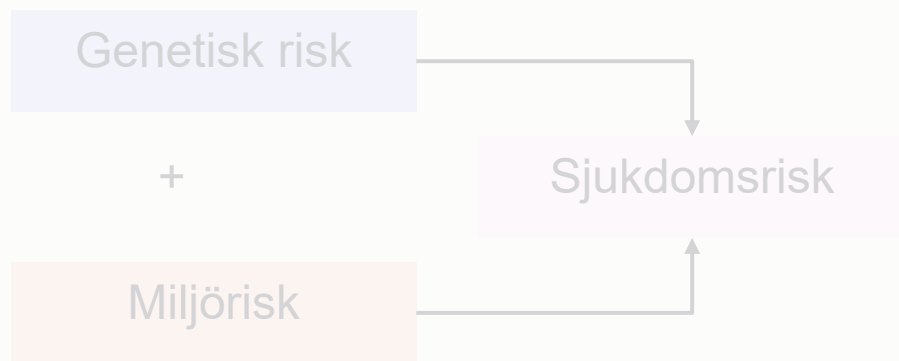


## Vilka livserfarenheter står för miljöbidraget till beroenderisk?

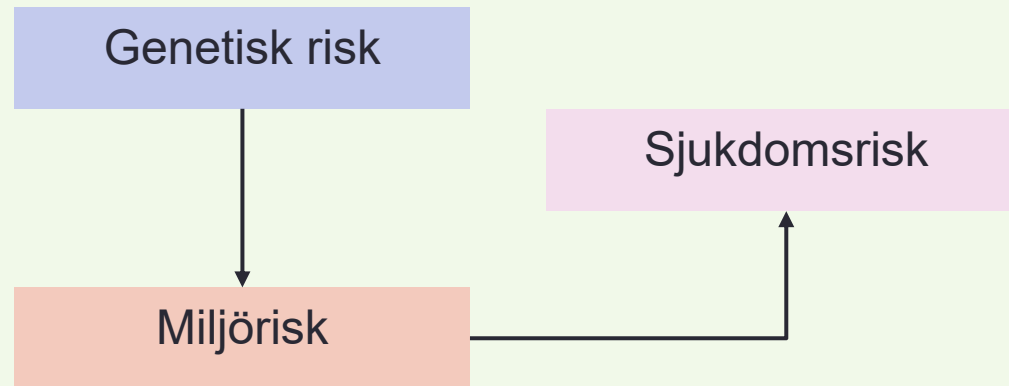
- Vissa erfarenheter är starkt överrepresenterade bland beroendepatienter:
  - Tidig debut av substansbruk
  - Traumatiska upplevelser / interpersonellt våld
  - Låg socioekonomisk status
  - Andra stressorer
- **Dessa livserfarenheter antas allmänt bidra på ett kausalt sätt**
- **Men det är inte alltid som man tror...**

# Miljöexponering är inte en randomiserad kontrollerad studie: Arv genom miljö

Additiv modell –  
gener och miljö antas vara oberoende



Men gener och miljö  
är ofta inte oberoende

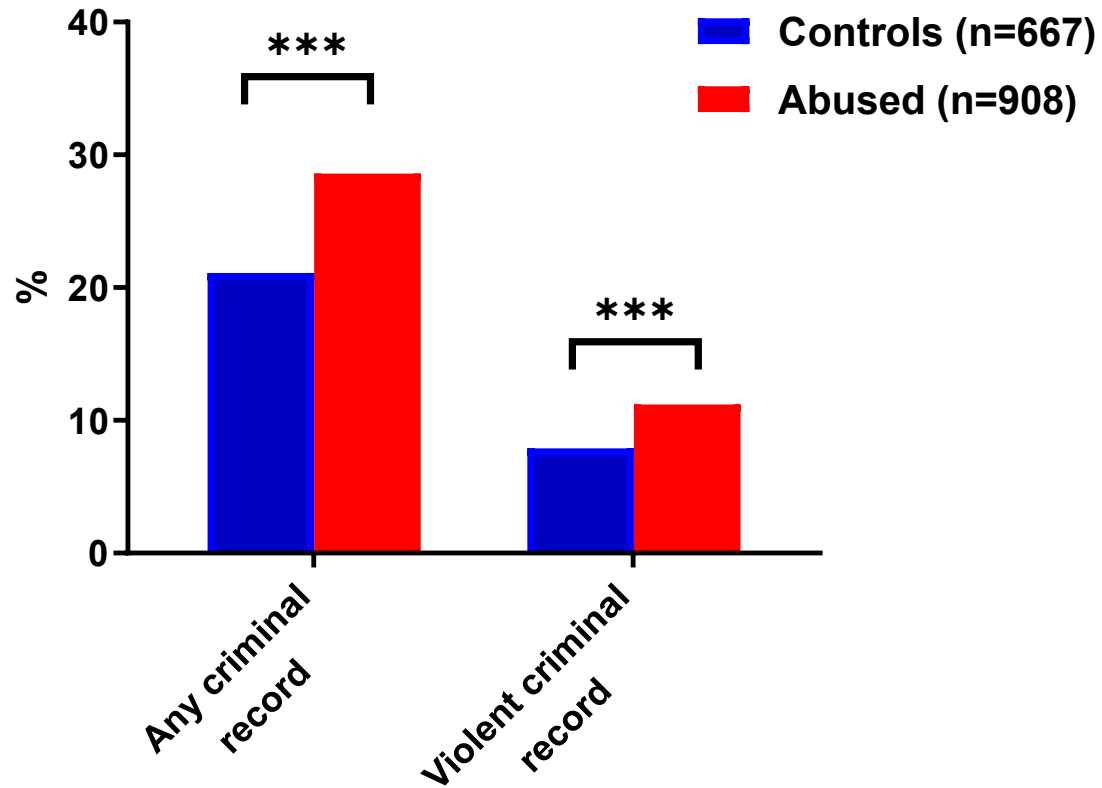


# Tre typer av arv – miljö korrelation (rGE):

## 1. Den passiva varianten

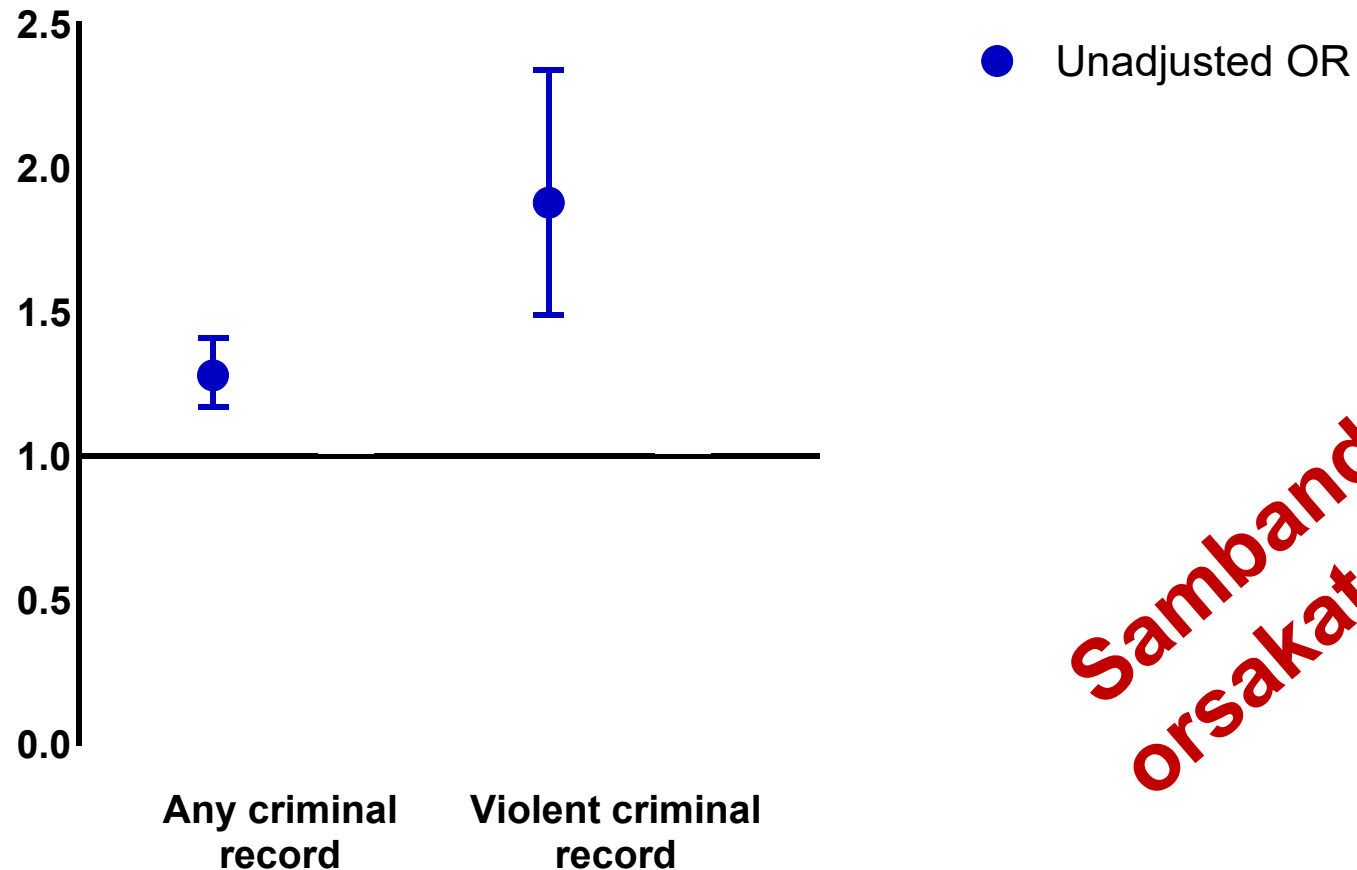
- **Association mellan individens arv och hans / hennes miljö**
- Exempel:
  - Familjemiljö med antisocial, våldsam förälder / föräldrar
  - Misshandel och annan traumatisering i barndomen
- Men antisocial personlighetsstörning har signifikant heritabilitet
  - Barnet har ökad genetisk risk att utveckla samma störning
  - Barnet har därmed högre risk att i vuxen ålder också bli våldförövare
- Leder till statistisk association mellan våldsexponering och eget våld
- Slutsatsen blir lätt att våldsutsatthet i barndomen orsakar det egna våldet
- **Berömt exempel: “The cycle of violence”**

# "The cycle of violence"



**Replikerat och robust  
Men är det ett orsakssamband?**

# Populationsbaserad tvillingstudie med co-twin kontroller ger möjlighet att kontrollera för den delade genetikens betydelse



**Sambandet alltså i huvudsak orsakat av delad genetisk risk**

## Tre typer av arv – miljö korrelation (rGE): 2. Den reaktiva (eller ”evokativa”) varianten

- **Association mellan individens beteende och omgivningens reaktioner**
- Exempel:
  - ADHD har hög (ca 80%) heritabilitet
  - Barn med ADHD missar tider, slarvar bort saker etc.
  - Föräldrar och omgivning reagerar med tillrättavisningar
- Leder till statistisk association mellan ADHD och tillrättavisningar
- **Slutsatsen blir lätt att uppväxt präglad av tillrättavisningar orsakar ADHD**
- **Men kontrollerar man för det genetiska inflytandet kvarstår inget sådant samband**

# Tre typer av arv – miljö korrelation (rGE):

## 3. Den aktiva (eller ”selektiva”) varianten

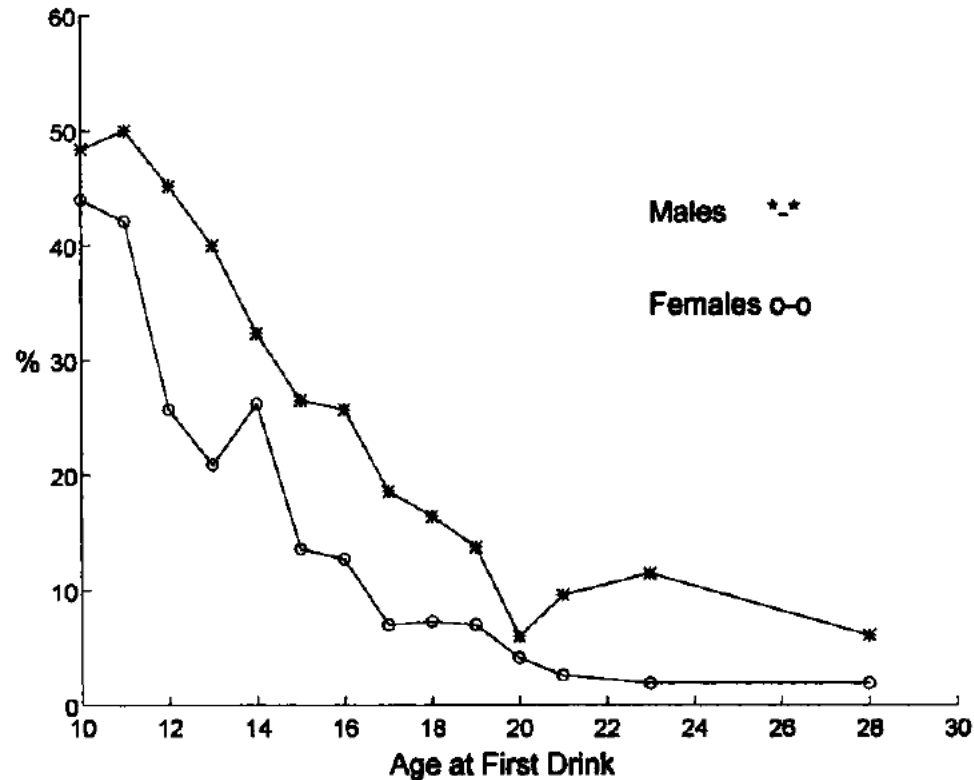
28 NOV 2023 | SYSTEMBOLAGETS UPPDRAG

Var femte svensk är ovetande om att tidig alkoholdebut ökar risken för framtida alkoholproblem



- **Association mellan genotyp och den miljö individen söker sig till**
- Exempel:
  - Individer med hög genetisk beroenderisk börjar bruka alkohol tidigt
  - Leder till statistisk association mellan tidig alkoholexponering och beroende
- **Slutsatsen blir lätt att tidig exponering för alkohol orsakar beroende**
- **Men är sambandet kausalt?**

# Tvillingmetodik gör det möjligt att kontrollera för bidraget av den delade genetiken



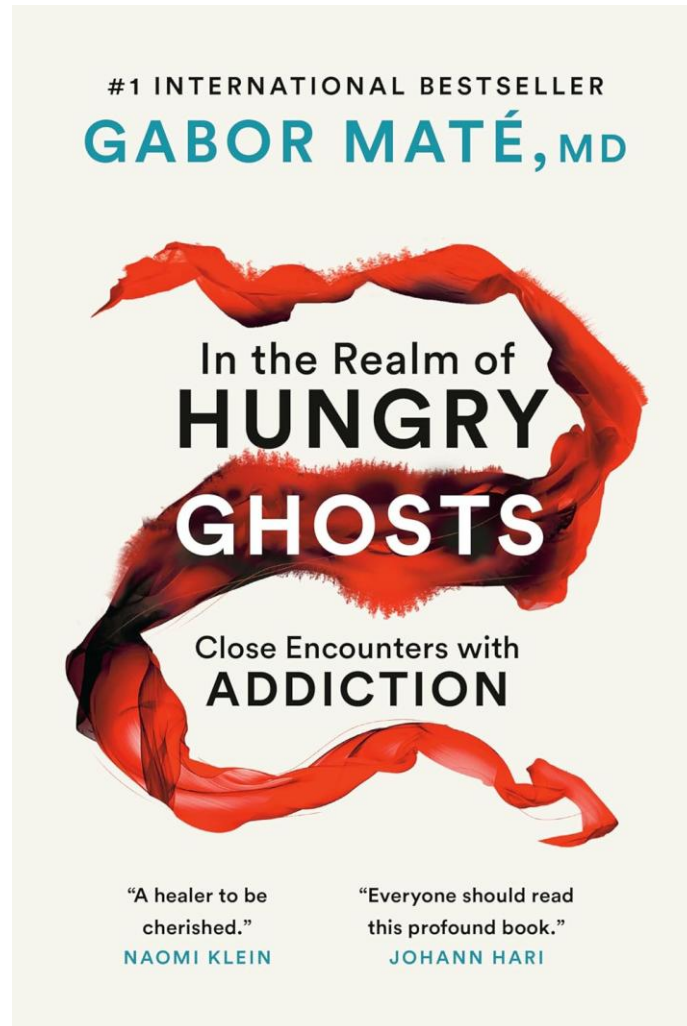
Livstidsprevalens av alkoholberoende som funktion av ålder för alkoholdebut

- Analyser av 8746 tvillingar
- Hela sambandet mellan tidig alkoholkonsumtion och senare alkoholberoende berodde på delade faktorer
- **Resultaten visar att sambandet mellan alkoholdebut och diagnos är icke-kausalt**
- **Försök att förhindra utveckling av beroende genom att fördröja alkoholdebuten sannolikt inte framgångsrika.**

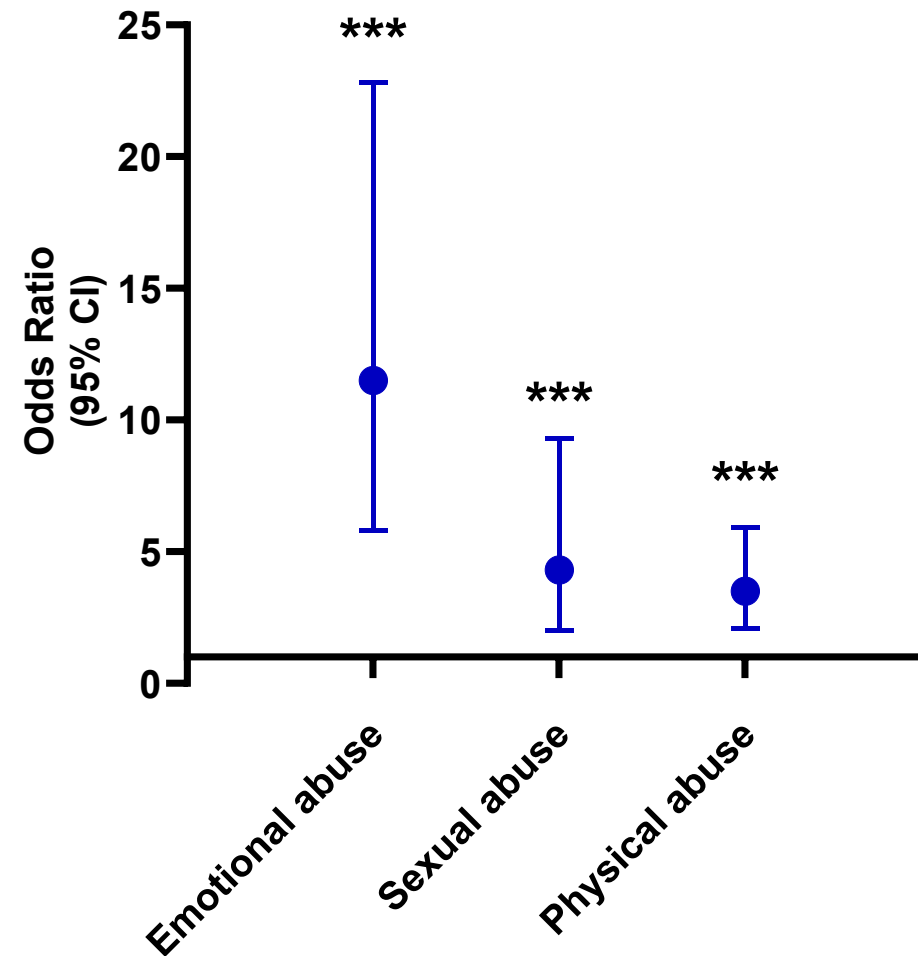
# Är traumatisering en central riskfaktor för beroendeutveckling?



**Gabor Maté**



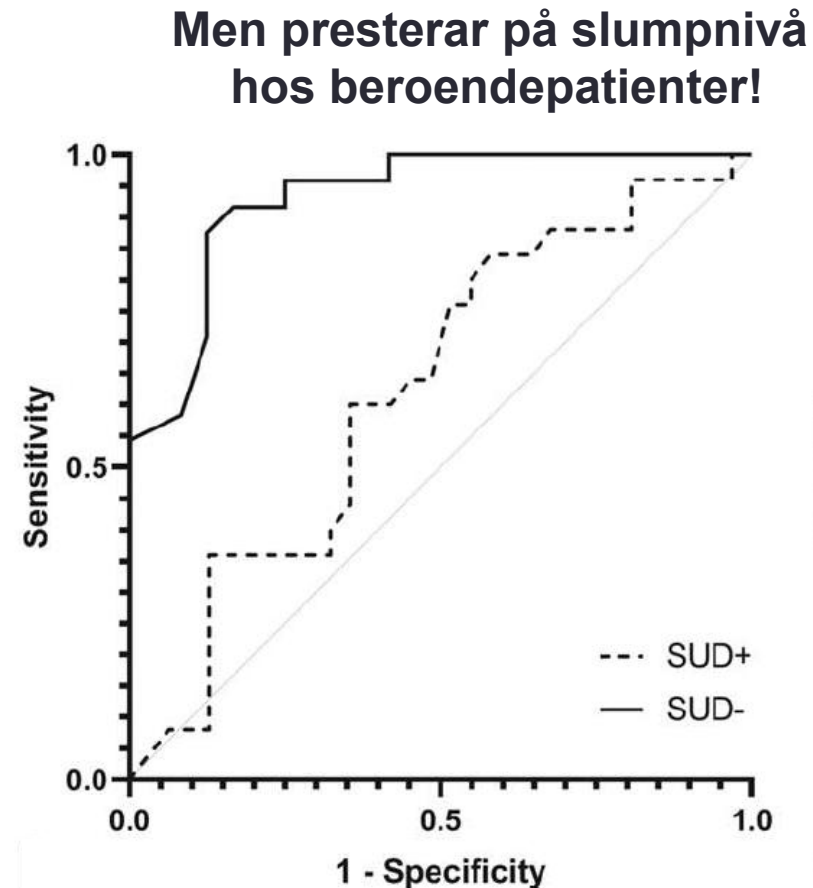
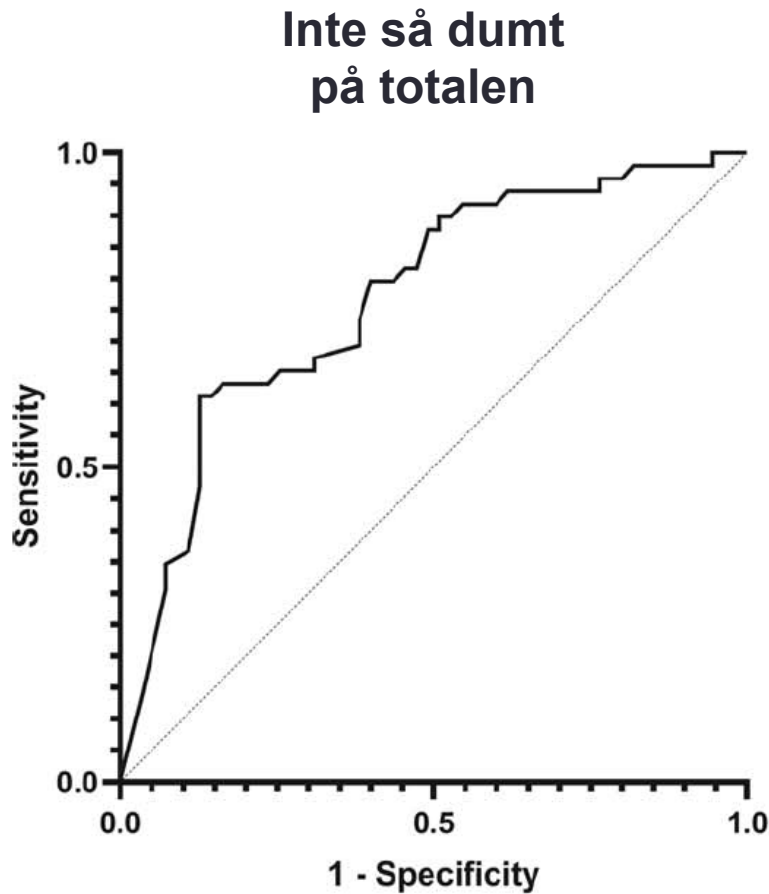
# Alla, inklusive min forskargrupp, finner ett starkt statistiskt samband mellan barndomstraumatisering och beroende



## Men nästan alla studier använder retrospektiv självrapport (ffa Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) – hur tillförlitligt är det?

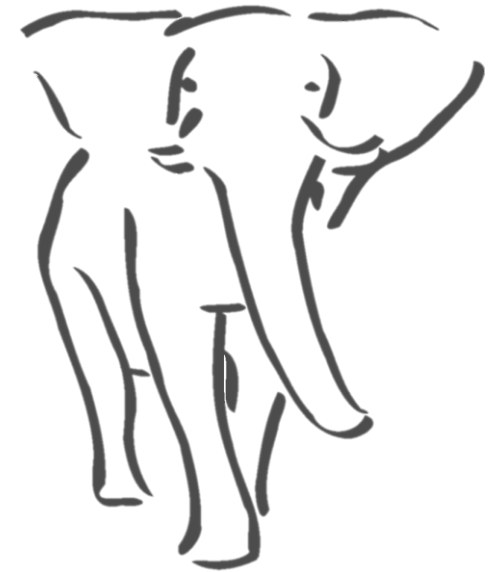
- En stor kanadensisk kohort undersöktes 2 ggr med 10 års mellanrum
- I ca 40% av fallen överensstämde inte klassificeringen mellan gångerna
- Ju mer aktuell depression och psykosocial stress, desto sämre stämde det
  
- Dunedin – kohorten undersökt både prospektivt och retrospektivt
- Aktuell livsstress viktig determinant av rapporterad tidig livstraumatisering
- Neuroticism därutöver associerad med överrapportering
- "Agreeableness" associerad med under rapportering
  
- **Samstämmig forskning visar alltså att retrospektiv självrapport ge bias**

# Nästan alla studier använder retrospektiv självrapport (ffa Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) – hur tillförlitligt är det?

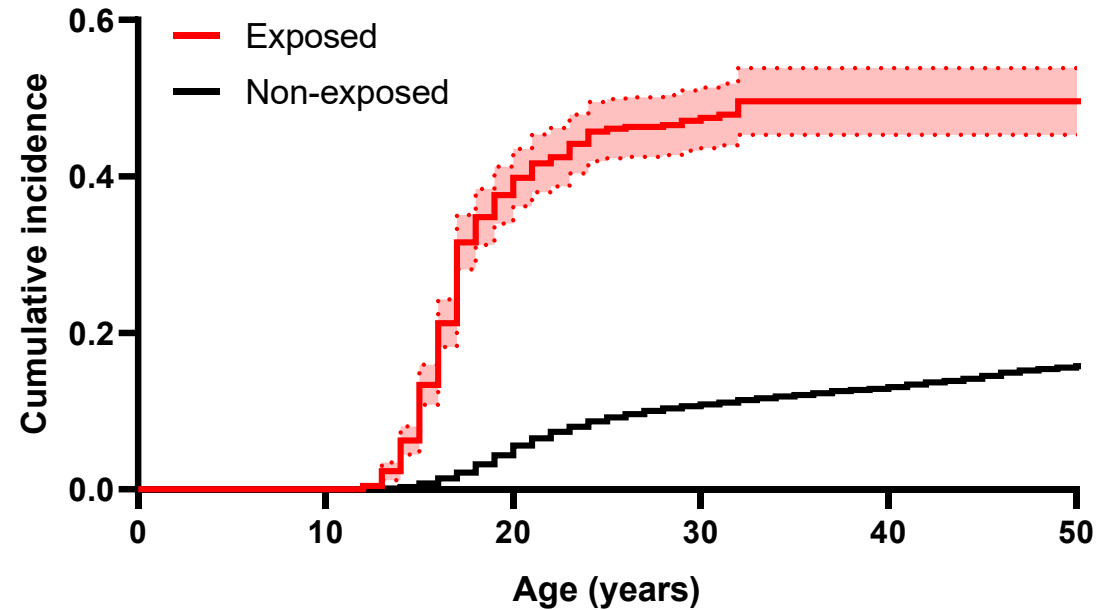
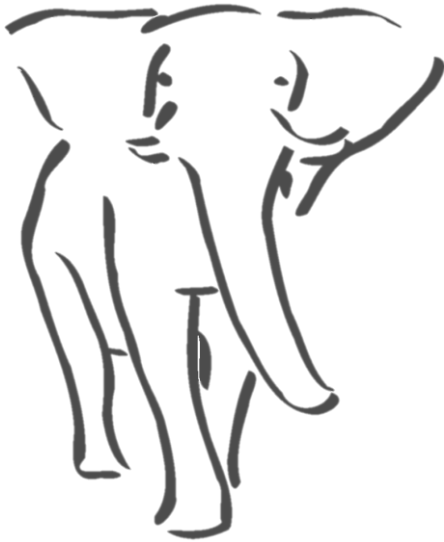


# OK – vi behöver en prospektivt undersökt population, och vi behöver kontrollera för genetiskt inflytande

- BUP-Elefanten
  - Specialiserad BUP-traumabehandlingsenhet
  - Sedan 1980-talet vid Universitetssjukhuset i Linköping
  - Kohort av tidigare patienter, nu unga vuxna, med prospektivt registrerad svår misshandel i barndomen (sexuell, fysisk misshandel, svår försummelse)
- **Länkning av det unika svenska registersystemet**
  - **ger via patientregister mm möjlighet att fastställa om personen utvecklat beroende**
  - **ger via flergenerationsregistret möjlighet att kontrollera för genetisk risk**

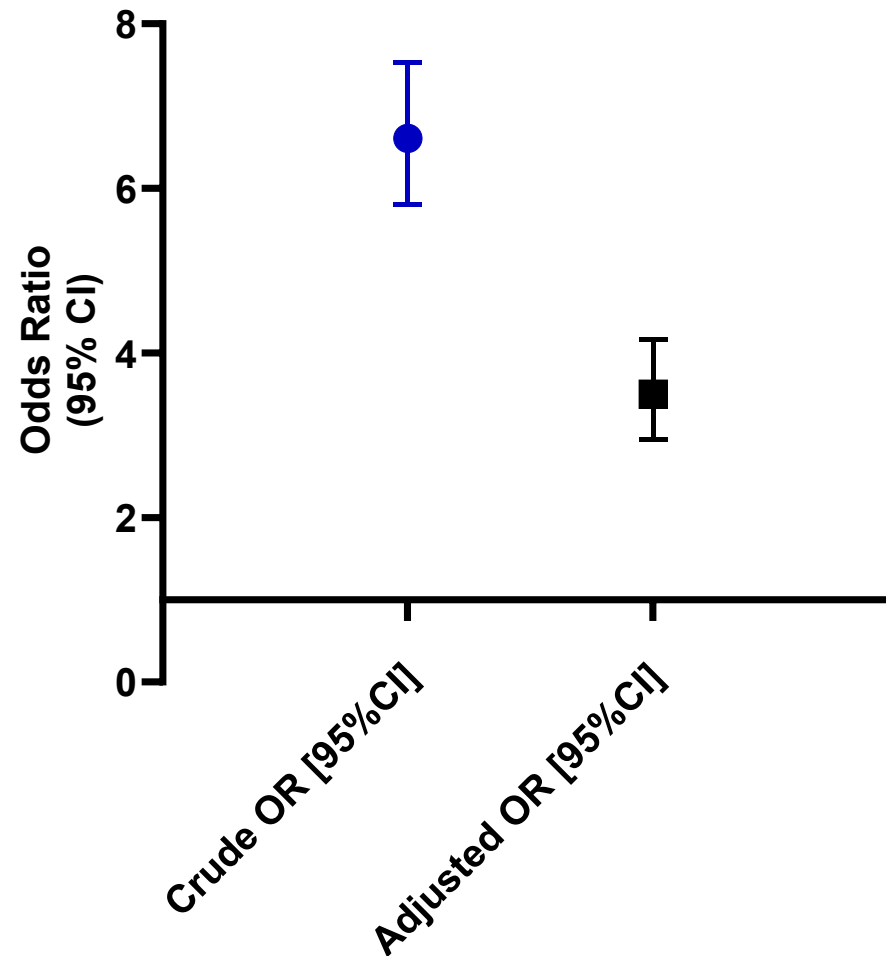


# Starkt ökad beroenderisk hos barndomstraumatiserade individer – även när traumatiseringen är objektivt, prospektivt fastställd

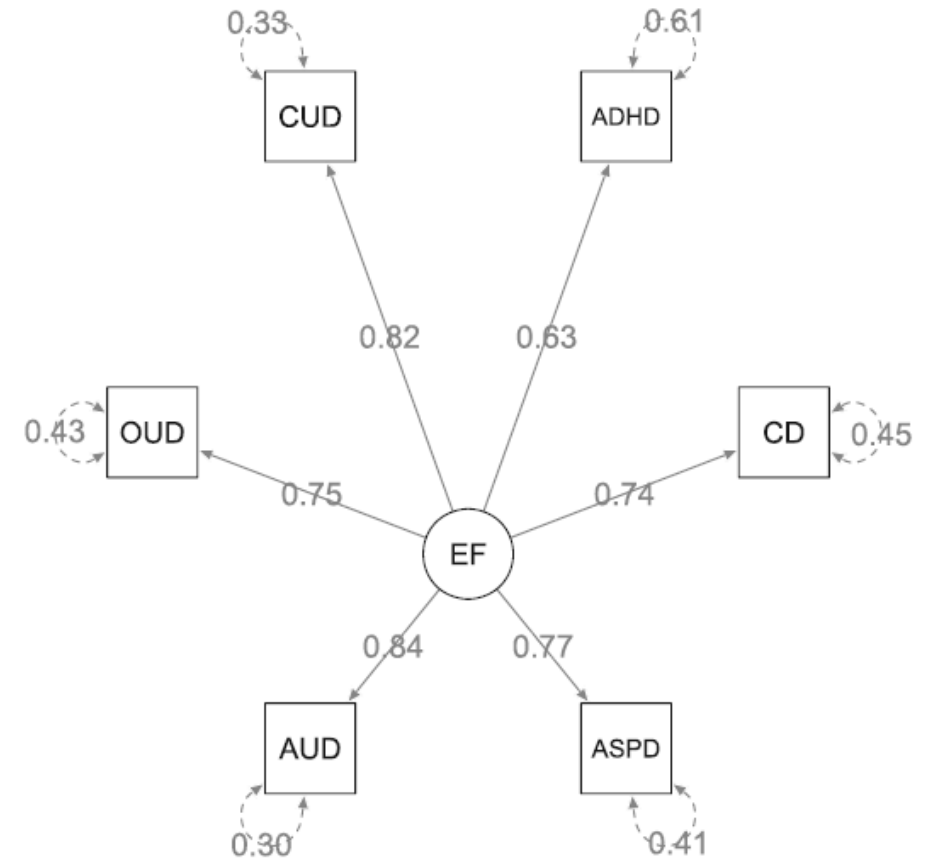
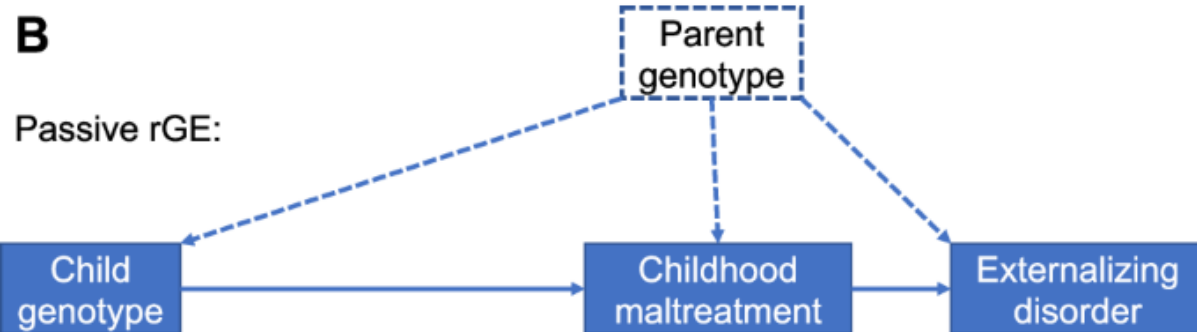
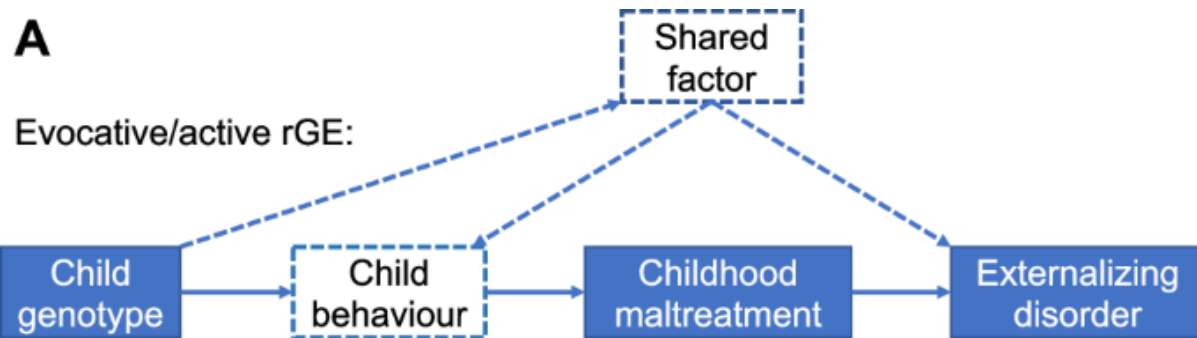


Cohort	27833	26883	22314	11859	4286	898
CM	692	691	421	152	7	3

# Men “bara” ungefär halva risken kom från traumat - den andra halvan från genetisk risk gemensam för föräldrar och barn

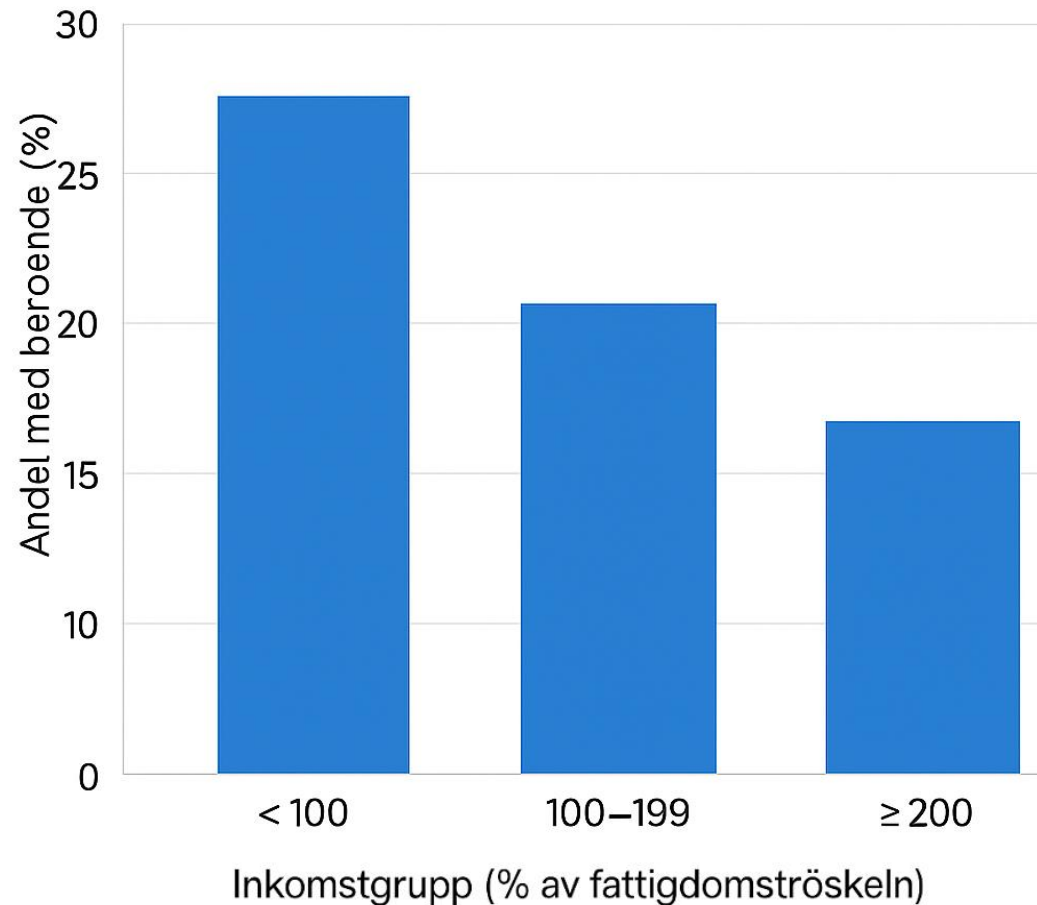


# Vad är det som händer här?



**Latent externaliserande faktor (EF)**

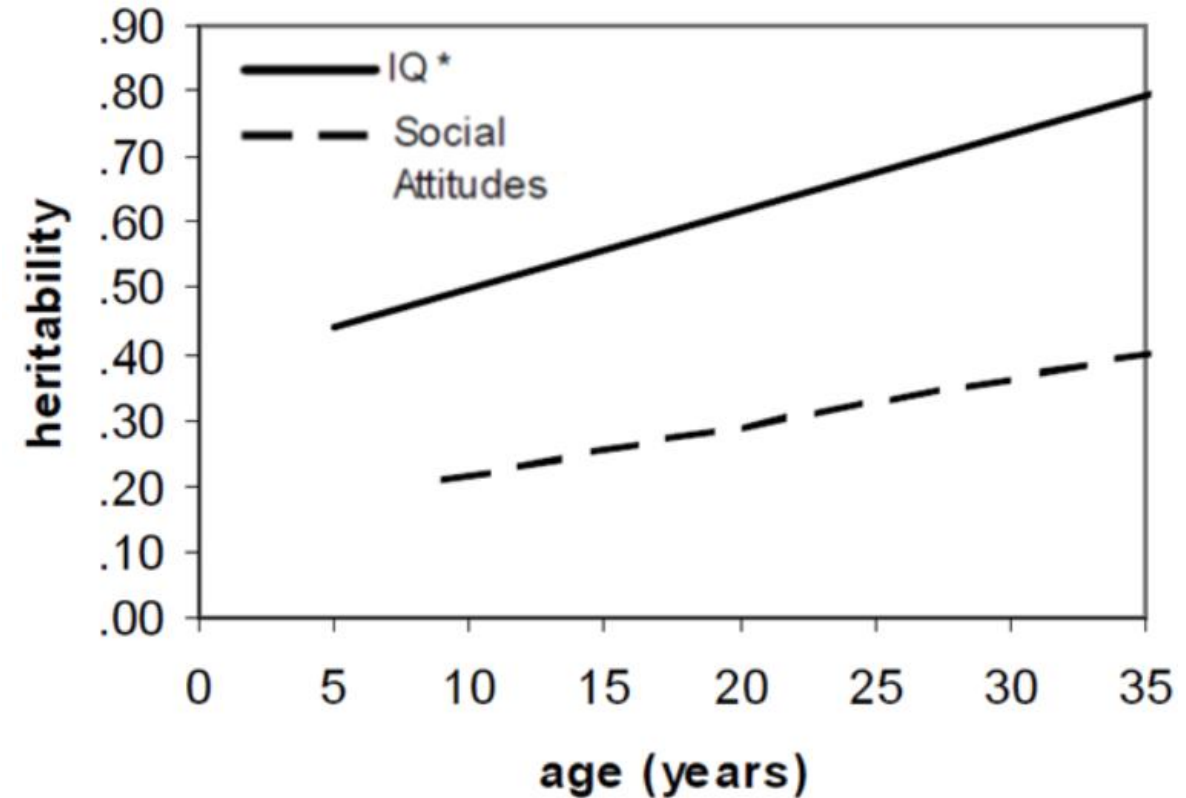
# Är låg socioekonomisk status (SES) en central riskfaktor för beroendeutveckling?



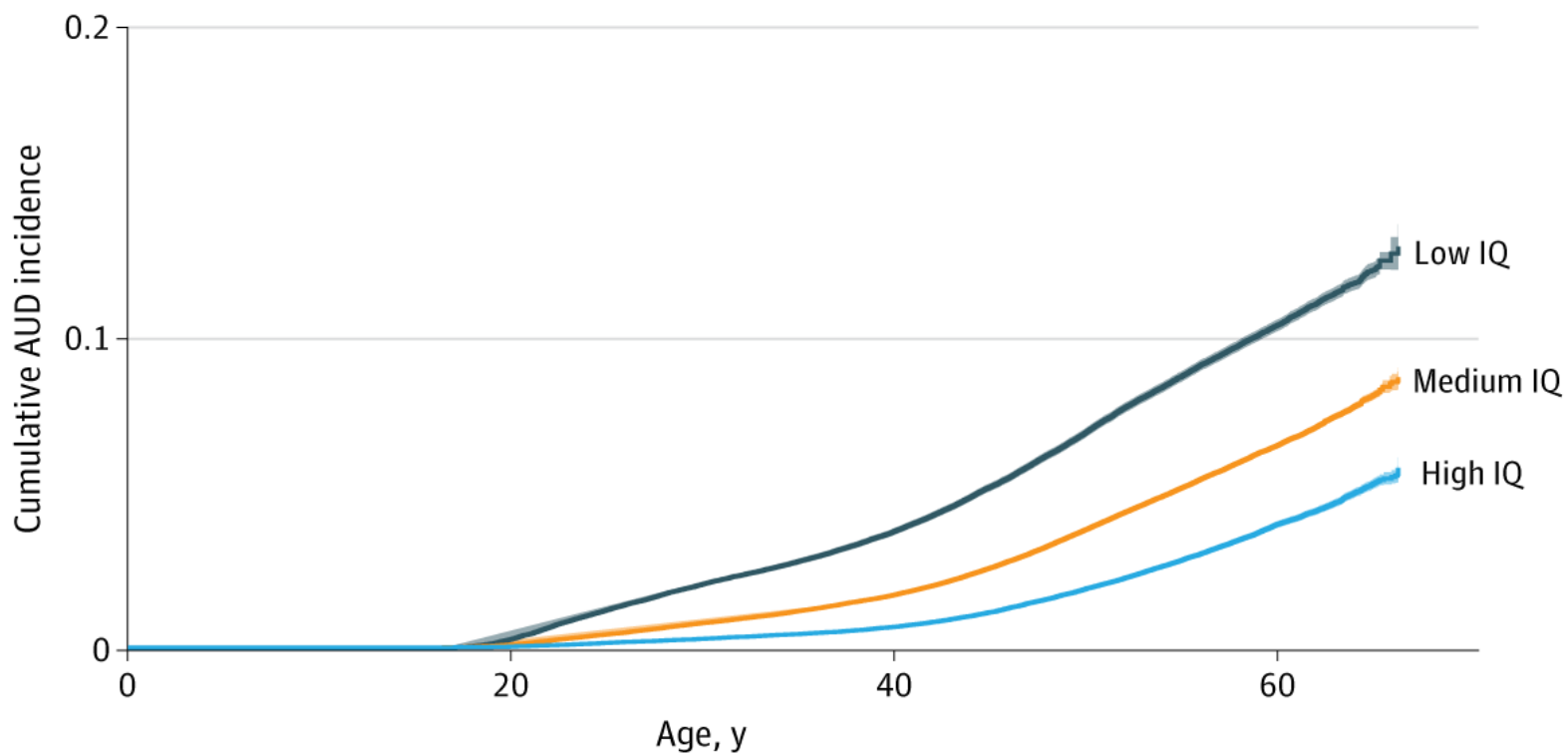
Källa: NSDUH 2022 Detailed Tables (USA)

## Men...

- Inkomst är korrelerad med utbildningsnivå
- Utbildningsnivå korrelerar starkt med IQ
- IQ i vuxen ålder är ca 80% heritabelt
- **Stor risk för omvänd kausation**

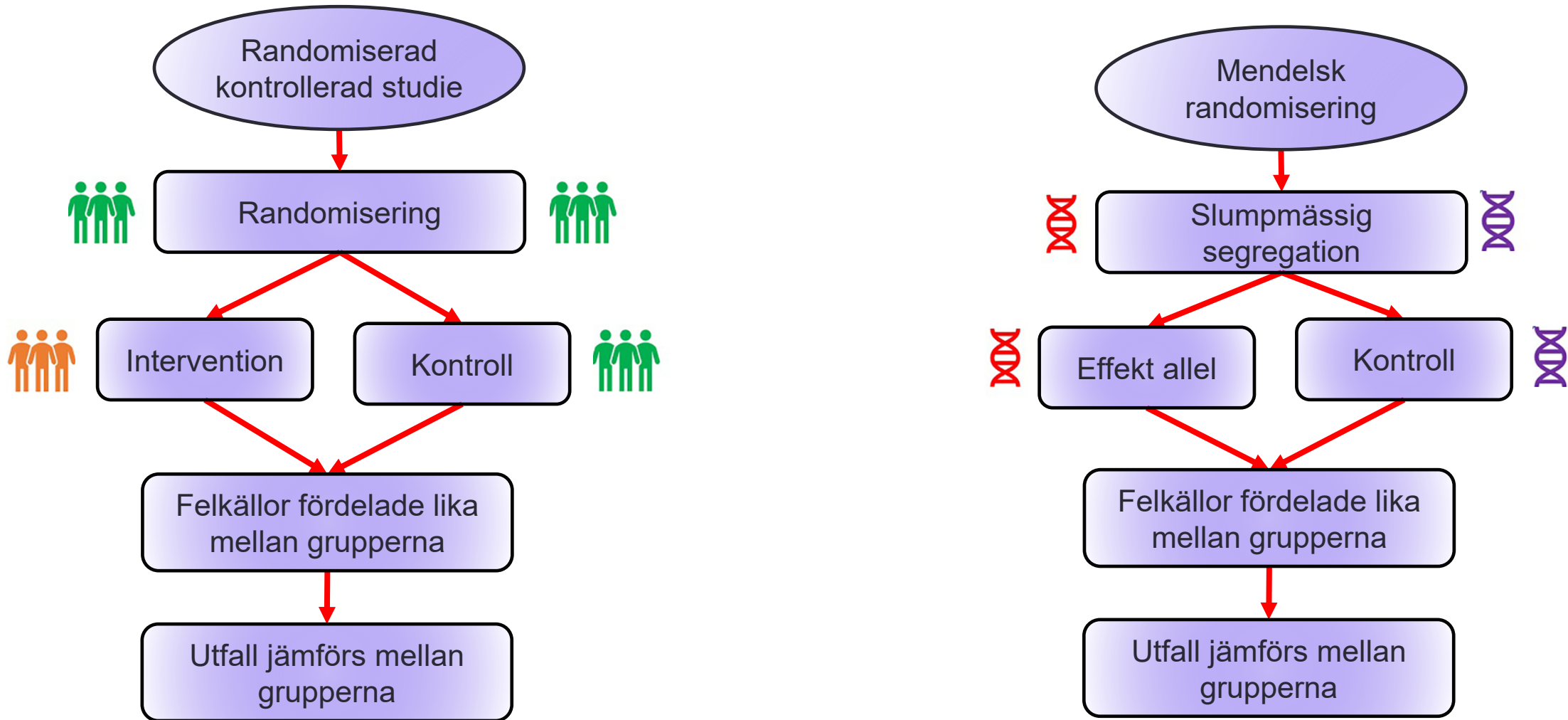


# Låg IQ vid mönstring: starkt associerad med beroendutveckling – men är sambandet kausalt?

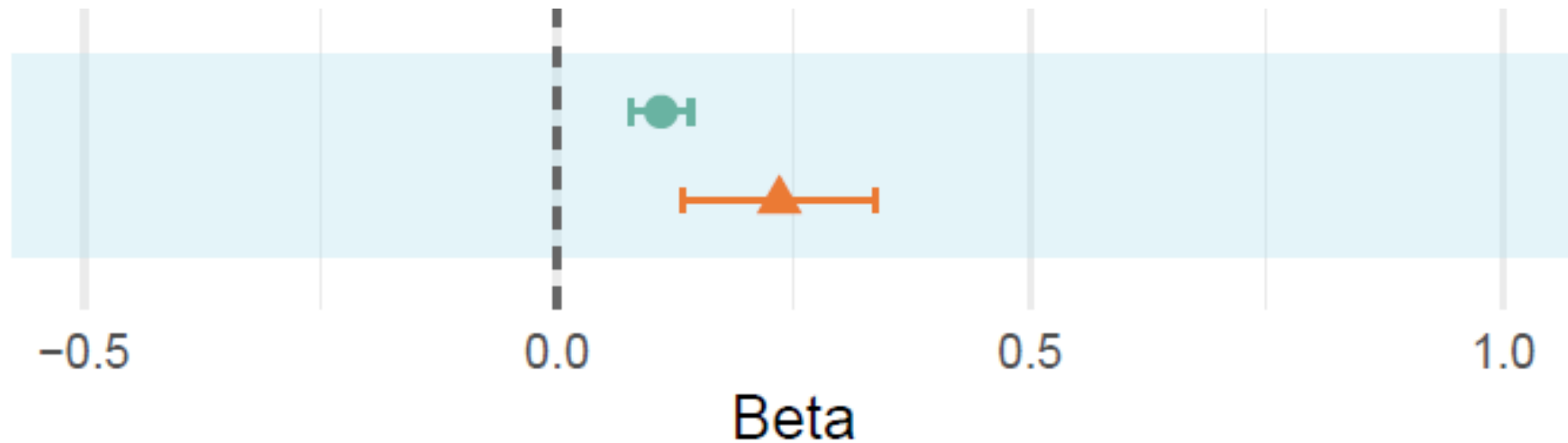


No. at risk	0	20	40	60
Low IQ	19212	118719	111134	79023
Medium IQ	303763	303155	292755	216688
High IQ	150855	150678	147771	115383

# Att fastställa kausalitet när intervention inte är tekniskt eller etiskt möjlig: Mendelian Randomization

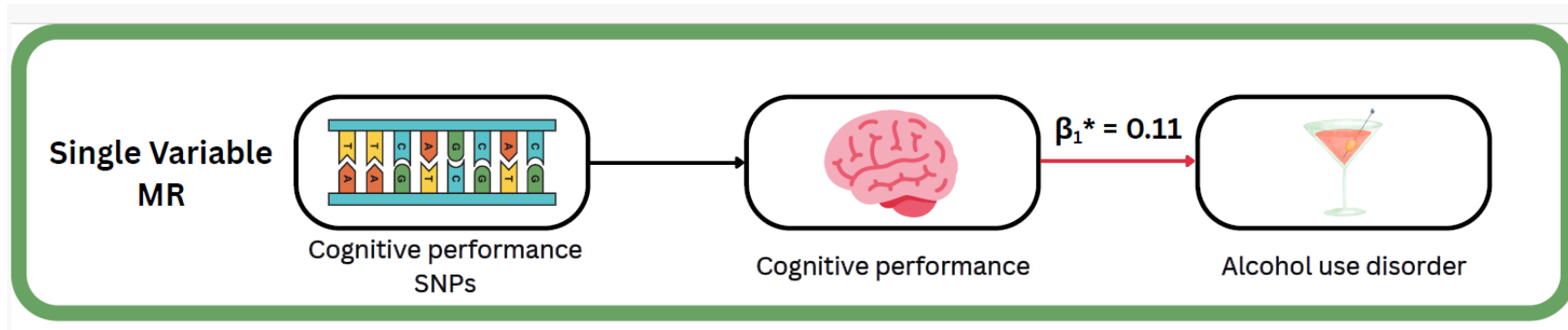


# Mendelian Randomization – analys av sambandet IQ - beroenderisk: stöd för kausalitet i två oberoende populationer



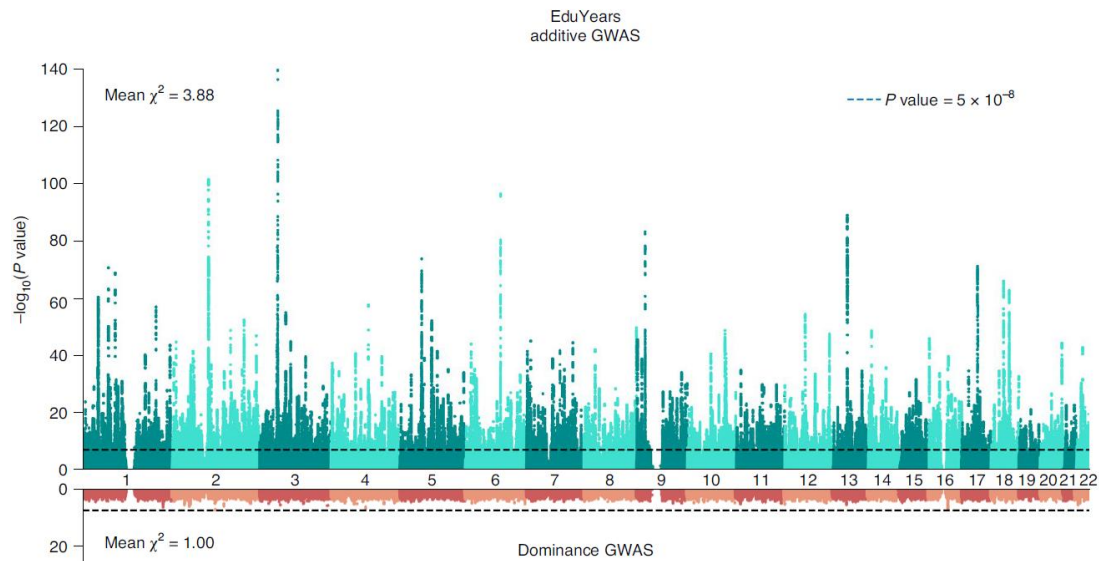
Outcome ● AUD Meta ▲ AUD FinnGen

# Effekten av IQ för beroenderisk medieras av utbildningsnivå i USA – men inte i Finland!

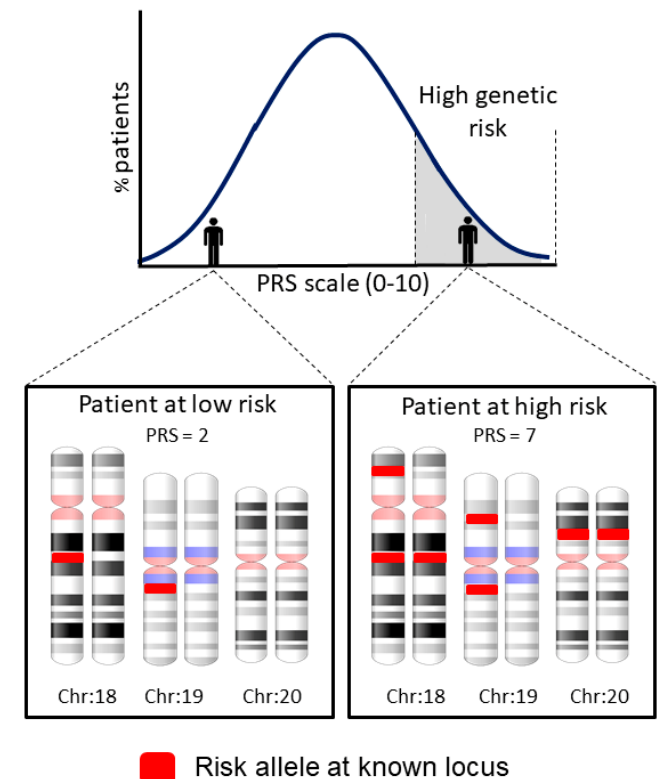


# DNA revolutionen börjar låta oss beräkna individuell genetisk fallenhet: Polygena index

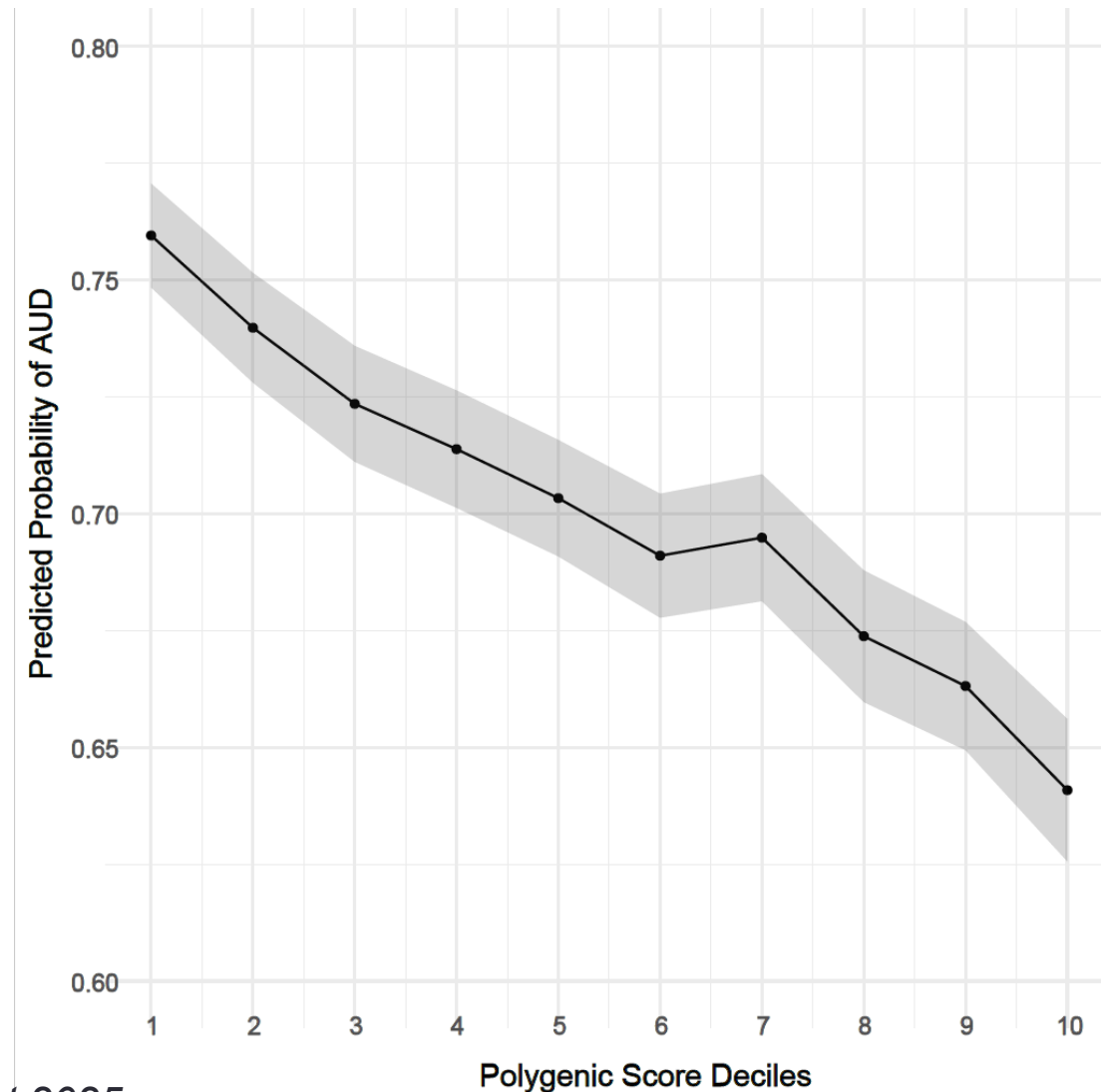
- Det är som att göra upp en skattningsskala från många frågor
- Indexet summerar antalet genetiska riskvarianter hos personen
- Viktar bidraget från varje variant baserat på dess effekt i stora studier
- Ger sammantaget ett genetiskt index för just den individen



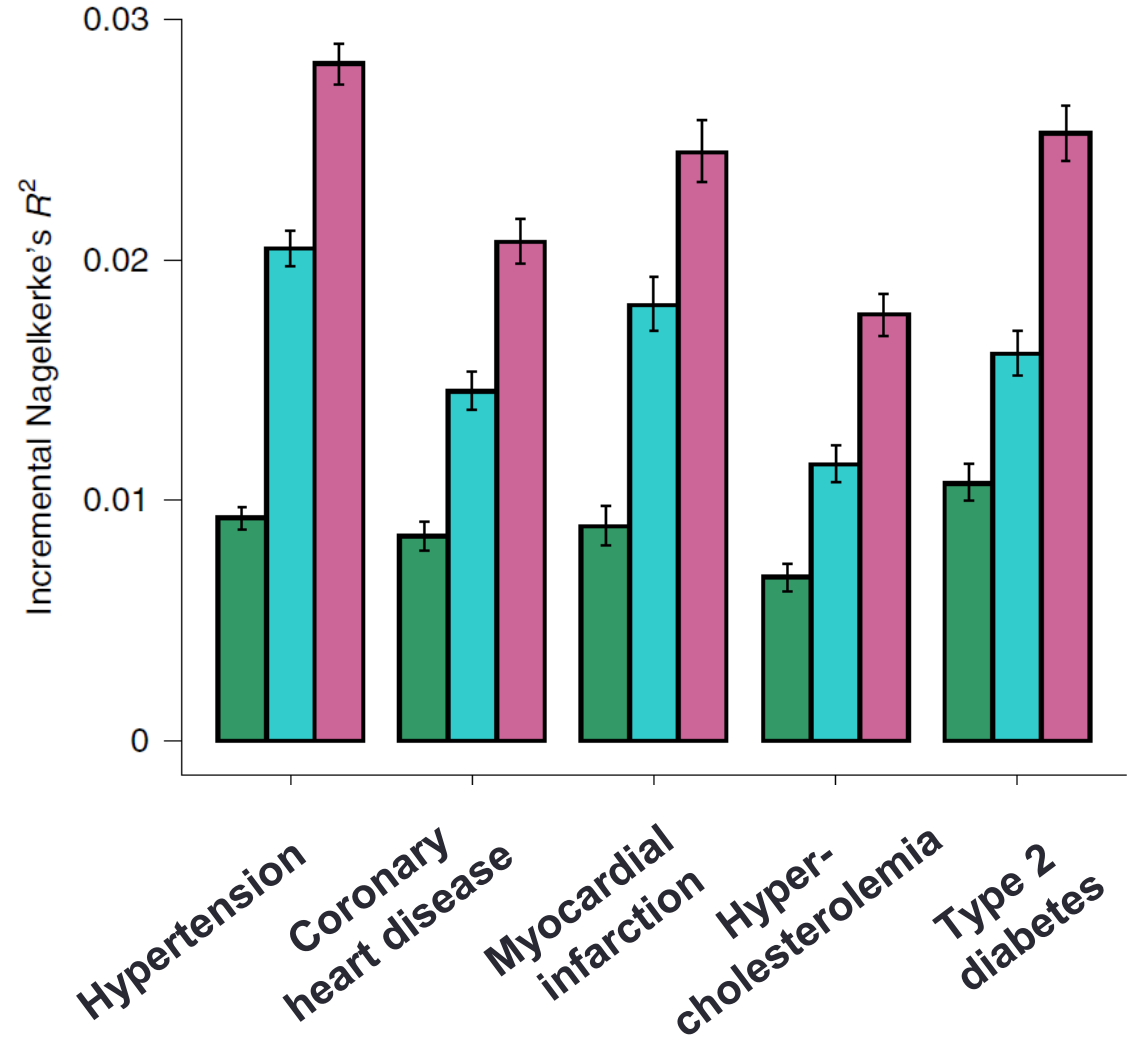
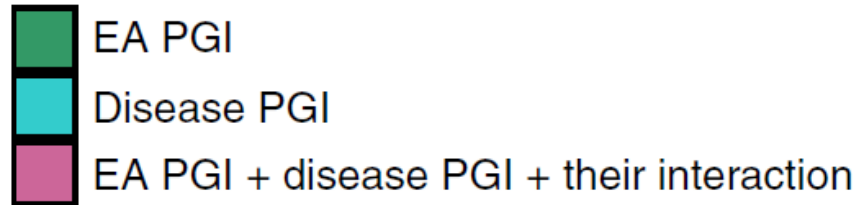
$$\begin{aligned} & \text{SNP}_1 \times \text{effektstorlek} \\ & + \\ & \text{SNP}_2 \times \text{effektstorlek} \\ & + \\ & \text{SNP}_3 \times \text{effektstorlek} \\ & + \\ & \text{SNP}_n \times \text{effektstorlek} \\ \hline & = \text{Polygent index} \end{aligned}$$



# Ju lägre polygent index för IQ, desto högre risk för alkoholberoende (Yale – Penn kohorten, >5000 individer)



# Polygent index för utbildningsnivå (related till IQ) inverkar även på risken för många andra komplexa sjukdomar



# Försök till syntes

- Genetiken står för det överlägset största enskilda bidraget till beroenderisk – och många andra livsutfall
- Många livserfarenheter är också statistiskt associerade med beroende
- Tidig livstraumatisering och låg socioekonomisk status är t.ex. starkt överrepresenterade vid beroende
- Omfattande litteratur baseras på antaganden om orsakssamband livserfarenhet → beroende
- Det allmänna samtalet domineras av narrativ baserade på sådana orsakssamband
  
- Men miljöexponering är inte en randomiserad kontrollerad studie
- Arv och miljö korrelerar - leder till ”arv genom miljö”
  
- Sambandet tidig livstraumatisering – beroende avspeglar till stor del genetisk korrelation
- Samma sak gäller sambandet låg socioekonomisk status – beroende
  
- **Viktiga implikationer för livsberättelser, policy och det allmänna samtalet**

**Read all about it**  
*(mars 2026)*

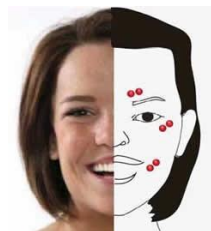
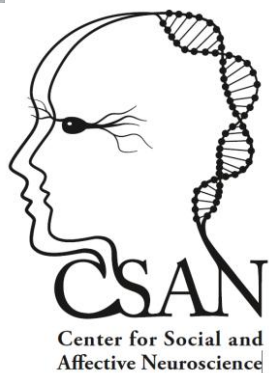
# ETT UTSTAKAT ÖDE?



TRAUMAN, GENER OCH LIVSBERÄTTELSE  
SOM HÅLLER MÄNNISKOR FÅNGNA

MARKUS  
HEILIG





## Basic Science Team

- Lovisa Holm
- Björn Granseth
- Eric Augier
- Estelle Barbier
- Esi Domi
- Li Xu
- Michele Petrella
- Kanat Chanthongdee
- Sanne Toivainen

## Experimental Medicine

- Irene Perini
- Chiara Montemitro
- Anton Käll
- Andreas Löfberg
- Michal Pietrzak
- Lars Östman
- Emelie Gauffin

## Research nurses

- Åsa Axén
- Caroline Sjöberg
- Beatrice Huhta

## Research assistants

- Adam Yngve
- Andrea Coppola

## Operations

- Lotta Johansson
- Sofia Gripenbäck
- Ann Pierre
- Kim Brinmalm

## Samarbetspartners

- Andrea Capusan, LiU
- Falk Lohoff, NIH
- Daniel Roshoff, NIH

## Our sponsors



Swedish  
Research  
Council

*Knut och Alice  
Wallenbergs  
Stiftelse*



National Institutes  
of Health

