

Satu Lehtola

VARHAISEN STRESSIN VAIKUTUKSET LASTEN AIVOJEN KEHITYKSEEN

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2014

Satu Lehtola

VARHAISEN STRESSIN VAIKUTUKSET LASTEN AIVOJEN KEHITYKSEEN

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2014

Vastuhenkilö: Noora Scheinin

TURUN YLIOPISTO
Kliininen laitos

SATU LEHTOLA: Varhaisen stressin vaikutukset lasten aivojen kehitykseen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 36 s.
Psykiatria
Syyslukukausi 2014

Stressi saa elimistössä aikaan monia muutoksia, jotka näkyvät muun muassa eri elinjärjestelmien aktivoitumisena stressivasteiden herätessä puolustamaan kehoa mahdollista uhkaa vastaan. Stressin vaikutukset yksilöön alkavat jo kohdussa ja jatkuvat läpi elämän. Raskauden aikaisen ja jälkeisen stressin asema tutkimusten kohteena onkin vahvistunut ja samalla on paljastunut yhteyksiä myöhemmän iän sairastavuuden lisääntymiseen.

Raskausajan ja syntymän jälkeisen varhaisen stressin vaikutuksia aivojen kehitykseen tutkitaan soveltamalla erilaisia MRI-kuvantamistekniikoita, joilla saadaan tarkasti tietoa mahdollisista muutoksista aivojen harmaassa ja valkeassa aineessa. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tuoda esille kuvantamismenetelmän haasteita ja mahdollisuuksia sekä uusimpia tutkimustuloksia kriittisesti tarkasteltuina. Työssä keskitytään lähinnä löydöksiin mantelitulmakkeen, aivoturson, aivokuoren ja valkean aineen radastojen alueilla. Tarkastelussa on myös mm. ainutlaatuinen äiti-lapsi-vuorovaikutus, joka näyttäisi olevan avainasemassa stressin aiheuttamille muutoksille lasten aivojen kehityksessä. Aineistona on käytetty lähinnä aiheeseen liittyviä kansainvälisissä julkaisusarjoissa julkaistuja prospektiivisistä ja retrospektiivisistä eläin- ja ihmistutkimuksista laadittuja artikkeleita, jotka on haettu PubMed –viitetietokannasta.

Varhaisen stressin vaikutukset lasten aivojen kehitykseen ovat oleellisia selvittää, jotta voidaan paremmin varautua stressistä mahdollisesti seuraaviin kehityksellisiin ja terveydellisiin ongelmiin. MRI-kuvaustekniikat antavat yksityiskohtaista tietoa kehittyvien aivojen rakenteesta ja soveltuvat turvallisuutensa ja nopean kehityksensä ansiosta näiden mekanismien tutkimiseen.

ASIASANAT: varhainen stressi, aivojen kehitys, MRI

Sisällys

1. Johdanto.....	1
1.1 Stressin määritelmä	1
2.2 Stressin vaikutuksista	2
3. Varhainen altistuminen stressille eläintutkimuksissa	6
3.1 Prenataalinen stressi eläintutkimuksissa	6
3.2 Postnataalinen stressi eläintutkimuksissa.....	7
4. Varhainen altistuminen stressille ihmistutkimuksissa	9
4.1 Prenataalinen stressi ihmistutkimuksissa.....	9
4.2 Postnataalinen stressi ihmistutkimuksissa	12
4.4.1 Tilavuusmuutokset aivokuoren eri osissa ja aivotumakkeissa.....	15
4.4.2 Muutokset manteliumakkeessa	16
4.4.3 Muutokset aivotursossa.....	17
4.4.4 Muutokset aivokurkiaisessa ja muissa valkean aineen radastoissa	18
5. Yhteenveto varhaiseen stressiin liitetystä aivomuutoksista	19
6. Tutkimuskentän haasteet ja mahdollisuudet.....	20
7. Päätelmiä	24

Lähteet

1. Johdanto

1.1 Stressin määritelmä

Yksilön selviytyminen perustuu monimutkaisen ja dynaamisen homeostaasin eli tasapainon ylläpitämiseen. Sen järkkymistä, muuttumista eräänlaiseksi päinvastaiseksi tilaksi, kakostaasiksi, uhkaavat jatkuvasti sisäiset ja ulkoiset voimat, stressitekijät, jotka voivat olla fyysisiä tai psyykkisiä ja voimakkuudeltaan eriasteisia. Stressi on yksilön vaste stressitekijöitä vastaan ja niiden vaikutuksia tasapainottamaan on kehittynyt useita fysiologisia ja käyttäytymisen sopeutumiskeinoja, stressivasteita, jotka aktivoituvat, kun stressitekijöiden voimakkuus ylittää tietyn kynnyksen.

Stressivasteet välittyvät stressijärjestelmän kautta, johon kuuluvat osa perifeerisistä elimistä sekä keskushermoston useat osat, jotka huolehtivat myös koko keholle elintärkeistä toiminnoista, kuten kognitiosta, vireydestä ja eri elinjärjestelmien toiminnasta aina gastrointestinaalisista ja kardiorespiratorisista järjestelmistä immuunijärjestelmään asti. (1) Glukokortikoideja kutsutaan perifeerisiksi stressihormoneiksi, sillä niiden pitoisuus veressä kasvaa stressaavissa tilanteissa ja niiden uskotaan olevan olennainen osa stressivasteiden säätelyä keskushermoston ja muun kehon välillä. (1,2) Muita tärkeitä stressin välittäjäaineita ovat mm. adrenaliini ja noradrenaliini.

Stressin vaikutukset yksilöön riippuvat paitsi yksilön ominaisuuksista myös stressin lajista. Stressi voidaan luokitella kestoaltaan ja vaikeusasteeltaan karkeasti neljään eri kategoriaan: lyhytaikainen eli akuutti lievä stressi, akuutti vaikea stressi, pitkäaikainen eli krooninen lievä stressi sekä krooninen vaikea stressi.

Jokaisella stressityypillä on omanlaisensa monimutkainen vaikutus, ja vaikutukset eroavat toisistaan. Esimerkiksi akuutti vaikea stressi on tyypillinen ihmiselle pakene- tai taistele -tilanteissa, joista palautuminen on useimmiten luontevaa, kun taas nyky-yhteiskunnassakin yhä paremmin tunnistettu lievä, krooninen stressi voi aiheuttaa pitkäaikaisia ongelmia ja sairauksia, kuten depressiota (3,4) metabolista oireyhtymää (5) tyypin 2 diabetesta (6) ja kardiovaskulaarisairauksia (7-9) sekä lisätä aivo- ja

sydäntapahtumien riskiä. (10,11) Varhainen stressi, kuten kaltoinkohtelu lapsuudessa, kasvattaa terveydellisten riskitekijöiden kasaantumista (12) ja myöhempää sairastuvuutta muun muassa autoimmuuni- (13) ja kardiovaskulaarisairauksiin (12) sekä alkoholismiin. (14)

Sekä krooniseen että akuuttiin stressiin, kuten traumaperäisiin kokemuksiin, on liitetty aivomuutoksina muun muassa etulohkoavokuoren ohentumista ja aivotursojen pienempää kokoa. (15) Traumaattisista tapahtumista kärsineillä on lisäksi kuvattu suurempia manteliumakkeiden tilavuuksia. (16,17)

2.2 Stressin vaikutuksista

Sopiva stressin perustaso, kuten hyvät laadulliset ja kestoaltaan kohtuulliset stressivasteet, ovat tärkeitä hyvän elämänlaadun, riittävän toimintaherkkyuden ja positiivisen sosiaalisen kanssakäymisen ylläpitäjiä. Sopimaton stressin perustaso tai puutteelliset tai yliherkät stressivasteet voivat sen sijaan haitata kasvua, kehitystä ja elinjärjestelmien toimintaa. (1)

Stressin perinteinen kahtiajako psyykkiseen ja fyysiseen rasitukseen eroaa suurenevissa määrin nykykäsityksestä, jossa ymmärretään yksilöön kohdistuvan stressin muodostuvan monesta eri osalähteestä, joiden ilmenemiseen vaikuttavat yksilökohtaiset ominaisuudet ja kokemukset. (18,19) Ajankohta, jolloin stressi kohdistuu yksilöön, voi myös pitkälti määrittää stressin vaikutukset tähän.

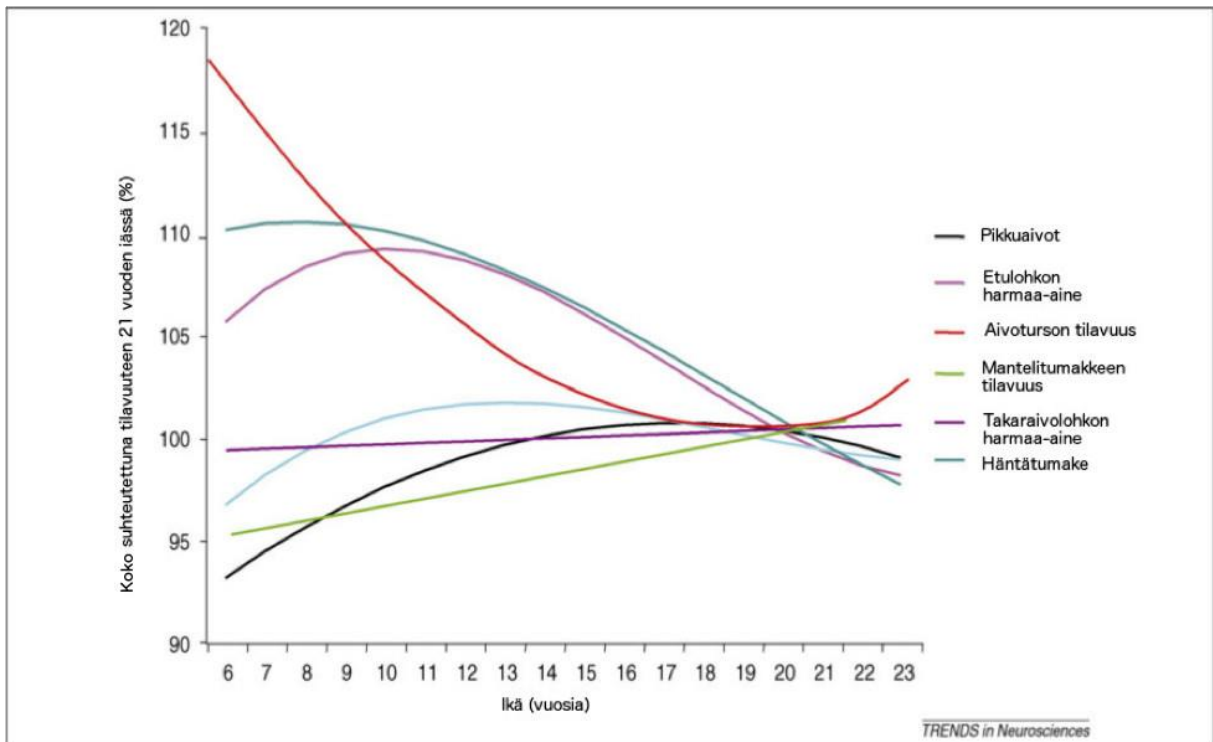
Kehityksellisissä aikapisteissä eli sikiön kehittyessä, imeväisiässä, lapsuudessa ja teini-iässä elimistö on herkimmillään vaikutuksille, minkä Hubel ja Wiesel jo aikanaan osoittivat vastasyntyneillä kissoilla ja apinoilla näködeprivaatio-tutkimuksissaan. Tutkijat kuvasivat näköaivokuorella syntymän aikoihin tapahtuvan hermosolujen järjestäytymisen, näködeprivaation aiheuttaman syntymän jälkeisen hermosolujen kadon näköaivokuorella, sekä näköärsykettä seuraavan järjestelmällisen hermoyhteyksien kehittymisen iän myötä. (20-23) Kaltoinkohtelulla 3–16 vuoden iässä on havaittu yhteyksiä nuorten aivojen kehitykseen – ohentunut kuorikerros sekä pienemmät aivokurkiaisien ja aivoturson tilavuudet – mikä omalta osaltaan viittaa tiettyjen kehityksellisten ikäkausien herkkyyteen. (24) Aivojen eri alueet kehittyvät erilaisella intensiteetillä eri ikäkausina (Kuva 1), mikä osaltaan selittää sitä,

miksi juuri tietyssä iässä koettu stressi voi johtaa aivan tietynlaiseen myöhempään häiriöalttiuteen.

Varhaisimmilla herkkyykskausilla yksilönkehitykseen vaikuttavat sekä äidin raskaudenaikainen eli prenataalinen stressi että syntymän jälkeinen eli postnataalinen stressi. Prenataaliseen stressiin voidaan lukea mm. seuraavat odottavaa äitiä vaivaavat tilat: raskauden aikainen lyhyt- tai pitkäkestoinen masennus, ahdistuneisuus tai hermostuneisuus. Postnataalista stressiä kehittyvälle yksilölle taas aiheuttavat mm. negatiiviset varhaiskokemukset (esim. kaltoinkohtelu tai vaillejääminen sekä perheen sosioekonominen asema (esim. köyhyys ja muut kasvuympäristön tekijät). (25)

Riskitekijät äidin kokemalle raskaudenaikaiselle stressille (huono itsetunto, aiempi ahdistuneisuus, vähäinen sosiaalinen tuki jne.), raskauden jälkeiselle stressille (aikaisempi depressio, prenataalinen depressio) ja vanhemmuudesta aiheutuvalla stressillä eroavat toisistaan, mutta ovat keskenään liitoksissa. Eräessä tutkimuksessa, joka tehtiin naimisissa olevilla australialaisnaisilla (n=161), prenataalinen stressi ennusti vahvimmin postnataalista stressiä ja postnataalinen stressi puolestaan vahvimmin vanhemmuusstressiä. (26)

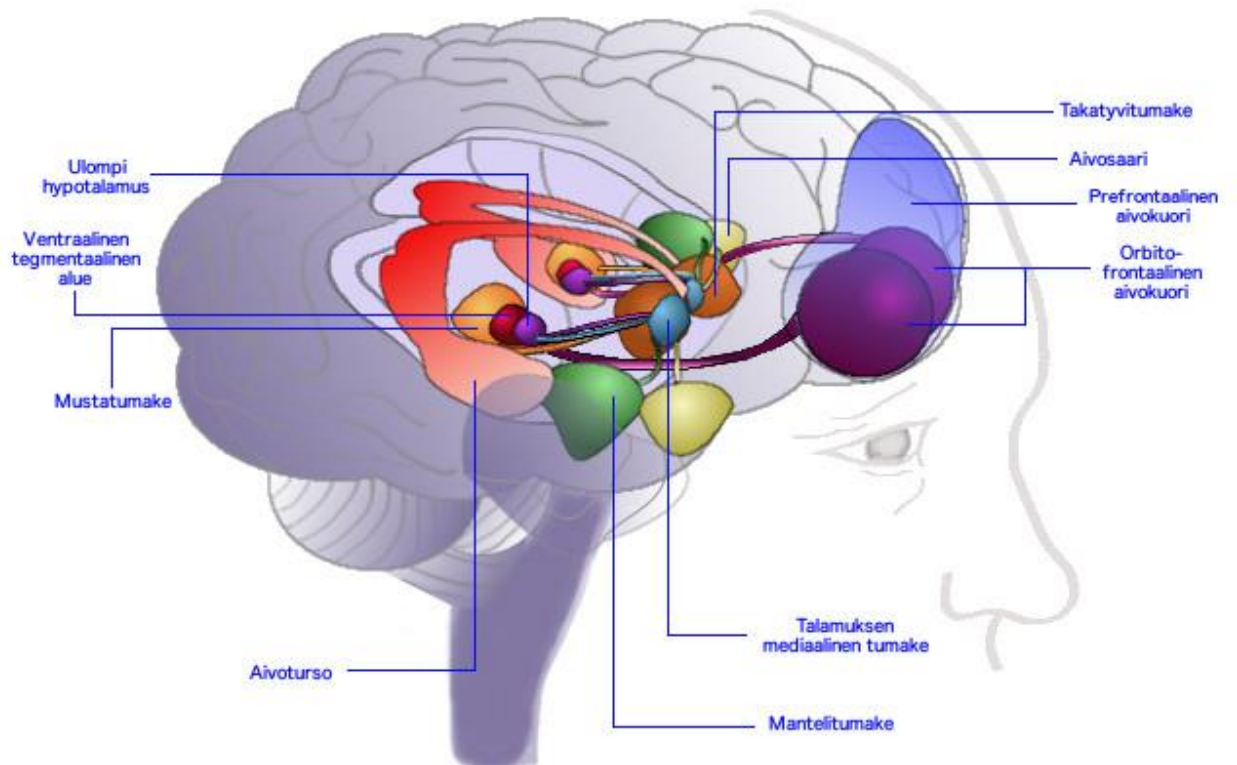
Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että raskaudenaikainen stressi liittyy keskenmenon ja ennenaikaisen synnytyksen sekä rakenteeltaan tai kasvultaan poikkeavan vauvan riskiin. (18,27-29) Syntymän jälkeisellä stressillä on puolestaan löydetty olevan yhteyksiä aivojen rakenne-eroihin ja myöhemmän psykopatologian kehittymiseen. (30) Pre- ja postnataalisen stressin vaikutuksista lapsen keskushermoston kehitykseen tiedetään kuitenkin edelleen vähän. Tutkimus aihealueella on vasta alkanut, kun tutkimustekniikat edistyvät; muuttuvat herkemmiiksi ja ennen kaikkea mahdollisiksi toteuttaa alaikäisillä, joita tutkiessa täytyy huomioida sekä tutkittavien säteilyalttiuus että kognitiivinen kehitysaste ja yhteistyökyky.



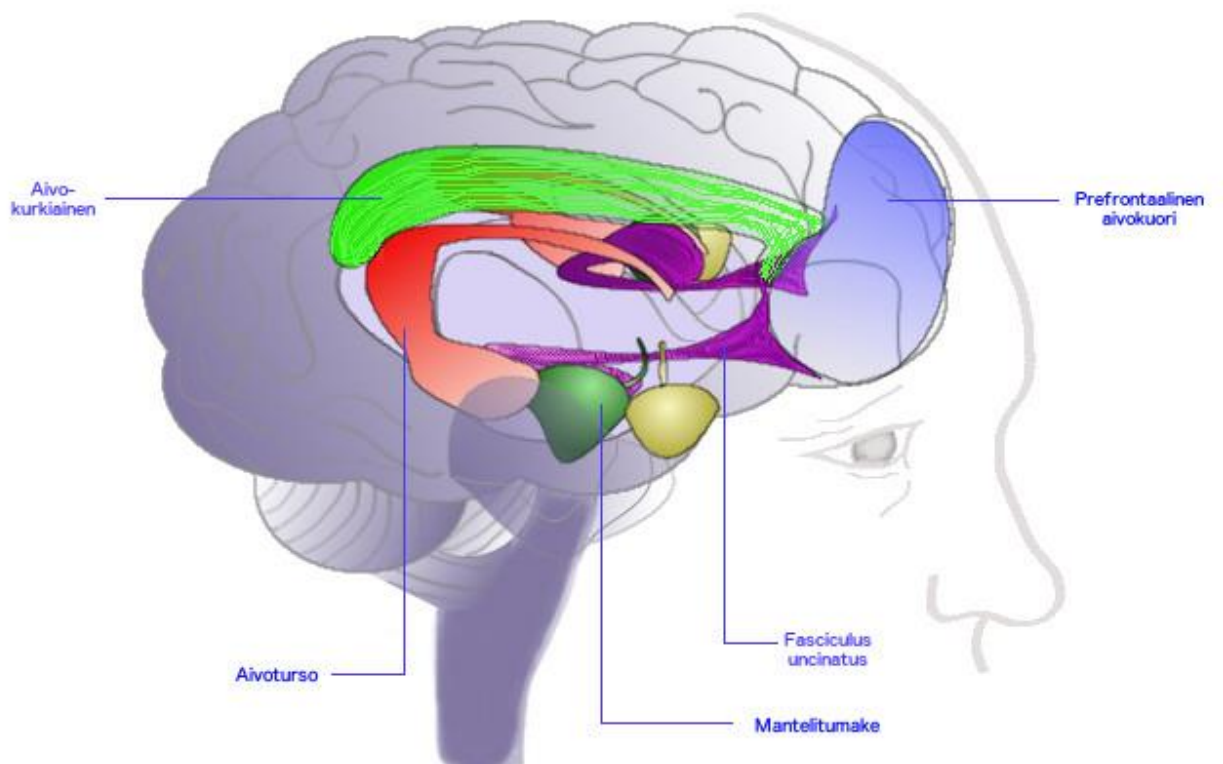
Kuva 1. Aivojen eri alueiden koot suhteutettuna tilavuuteen 21 vuoden iässä. Muokattu kuvasta Andersen 2008. (31)

Tässä katsauksessa käsitellään varhaisen stressin yhteyksiä kehittyvissä aivoissa havaittuihin rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin. Tärkeimpiä rakenteita ja niiden välisiä yhteyksiä on havainnollistettu kuvissa 2 ja 3. Ensisijaisesti keskityn moderneilla kuvantamismenetelmillä, rakenteellisella ja toiminnallisella magneettikuvantamisella sekä diffuusiotensorikuvantamisella (DTI) saatavaan informaatioon.

Tieto stressin mahdollisista vaikutuksista herkissä kehityspisteissä on tärkeää, kun pyritään ymmärtämään vaikutusten ilmenemistä myöhemmässä iässä, ja luomaan keinoja patologisten kehityssuuntien ehkäisemiselle. Tulevaisuudessa olisi mahdollista kehittää varhaisen stressin seulontoja äitiys- ja lastenneuvoloihin, mikä mahdollistaisi aikaisen intervention: hoidon äideille ja tarvittavan tuen sekä syntyvälle lapselle että koko perheelle. Tieto stressille altistuneiden lasten mahdollisista seuraamuksista auttaisi sopivien hoitomenetelmien löytämistä ja uusien kehittämistä. Myös diagnoosien asettaminen helpottuisi, kun diagnoosi olisi olennainen osa aikaista hoitoa ja tärkeä tieto vanhemmille, joiden tehtävä on tukea hermostolliselta kehitykseltään mahdollisesti poikkeavaa lasta.



Kuva 2. Stressin kannalta tärkeitä aivorakenteita, ns. limbisen järjestelmä
 Prefrontaalinen = etulohko



Kuva 3. Limbisen järjestelmän, aivokurkiaisen ja fasciculus uncinatuksen sijoittuminen toisiinsa nähden

3. Varhainen altistuminen stressille eläintutkimuksissa

3.1 Prenataalinen stressi eläintutkimuksissa

Eläinkokeista saadut tutkimustulokset tukevat teoriaa, jonka mukaan prenataaliselle stressille altistuminen, eli käytännössä äidin raskausajan stressi, voi johtaa jälkeläisen yleiseen psykopatologiseen alttiuteen (32) sekä muutoksiin aivojen eri osissa (taulukko 1).

Amygdalan eli manteliumakkeen alalateraalisen osan (Basolateral nucleus of amygdala, BLA) on huomattu säätelevän stressaavan tilanteen vaikutusta pelkoehdollistumiseen. Ilmiötä tutkittiin rotilla, joilta estettiin BLA:n toiminta ennen stressialtistusta. BLA:n aktiivinen toiminta stressin aikana oli keskeinen, jotta stressin vaikutukset välittyivät ehdollistumista mittaavaan silmänräpytykseen. (33) BLA:n pieni koko on hiiritutkimuksissa yhdistetty voimakkaampiin pelkovasteisiin ärsykkeille sekä myös suurempiin glukokortikoidivasteisiin. (34)

Prenataalisesti stressatuilla rotilla hippokampuksen eli aivoturson hammaspoimussa hermosolut lisääntyivät vähemmän rottien ikääntyessä kuin verrokeilla, mikä viittaa siihen, että varhainen stressialtistus kiihdyttää ikään liittyvää aivoturson muovautuvuuden (plastisiteetti) heikkenemistä. Löydöstä voisi selittää kiihtynyt HPA-akselin (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaainen) toiminta, josta myös havaittiin viitteitä samoilla rotilla suurentuneiden lisämunuaisten muodossa. Lisäksi prenataalistressille altistuneilla koe-eläimillä nähtiin viivästynyttä oppimista avaruudellisessa muistitehtävässä. (35)

Kohdussa ääniärsykkeellä stressatuilla apinoilla havaittiin sittemmin MRI:ssä muutoksia aivokurkiaisien koossa, joka ilmeni uroksilla pienempänä ja naarailla suurempana aivokurkiaisien tilavuutena erityisesti rakenteen etu- ja takaosissa. Aivokurkiaisien korkeusanalyysi viittasi tilavuuseron mahdollisesti liittyvän muutokseen rakenteen edestä taaksepäin suuntautuvassa muodossa. Selvää sukupuolten välistä eroa aivokurkiaisien kokonaiskoossa ei siis itse asiassa havaittu, mikä vahvistaa sitä näkemystä, että sukupuolieroja näkyy vain tiettyillä alueilla, (36) ja sitä, että stressin vaikutukset ovat kuitenkin erilaiset riippuen sukupuolesta, kuten

havaittiin myös edellä kuvatussa BLA:n osuutta stressivasteessa selvittäneessä tutkimuksessa. (33)

Taulukko 1. Raskauden aikaisen stressin vaikutukset eläintutkimuksissa

MRI = magneettikuvaus (Magnetic Resonance Imaging)

↑ = lisäävä/kasvattava vaikutus, ↓ = vähentävä/pienentävä vaikutus

Kirjoittajat	Tutkittavat	Odottavien emojen stressialtistus	Tutkimusmenetelmä	Havainnot stressille altistuneella jälkikasvulla	
Lemaire ym. 2000	Rotat, n=73, 4 kk	Kirkas valo 3 kertaa päivässä	Vesilabyrintti, histologinen analyysi	Aivoturson hammaspoimussa hermosolujen lisääntyminen Ikään liitt. aivoturson plastisiteetinheikkeneminen Oppiminen avaruudellisessa tehtävässä	↓ ↕
Coe ym. 2002	Rheesus- apinat, n=16, 7-11kk	Eristys pimeässä tilassa 5 pv/vko, ääni	MRI: 1.5T, T1	Urosten aivokurkiaisten tilavuus Naaraiden aivokurkiaisen tilavuus	↓ ↑
Yang ym. 2008	Hiiret, n=190, 8 vk	Ääni, sähkösokki	Pavlovialainen pelko- ehdollistuminen ja muisti, ahdistus- ja masennustyyppinen käyttäytyminen, kortisolivasteet stressiin	Stressi + pienemmät mantellitumakkeiden basolateraaliset osat: Pelkovasteet Kortisolivaste stressiin	↑ ↑

3.2 Postnataalin stressi eläintutkimuksissa

Stressiä aiheuttavat muutokset syntymän jälkeisenä aikana, kuten ero emosta, kipu, tai ruoan puute, muokkaavat eläinten stressivasteita, mikä voi ilmetä mm. korkeampina peruskortisolitasoina ja/tai voimakkaampina kortisolivasteina stressaavissa tilanteissa (37-41) sekä aivojen rakennemuutoksina (taulukko 2). Toisaalta ruoan vähyyden vaikutus stressivasteisiin on eräässä toisessa tutkimuksessa näyttänyt olemattomalta. (42)

Emosta eroon joutuminen sen sijaan saa johdonmukaisesti, useiden tutkimusten mukaan, aikaan muutoksia HPA-akselissa (43-45) kuten myös äidillinen hoiva ja sen vaihtelut (46-48) Emostaan erotetut rotat reagoivat kiihkeämmin uusiin asioihin (49,50) ja paljon äidillistä huomiota saaneet rotat ovat rohkeampia uusissa tilanteissa kuin vähemmän huomiota saaneet. (51-53) Varhaisiässä emostaan erotetuilla nuorilla rotilla havaittiin vähäisempää hermosolujen lisääntymistä, selviytymistä ja erilaistumista aivotursossa, mutta löydöksillä ei todettu yhteyttä yleistyneeseen huonompaan aivoturson toimintaan. (54) Toisaalta keski-ikäisillä – mutta ei nuorilla – rotilla on havaittu kahden eri aivotursoon kytkeytyvän muistin lajin (avaruudellinen hahmotus ja tunnistus) vaikeasti mutta valikoivasti huonontunutta toimintaa, mikäli syntymän jälkeinen varhainen hoiva on ollut katkonaista. (47)

Hiiritutkimuksessa on havaittu elämän alkuvaiheen stressin aiheuttavan myös varhaisia ja pysyviä muutoksia mantelimumakkeen hermotukseen ja toimintaan, mikä ilmeni hiiren hitaampana lähestymisenä palkintoa kohti uhkaavassa tilanteessa. (55)

Rheesusapinoilla tehdyssä tutkimuksessa poikasena fyysisesti kaltoinkohdelluilla apinoilla valkoisen aineen yhteneväisyys (integriteetti) oli merkittävästi alentunutta mm. ohimoalueilla, aivokurkiaisessa sekä aivorungossa, ja näistä mitattujen parametrien perusteella poikkeavuus juontuisi vajavaisesti tapahtuneesta myelinisaatiosta. Valkean aineen muutoksilla oli myös yhteys varhaiselämässä mitattuihin korkeisiin kortisolin perustasoihin. (56)

Taulukko 2. Syntymän jälkeisen stressin vaikutukset eläintutkimuksissa

ACTH = adrenocorticotrophic hormone, kortikotropiini; CRH mRNA = mRNA of corticotropin-releasing hormone, kortikoliberiinin mitokondriaalinen RNA; GR = glukokortikoidireseptori, EE = emosta erotus, PVN = postventral nucleus, postventraalinen tumake; GABA = gamma-aminovoihappo; CBZ = karbamatepiinireseptori; DTI = diffuusiotensorikuvaus (Diffusion Tensor Imaging)

↑ = lisäävä/kasvattava vaikutus, ↓ = vähentävä/pienentävä vaikutus, + = yhteys todettu, - = ei yhteyttä/vaikutusta

Kirjoittajat	Tutkittavat	Stressialtistus	Tutkimusmenetelmä	Löydökset	
Weinberg ym. 1977	Rotat	Emosta erotus 3 min kerrallaan, kirkas valo, sähkösokki	Veren kortisolipitoisuus	Peruskortisolitaso Kortisolivaste stressille	↑↑
Wiener ja Levine 1978	Rotat	Aliravitsemus, emosta erotus, sähkösokki	Veren kortisolipitoisuus	Peruskortisolitaso Kortisolivaste stressille	↑↑
Wiener ja Levine 1983	Rotat	Aliravitsemus, emosta erotus 3 min/kerta, eetteri, sähkösokki	Veren kortisoli- ja ACTH- pitoisuudet sydänpunktiosta	Perinataalinen aliravitsemus ja eetteri <->ACTH, peruskortisolitaso ja näiden stressivasteet Emosta erotus <->peruskortisolitaso Sähkösokki <->ACTH- ja kortisolistressivasteet	- ↑↑
Plotsky ja Meaney 1993	Rotat	Emosta erotus, uusi ympäristö	Veren kortisolipitoisuus	Lyhytaik. emosta erotus vs. pitkäaik. / ei erotusta: CRF mRNA tasot, stressiin liittyvä CRF-tuotannon ehtyminen, kortisolivaste stressille	↓
Liu ym. 1997	Rotat	Emosta erotus 15 min kerrallaan, liikkumisen rajoitus	Havainnot nuolemisen ja siistimisen (NS) yksilökohtaisista eroista, ACTH-, kortisoni- ja CRH mRNA-vasteet stressille, ACTH – ja CRH mRNA-vasteet kortisolibolukselle	Enemmän NS:tä: ACTH- ja kortisolivasteet stressille täysi-ikäisinä, CRH-mRNA-tasot Aivotursojen glukokortikoidireseptorien mRNA-ekspressio ja glukokortikoidipalautteherkkyys	↓ ↑
Caldji ym., 1998a Caldji ym. 2000b	Rotat	Emon huomion vaihtelu	a) Emon käytöksen tarkkailu, ruokatesti paaston jlk, aivohistologia ja autoradiografia b) Käyttäytymistutkimus, autoradiografia, in situ hybridisaatio	a) Enemmän huomiota saaneet; rohkeus uusissa tilanteissa b) Enemmän GABA ja CBZ reseptoreita: rohkeus uusissa tilanteissa	↕
Lehmann ym. 2002	Rotat	Emosta erotus	Veren kortisolipitoisuus: perustaso ja vaste stressille	Kortisolivaste stressille kaikilla eri iässä emostaan erotetuilla 5kk iässä	↑
Bredy ym. 2003	Rotat	Emon hoivan laatu	Emon käytöksen tarkkailu ja pisteytys, immunohistokem.solu-tutkimus, elektroforeesi,	Emon hoivan vaihtelu <-> soluproliferaatio, hermosolujen kypsymisvauhti; Emon hoivan vaihtelu <-> aivotursojen hermosolujen selviytymiserot	- +

			Western blot	aikuisuuteen Vähemmän hoivaa <-> glasolumarkkerin immunoreaktiiviteetti hammaspoimussa	
Macrí ym. 2004	Rotat	Emosta erotus: 15 min (A) tai 4 h (B) tai ei ollenkaan (C)	Veren kortisoli- ja ACTH-pitoisuudet	A ja B: emon pentuihin kohdistaman aktiivisen hoivan määrä A: HPA- ja pelkovasteet aikuisiällä	↕
Brunson ym. 2005	Rotat	Vähäinen pesämateriaali	Esineen tunnistus - muistitehtävä, labyrintit, aivojen preparointi ja elektrofysiologiset mittaukset	Avaruudellinen hahmotus ja tunnistaminen; toiminta keski-ässä	↓
Weaver ym. 2006	Rotat	Emon huomion vaihtelu: paljon huomiota (A) ja vähän huomiota (B)	Trikostatiini A:n (T) tai metioniini-infuusio (M) Käyttäytymisestä DNA-siruanalyysi	B tutki vähemmän aikaa uutta ympäristöä kuin A. T sai B:n käyttäytymään kuten A ja M A:n kuten B, joten infuusiot kumosivat emon huomion vaikutukset jälkeläisten käyttäytymiseen	
Aisa ym. 2007	Rotat	Emosta erotus (EE) 3h/vrk	Uintitesti, labyrintit, esineen tunnistus Kortisoli-, ACTH-, CRH mRNA ja GR- mittaus, antagonisointi mifepristonilla (M) ja propranololilla (P), aivojen preparointi	Masennustyyppisiä oireita EE rotilla uintitestissä HPA-akselin stressivaste ja CRF mRNA aivotursan PVN:ssa GR-tiheys, labyrintti- ja tunnistustehtäväsuoritus (antagonisointi kumosi nämä vaikutukset)	↑ ↓
Oomen ym. 2010	Rotat	Emosta erotus 24 h	Veren kortisolipitoisuus, Immunohistokemiall. mikroskooppinäytteet	Hermosolujen lisääntyminen, selviytyminen ja erilaistuminen aivotursossa	↓
Cohen ym. 2013	Hiiret ja orpokodin lapset, 5–10 v.	Vähäinen pesämateriaali, kirkas valo, orpokodissa kasvaminen	Käyttäytymistestit Immunohistokemiallise t mikroskooppinäytteet Ilmeidentunnistustesti	Pysyvät muutokset mantelitulmakkeen hermotuksessa ja toiminnassa Ihmisten ja hiirten rohkeus uhkaavassa tilanteessa	↓
Howell ym. 2013	Rheesusapi nat	Fyysinen kaltoinkohtelu alle 3 kk ikäisenä	Veren kortisolipitoisuus, DTI, käyttäytymisen tarkkailu	Valkoisen aineen yhteneväisyys ohimoalueella, aivokurkiaisessa ja aivorungossa. Aivomuutokset ja varhaiselämän korkeat kortisolitasot	↓ +

4. Varhainen altistuminen stressille ihmistutkimuksissa

4.1 Prenataalin stressi ihmistutkimuksissa

Käyttäytymistutkimuksissa prenataalin stressin yhteys jälkikasvun vointiin on ilmennyt mm. heikentyneenä tunteiden säätelynä, huonompina kognitiivisina kykyinä ja suurempana taipumuksena ahdistuneisuuteen. (57) Useiden tutkimusten perusteella äidin raskaudenaikainen stressi voi olla yksi lapsen temperamentin vaihtelun ja mahdollisen kehitysviiveen määrittävistä tekijöistä, sekä yksi riskitekijä myöhemmän psykopatologian kehittymiselle, kuten esimerkiksi ahdistuneisuudelle, impulsiivisuudelle (57-60) tai skitsofrenialle. (61,62)

Raskaudenaikainen stressi vaikuttaa lisäävän biologista alttiutta heikentyneisiin stressin säätelyjärjestelmiin muuttamalla jälkikasvun reagoitua syntymän jälkeisille haasteille ja kasvattamalla riskiä myös somaattisiin sairauksiin, kuten hengityksen vinkunaan. (63)

Raskauden aikaisesta stressistä kärsivien äitien on huomattu synnyttävän ympärysmitaltaan pienempipäisiä lapsia. (64) Prenataalin stressi voi muutoinkin vaikuttaa sikiön aivojen kehitykseen (taulukko 3), mikä nähtiin erityisesti 19. raskausviikolla ahdistuksesta kärsineiden naisten lasten aivojen harmaan aineen tilavuusmuutoksina. Harmaan aineen tilavuuden vähenemistä on havaittu prefrontaalilla, premotorisella ja lateraalilla temporaalisella aivokuorella, mediaalisessa temporaalilohkossa, keskitakapoimussa ja pikkuaivoissa, ulottuen aina keskiokkipitaaliseen ja fusiformiseen poimuun asti. Raskausviikkojen 25 ja 31 ahdistuksella ei näissä tutkimuksissa ollut merkitsevää yhteyttä paikallisiin aivomuutoksiin. (57,65)

Manteliumake on aivoalue, joka on läheisesti yhteydessä stressireaktiviteettiin ja herkkyyteen sairastua mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöihin. (66) Äidin raskaudenaikaisen stressin ja jälkeläisten oikean manteliumakkeen kehityksen välillä on havaittu yhteyksiä, jotka näkyivät mm. alentuneina hermoyhteyksien kehittymistä kuvaavina arvoina manteliumakkeessa (fractional anisotropy, FA, ja axonal diffusivity, AD). (67) Tässä tutkimuksessa ei havaittu muutosta manteliumakkeen koossa, mutta prenataalista stressiä mitattiin vain yhdessä aikapisteessä raskautta, ja vain yhdellä subjektiivisella kyselylomakkeella (Edinburgh Postnatal Depression Scale).

Toisessa hiljattain tehdyssä tutkimuksessa äitien prenataaliset glukokortikoiditasot ennustivat lasten ahdistuneisuutta itsenäisesti. (68) Yhdessä tutkimuksessa äitien alkuraskauden korkeat kortisolipitoisuudet yhdistettiin syntyneiden lasten oikeanpuoleisen manteliumakkeen suurempaan kokoon ja tyttöjen affektiivisten häiriöiden lisääntymiseen. Yhteyttä aivotursojen tilavuuksiin ei kuitenkaan samassa tutkimuksessa havaittu. (69) Masennusoireisten äitien lapsilla oli syntymästä lähtien erityisen koholla olevat glukokortikoiditasot stressitestitulanteessa, mikä viestii erilaisuudesta stressivasteessa. (70)

Sikiön altistuminen äidin korkeille kortisolipitoisuuksille alkuraskaudessa näkyi merkittävästi huonompina tuloksina lapsen psyykkisen kehityksen mittareilla 6–8 vuoden iässä, kun taas loppuraskauden kohonnut kortisolipitoisuus yhdistettiin korkeisiin pisteisiin kehitysmittareissa. Raskausspesifinen eli nimenomaan

raskauteen liittyvä, ei yleistynyt ahdistus, oli yhteydessä vastaavanlaisiin löydöksiin, mutta huolimatta näiden kahden eri ahdistuksen lajin samansuuntaisista vaikutuksista, niillä ei ollut keskenään yhteyttä, ja ne olivat itsenäisiä riskitekijöitä poikkeavalle psyykkiselle kehitykselle. (57)

Äidin raskauden aikaisen stressin ja lasten valkean aineen radastojen hienorakenteiden heikomman järjestäytymisen välillä löydettiin yhteys 6–9-vuotiaiden pienessä aineistossa (n=22), jossa todettiin myös löydösten rataspesifisyys (Uncinate Fasciculus, UF), näiden muutosten puuttuessa kontrolliradastosta (inferior longitudinal fasciculus) (71) UF yhdistää manteliumaketta ja läheisiä etuohimolohkoalueita orbitofrontaaliseen kuorikerrokseen, ja siinä on havaittu poikkeavuuksia mm. käytöshäiriöisillä teini-ikäisillä. (72)

Äidin perinataalisen ahdistuksen määrä näkyi toisessa tutkimuksessa erona EEG:llä mitatuissa kuuloärsykevasteissa: alhaisemman ahdistuksen ryhmässä esiintyi enemmän negatiivista hidasaaltoaktiivisuutta frontaalialueella vasteena oman äidin ääneen kuin vieraan ääneen, kun taas korkeamman ahdistuksen ryhmässä tulos oli jopa päinvastainen. Löydös siis puhuisi paremman huomiokyvyn suuntaamisen puolesta vähemmän stressille altistuneilla lapsilla, jolloin he jakavat huomiotaan enemmän ja kohdennetummin juuri äitiä kohti, mikä on tärkeää äiti-lapsi-suhteen kehittämisessä. Tällä tekniikalla mitattujen tulosten tulkinta on kuitenkin vielä epävarmaa. (73)

Äidin raskauden aikaisen stressin vaikutukset lasten aivojen kehitykseen

↑ = kasvattava/lisäävä vaikutus, ↓ = vähentävä vaikutus, + = yhteys todettu, - = ei yhteyttä/vaikutusta
 FA = fractional anisotropy, UF = uncinate fasciculus, IFL = inferior longitudinal fasciculus, Dprep = poikittaisdiffuusio, PFC = etulohkoivokuori, PMC = premotorinen aivokuori, AD = axial diffusion, EPDS = Edinburgh Postnatal Depression Scale, ASEBA = Achenbach System of Empirically Based Assessment, CBLC = Child Behavior Checklist

Tutkijat	Tutkittavat (n ja ikä)	Äidin stressi	Menetelmä	Lasten (aivo)muutokset	
Lou ym. 1994	N=70, vastasyntyneet	Äidin stressaavat elämäntapahtumat, puutteellinen sosiaalinen verkosto	Päänympäryksen mittaus	Pään ympärys Prechtlin neonataal. neurolog. testi	↓ ↓
Buitelaar ym. 2003	N=170, 3 ja 8 kk	Päivittäiset riidat, raskauteen liittyvä ahdistus, äidin koettu stressi, h 15-17, 27-28, 37-38	Äidin syljen kortisolipitoisuus	h 15-28 stressi <-> henkinen ja motorinen kehittyneisyys 8 kk iässä Äidin korkea kortisoli h 37-38 <-> Henkinen kehitys 3kk iässä Motorinen kehitys 3 ja 8 kk iässä	↓ ↓ ↓
Davis ym. 2007	N=247, 2 kk	Äidin ahdistus, depressio, koettu stressi h 18-20, 24-26 ja 30-32 sekä 2 vk synnytyksestä	Äidin syljen kortisolipitoisuus ja psykologinen arvio, lapsen temperamentti-testaus 2 kk iässä	Äidin kohonnut kortisolitaso h 30-32, prenataalinen ahdistus, depressio <-> lisääntynyt palaute lapsen negatiivisesta reaktiiviteetista	+
Harvison ym. 2009	N=28, vastasyntyneet	Äidin ahdistus: viimeinen raskausvko ja 1-2 pvää synnytyksestä	EEG	Neg. frontaaliset hidasaaltoamplitudit äidin äänelle	↓
Buss ym. 2010	N=35, 6-9 v.	Äidin ahdistuneisuus h19 (tunteet omasta/vauvan terveydestä, synnytyksestä)	MRI: 3T, T1	Harmaan aineen tilavuus PFC ja PMC, keskitemporaalisessa lohossa, lateraalissa temporaalikorteksilla, takakeskipöimussa	↓
Lupien ym. 2011	N=38, 10 v.	Äidin levoton uni, ruokahaluttomuus, yksinäisyys	Syljikortisolitasot ennen ja jälkeen MR-kuvauksen MRI: 1.5T, T1	Mantelitumakkeiden tilavuus Keskimääräiset depressiopisteet <-> lapsen keskim. mantelitum. tilavuus Kortisolitasot MR-testiympäristössä	↑ + ↑
Buss ym. 2012	N=65, 6-9 v.	Äidin raskaudenaikainen kortisolipitoisuus h 15, 19, 25, 31, 37	Äidin syljen kortisolipitoisuus; MRI: 3T, T1	Korkea äidin kortisolipitoisuus h 15 <-> oik. mantelitumake, affektiiviset häiriöt tytöillä	↑
Davis ja Sandman 2012	N=178, 6-9 v.	Äidin yleistynyt tai epäspesifinen stressi, depressio, yleinen ahdistuneisuus, raskauteen liittyvä ahdistuneisuus	Äidin veren kortisolipitoisuus h 19, 25, 31, ASEBA ja CBLC 6-9 v. iässä	Lapsen ahdistuneisuus	↑
Sandman ym. 2012	n=?, 24h, 3, 6, 12 ja 24 kk, 5-8 v	Äidin psykososiaalinen stressi h 20, 25, 31 ja 36	24h syntymästä: kortisolinäyte, käyttäytymisvaste kivulle (kantatikku), neuromusk. kypsyysaste; 3, 6, 12 ja 24kk: kognitiivinen, neuromotor. kehitys, stressi- ja tunnesäätely MRI: 5-8 v.	Sikiön kehitysnopeus, tunnesäätely ja kognitiivinen kyky, aivotilavuudet muistiin ja oppimiseen liittyvillä alueilla 6-8 v. lapsilla	↓
Rifkin-Graboi ym. 2013	N=157, 6-14 pv	Äidin masennus h 26	MRI: DTI	Äidin korkeat EPDS-pisteet <-> Mantelitumakkeen FA ja AD Mantelitumakkeen tilavuus	↓ -
Sarkar ym. 2014	N=22, 6-9 v.	Sairaus, taloudellinen menetys, äidin kumppanin julmuus	MRI: 3T, DTI	Oikean UF:n FA oikea ja vas. UF:n Dprep ILF:n FA ja Dprep	↓ ↑ -

4.2 Postnataalinen stressi ihmistutkimuksissa

Kun tarkastellaan negatiivisten varhaiskokemusten yhteyttä myöhempiin herkempiin tunnevasteisiin, eläin- ja ihmiskokeiden välillä on havaittu yhteneväisyyksiä. (55,74-76) Lapsuusajan stressiin liittyviä aivomuutoksia ihmistutkimuksissa on havaittu pääosin seuraavilla alueilla: 1) eri puolilla aivokuorta ja aivotumakkeissa 2) manteliumakkeessa 3) aivotursossa sekä 4) aivokurkiaisessa ja muissa valkean aineen radastoissa (taulukko 4)

Taulukko 4. Syntymän jälkeisen stressin vaikutukset lasten aivojen kehitykseen

↑ = kasvattava vaikutus, ↓ = vähentävä vaikutus, + = yhteys todettu, - = ei yhteyttä/vaikutusta

Kaltoinkohtelu = huomiotta jättö, fyysinen ja/tai psyykinen väkivalta ja seksuaalinen hyväksikäyttö

LPK = Lapsuuden psyykinen kaltoinkohtelu

PTSD = traumaperäinen stressihäiriö

SFK = seksuaalinen ja fyysinen väkivalta

ACC = etummainen pihtipoimu, CC = aivokurkainen, dm = takakeski, fMRI = toiminnallinen MRI, m = keski-, NIDCAP =

Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program, PFC = etulohkoavokoori, rs-FC = toiminnalliset

yhteydet levossa, sgACC = etummaisen pihtipoimun subgenuaalinen alue, TL= temporaalilohko, vm- = etukeski-

Tutkijat	Tutkittavat (N ja ikä)	Stressin laji	Menetelmä	Lasten (aivo)muutokset	
Ito ym. 1998	N=30, 15 kaltoinkohdeltua (10 lääkittyä), 7-14 v.	SFK syntymästä tutkimushetkeen	EEG	Vas. puoleinen koherenssi. Lääkitsemättömien lateraaliteetti-indeksi vs. lääkityt	↑↑
De Bellis ym. 2002	N=94, 28 PTSD, 4-17 v.	Kaltoinkohtelu syntymästä tutkimushetkeen	MRI: 1.5T, T2 ja PD	Kallonsisäinen, aivojen-, PFC:n ja kortikaal. valk. aineen sekä oik. TL:n ja CC:n tilavuus. Etulohkon aivoselkäydinnestetilavuus, lateraaliventrikelin koko miehillä Mantelitumakkeen, aivoturson, caudatuksen tai putamenin tilavuus	↓↑ -
Teicher ym. 2004	N=166, 10-16 v.	Huomiotta jättäminen, fyysinen ja seksuaalinen kaltoinkohtelu	MRI: 1.5T, T1	CC kokonaispinta-ala Seksuaalinen hyväksikäyttö ja tyttöjen CC:n pienentynyt koko	↓ +
Villarreal ym. 2004	N=22, 12 PTSD, 25-57 v.	Päälleikänti/raiskaus, oman poian kuolema, sota-altistus, auto-onnettomuus, aseella uhattu, SFK elämän aikana	MRI: 1.5T, T1	Aivokurkaisen kokonaispinta-ala (absoluuttinen ja suhteutettuna kokonaisaivoparenkyymin) sekä sen useat ala-alueet	↓
Cohen ym. 2006	N=265, 22-57v.	SFK, traumatisoivat onnettomuudet, luonnonkatastrofit, jatkuva kotiväkivalta ennen 13 v. ikää	MRI: 1.5T, T1	Yli kaksi lapsuuden traumaa <-> ACC:n ja tyvitumakkeiden koko	↓
Kitayama ym. 2007	N=18, 9 PTSD naista, keski-ikä 38 v.	SFK, kotiväkivallan todistaminen ennen 13 v. ikää	MRI: 1.5T, T1	Ala-alue/kokonaispinta-ala -suhde aivojen post. keskiosassa	↓
Jackowski ym. 2008	N=42, 17 PTSD, 6-15 v.	Kaltoinkohtelu, kotiväkivallan todistaminen syntymästä tutkimushetkeen	MRI: 1.5T, DT	FA mediaalisessa ja posteriorisessa aivokurkiaisessa	↓
Harvison ym. 2009	N=28, vastasyntyneet	Äidin ahdistus ennen ja jälkeen raskauden	EEG, äidin ja vieraan äänet	Alhainen ahdistus <-> negat. frontaalihidasaallot vasteena äidin ääneen vs. vieraan ääneen Korkea ahdistus <-> posit. frontaalihidasaallot vasteena äidin ääneen vs. vieraan	↑↑
Rao ym. 2010	N=49, 13-16v.	Äidin depressio-oireet lapsen syntymästä lähtien	Vanhempien hoiva (VH) ja ympäristön viirikkeisyys (YV) -testit 4 ja 8 v. MRI: 3T, T1	Korkeammilla VH-pisteillä 4 v. iässä aivoturson tilavuus teini-iässä Prenataalinen kokaiini-altistus ja aivotursojen tilavuus	↓ -
Lupien ym. 2011	N=38, 10 v.	Äidin masennusoireet 5, 17, 30, 42, 60, 84 ja 156 kk lapsen syntymästä (mm. levoton uni, yksinäisyys, ruokahaluttomuus)	Syljen glukokortikoidi pitoisuus ennen ja jälkeen MR-kuvauksen MRI: 1.5T, T1	Mantelitumakkeiden tilavuus Äidin masennuspisteiden keskiarvo ja lapsen mantelitum. tilavuuden keskiarvo ensimm. 7 v. aikana Kokonaiskortisolitasot testiympäristössä (ennen ja jälkeen)	↑ + ↑
Whittle ym. 2011	N=245, (113 MRI), keski-ikä 13 v.	Äidin aggressiivinen käytös (halveksiva, sotiva, uhkaava/neutraali tunneilmaisu/sanallinen)	Ongelmanratkaisu- ja aivoturvaikutus (äidin käytöksen pisteytys)	Naissukupuoli ja isommat aivotursot <->herkkyys masennukselle altistaville vaikutuksille	↑

		n ilmaisu)	MRI: 3T, T1		
Ganzel ym. 2013	N=14, 10–15v.	SFK, onnettomuudet/sairaudet itsellä/läheisillä, läheisen äkillinen kuolema, ihmisen aiheuttamat/luonnonkatastrofit, väkivaltaa toteuttanut/todistanut syntymästä tutkimushetkeen	MacBrain – kasvoärsykettä (pelokkaat ja rauhalliset kasvot) MRI: 3T, T1, fMRI	Mantelitumakkeen, insulan ja PFC:n reaktiiviteetti tunnepitoisille kasvoille Harmaan aineen pienempi tilavuus ja ahdistuneisuusoireet	↑ +
Herringa ym. 2013	N=64, 18 v.	Äidin stressi: depressio, negatiivinen vanhemmuus, avioliiton konflikti/perheviha, äitiroolin ylikuormitus, taloudellinen stressi. Lapsen stressi: kaltoinkohtelu ennen 18 v. ikää	MRI: 3T, fMRI	Toiminnallinen yhteys (rs-FC) mantelitumakkeen ja aivoturson sekä vmPFC:n osa-alueen sgACC:n välillä Alhainen rs-FC <-> subjektiiviset oireet kaltoinkohtelusta	↓ ↑
Korgaonkar ym. 2013	N=352 (182 DTI), 6–87 v.	Kaltoinkohtelu ennen 18 v. ikää, perhekonfliktit, sairaus/kuolema perheessä, luonnonkatastrofit	MRI: T1, DTI	Rostraalisen ACC:n paksuus ja mantelitumakkeen tilavuus 13-18-v.	↓
Luby ym. 2013	N=145, 10 v.	Kotitalouden köyhyys	Tulo-tarvesuhde, lapsi-vanhempi-vuorovaikutuksen tarkkailu eri tehtävissä; MRI: 3T, T1	Valkean ja harmaan aineen, vas. aivoturson ja mantelitumakkeiden tilavuudet	↓
Pechtel ym. 2014	N=52, 18 kaltoinkohtelua, 22–29 v.	Kaltoinkohtelu, kotiväkivallan todistaminen, luokkatoverin sanallinen tai fyysinen pahoinpitely 6-18 v. iässä	MRI: 3T, T1	Mantelitumakkeiden tilavuus Altistumisen vakavuus ja oik. mantelitum. tilavuus Altistumisen aste 10-11 v. iässä tärkein oik. mantelitum. tilavuuden ennustaja	↑ +
Qiu ym. 2013	N=189, 6kk N=42 seuranta-kuvauksissa	Äidin ahdistus ennen raskautta ja sen jälkeen	MRI: T2 1.5 T, 5-17 pv ja 6 kk ikäisenä	Aivotursojen kasvu 6 ensimmäisessä elinikänsä aikana	↓
Van Harmelen ym. 2013	N=181 (84 LPK kokoneita), keski-ikä 36–39 v.	Kaltoinkohtelu ennen 16 v. ikää (itseraportoitu)	MRI: 3T, T1	Vas. dmPFC tilavuus, jopa fyysisen ja seksuaalisen kaltoinkohtelun puuttuessa. mPFC tilavuus riippumatta siihen liittyvästä psykopatologiasta	↓ ↓

4.4.1 Tilavuusmuutokset aivokuoren eri osissa ja aivotumakkeissa

Traumaattisilla lapsuuden kokemuksilla on mahdollisesti yhteys täysi-ikäisillä nähtävään pienempään aivokurkiaista peittävään aivokuoren alueeseen (ACC, anterior cingulate cortex, etummainen pihtipoimu) sekä pienempiin häntätumakkeisiin (nucleus caudatus). (77) Varhainen vaikea stressi on yhdistetty myös teini-ikäisillä merkitsevästi pienempään ACC:n etuosan paksuuteen. (78) Lapsena kaltoinkohdelluilla aikuisilla on havaittu myös pienempää prefrontaalikorteksin tilavuutta. (75)

Fyysisen tai psyykkisen pahoinpitelyn, seksuaalisen hyväksikäytön tai huomiotta jättämisen aiheuttamasta posttraumaattisesta stressihäiriöstä (PTSD) kärsivillä on nähty mm. pienempiä intrakraniaalisia ja aivojen kokonaistilavuuksia, sekä jälleen myös pienempiä prefrontaalisen korteksin tilavuuksia. (79) Kaltoinkohtelun vaikutukset on myös havaittu lisääntyneenä vasemman aivopuoliskon koherenssina EEG:ssä, mikä viestii hemisfäärin puutteellisesta kehityksestä. (80) Köyhyyden vaikutukset lapsuudessa on yhdistetty mm. yleisesti pienempiin aivokuoren harmaan aineen tilavuuksiin. (81)

4.4.2 Muutokset mantelitulomakkeessa

Alle 16-vuotiaana kaltoinkohtelun uhreiksi joutuneilla on havaittu 36–39-vuotiaana mantelitulomakkeen yliaktiivisuutta reagoinnissa kasvojen ilmeille. (75) Toisaalta samanlaisia tuloksia kasvojen ilmeistä ja mantelitulomakkeen reagoinnista on saatu myös ahdistuneista teini-ikäisistä, joilla stressi oli koettu vasta neljännen ikävuoden eli herkimmän kehityksellisen ajan jälkeen. (16) Huolimatta negatiivisen tapahtuman myöhäisestä ajoituksesta, tutkimustulokset kuvaavat stressin vaikutuksia kehittyviin aivoihin, vaikkakin pienellä otoksella (n=14).

Oikean mantelitulomakkeen suurempi koko on yhdistetty ennen teini-ikää tapahtuneisiin negatiivisiin varhaiskokemuksiin pienessä aineistossa (n=51). (17) Molempien mantelitulomakkeiden suurempaa kokoa ja suurentuneita kortisolitasoja on havaittu 10-vuotiailla lapsilla, joiden äideillä oli ollut masennusoireita lapsen syntymästä lähtien. (70) Suuremmalla aineistolla (n=182) tehdyssä tutkimuksessa

varhainen vaikea stressi kuitenkin yhdistettiin teini-ikäisillä toisaalta merkitsevästi pienempään mantelimumakkeen tilavuuteen (78) ja köyhyyden vaikutuksia on raportoitu samanlaisina löydöksinä. (81) Yleistyneestä ahdistuneisuushäiriöstä kärsivillä sekä lapsilla että nuorilla on kuvattu molempien mantelimumakkeiden suurempia tilavuuksia. (66)

4.4.3 Muutokset aivotursossa

Äidin raskauden aikainen ahdistus on yhdistetty lapsen aivotursojen hitaampaan kasvuun ensimmäisten kuuden elinkuukauden aikana ja postnataalisena ahdistuksen huomioiminen tuloksissa voimisti vaikutusta entisestään. Oikean- ja vasemmanpuoleisen aivoturson postnataalinen kasvu olivat eri tavoin yhteydessä äidin pre- ja postnataaliseen ahdistuneisuuteen: vasemman puolen koko heijasti sekä pre- että postnataalisen ahdistuneisuuden vaikutuksia, kun taas oikean aivoturson kasvu heikkeni prenataalisen, ja voimistui postnataalisen ahdistuksen vaikutuksesta. (82)

Vanhempien antama hoiva neljän vuoden iässä ennusti teini-ikäisillä käänteisesti vasemman aivoturson kokoa siten, että enemmän hoivatuilla kuvattiin pienemmät aivotursot. Yhteyttä ei enää havaittu kahdeksan vuoden iässä toteutuneella hoivalla, mikä tukee teoriaa aivojen herkistä kehityskausista. (83) Toisaalta lapsuuden heikoilla asumisololoilla, kuten köyhyydellä, on myös yhteyksiä aivotursojen pienempiin kokoihin viestien alueen heikentyneestä kehityksestä. Löydökset vaikuttavat siis osin ristiriitaisilta, mutta alleviivaavat omalta osaltaan aikaisen intervention ja prevention tarpeellisuutta lasten puutteellisessa hoivassa. (81)

Äidin aggressiivisen käytöksen ja aivotursojen tilavuuden välinen vuorovaikutus havaittiin toisessa tutkimuksessa merkittäväksi, kun ennustettiin myöhempiä masennusoireita: tytöt, joilla kyseiset rakenteet olivat suuremmat, olivat herkempiä äidin aggressiivisen käytöksen masennusoireita aiheuttaville vaikutuksille. Tästä voisi päätellä, että aivoturson tilavuuden muutos luo yksilölle tietynlaisen herkkyyden, jonka ilmeneminen riippuu ympäristön vaikutuksista. Vaikka muutokset tilavuudessa voivat siis olla riski masennusoireille, ne voivat mahdollisesti ennustaa myös positiivisia ilmentymiä edullisessa kasvuympäristössä kehittyville. Aiemmin mainitun

geneettisen vaihtelun lisäksi temperamentti tai persoonallisuus on myös yhdistetty biologisen herkkyyden vaihteluun. (84)

Varhaiskokemusten vaikutuksista aivotursoon on siis saatu ristiriitaisia löydöksiä. Prenataalin stressi näyttäisi kokonaisuudessaan hidastavan aivotursojen kasvua, mutta lopullinen kasvusuunta ja postnataalin stressin vaikutus niihin vaikuttaisi puoliriippuvaiselta. (82) Ristiriitaista on, että sekä positiivisilla varhaiskokemuksilla että huonoilla asuinoloilla on yhteys pienempiin tilavuuksiin aivotursoissa ja suurempina nämä rakenteet taas vaikuttavat tekevän yksilöstä herkemman ympäristön vaikutuksille. (81,83,84)

4.4.4 Muutokset aivokurkiaisessa ja muissa valkean aineen radastoissa

Kaltoinkohtelu lapsuudessa ennusti vähäisempiä yhteyksiä manteliumakkeesta ja aivotursosta etulohkoavokuorelle, mikä voisi olla yksi selittävä mekanismi negatiivisten varhaiskokemusten ja teini-ikäisten ahdistuneisuus- sekä masennusoireiden välillä. (85) Posttraumaattisen stressihäiriön lapsuuden kaltoinkohtelusta saaneilla on mitattu pienempiä tilavuuksia etulohkon aivokuoren valkeassa aineessa sekä aivokurkiaisessa, josta vielä tarkemmalla tarkastelulla pystyttiin erittelemään pienemmät kokonais- ja alayksikköjen tilavuudet sekä FA-arvot. (79,86-89)

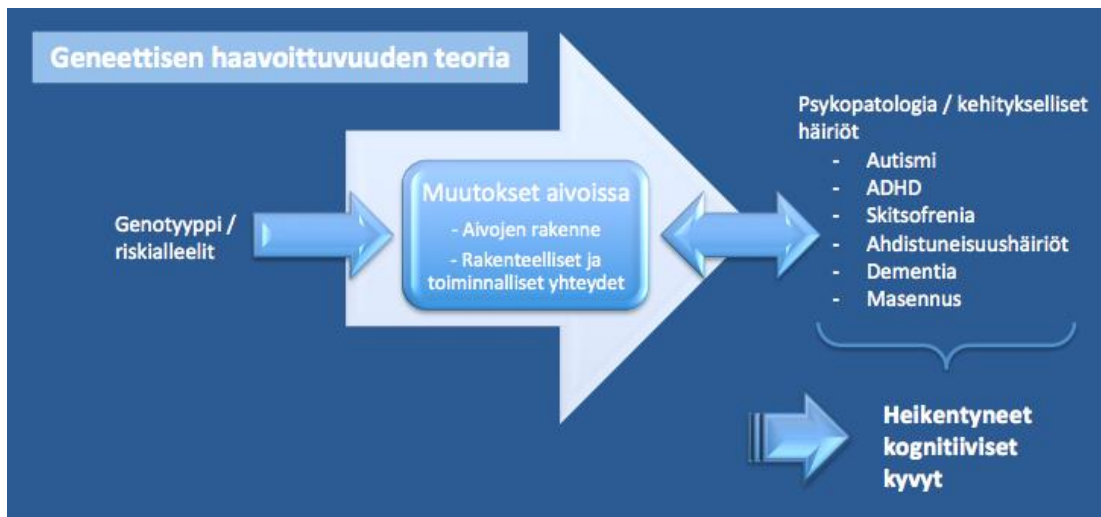
Aivopuoliskoja yhdistävästä radastosta, aivokurkiaisesta, on siis toistuvasti löydetty viitteitä postnataalin stressin mahdollisista vaikutuksista. Näillä löydöksillä voi olla yhteys tutkimuksissa havaittuun vähentyneeseen aivopuoliskojen toiminnan integroitumiseen, joka on havaittu lapsena kaltoinkohdelluilla voimakkaampana oikean aivopuoliskon aktivaationa negatiivisia muistoja ajatellessa. (90) Hyvin ennenaikaisesti syntyneiden tehohoitoyksikössä havaittiin, että keskosilla kehitystä tukeva hoiva voi olla hyödyllistä heidän hermostonsa kypsymiselle, muuttamalla sekä aivojen toimintaa että rakennetta, näkymällä yhtenäisempänä sähköisenä toimintana etuaivolohkon ja takaraivoalueiden välillä, sekä kehittyneempänä sisäkotelon, capsula internan, rakenteena. (91) Korkeammin koulutettujen vanhempien lapsilla on havaittu tiettyjen hermoverkostojen, kuten perustason toiminnasta huolehtivan (Default-mode network) ja sensorimotorisen verkoston parempaa kehittymistä (92) kun taas köyhyydellä todettiin yhteyksiä pienempiin valkean aineen tilavuuksiin. (81)

Valkean aineen radastojen patologisesta kehityksestä tiedetään edelleen vähän, mutta tietoa aivojen anatomisista eroista psyykkisesti sairaiden ja terveiden välillä kertyy koko ajan lisää, myös valkean aineen osalta. Käytöshäiriöisillä miehillä on todettu valkean aineen hienorakenteellista poikkeavuutta tunnesäätelyn ja sosiaalisen kognition prosesseja välittävissä radoissa eli fasciculus uncinatuksessa (UF). (72) Yhdessä DTI-tutkimuksessa autistisilta henkilöiltä, joilla oli heikko sosiaalinen kognitio, löydettiin rakenteellinen häiriö vähentyneen FA:n muodossa sosiaalisessa toiminnassa käytettävissä valkean aineen alueissa, joita ovat mm. ACC-poimu ja aivokurkiaisien okkipitotemporaaliset säikeet. (93)

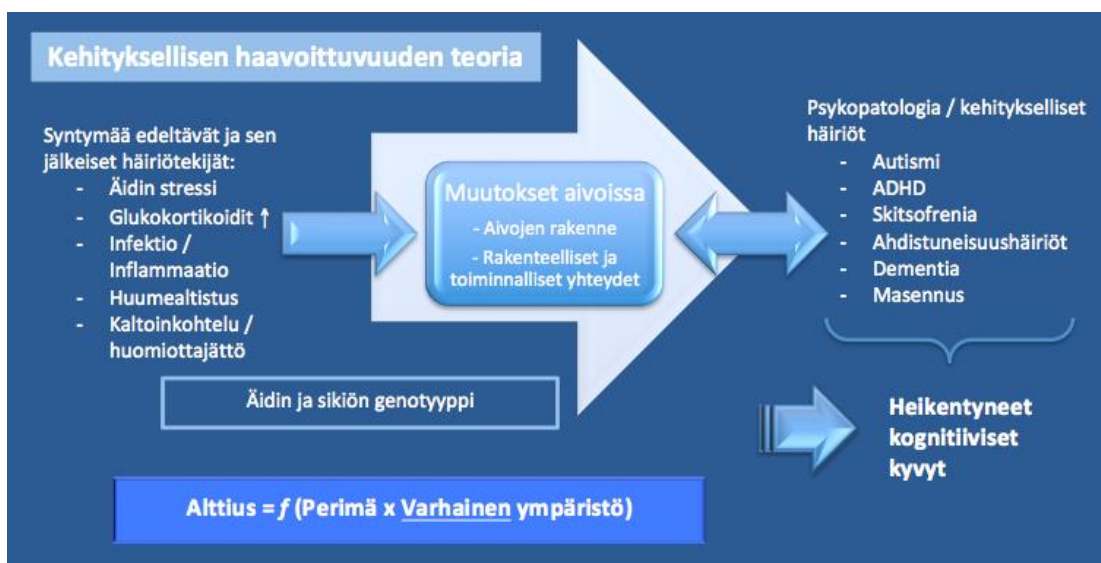
5. Yhteenveto varhaiseen stressiin liitetyistä aivomuutoksista

Tähän asti tehtyjen tutkimusten ristiriitaisuudesta huolimatta tuloksista kuvastuu varhaisen stressin yhteys suurempaan manteliumakkeiden kokoon, erityisesti oikean manteliumakkeen, sekä aivotursojen pienempiin tilavuuksiin. Samassa yhteydessä mitatut äidin kohonneet glukokortikoidien perustasot ilmeisesti siis saattavat kasvattaa manteliumaketta ja estää aivoturson kasvua. Löydöksissä korostuu myös etulohkoavokuoren asema tulevaisuuden tärkeänä mielenkiinnon kohteena siinä havaittujen vähentyneiden tilavuusarvojen vuoksi. Varhaiseen stressiin liittyviä valkean aineen heikentyneitä yhteyksiä on nähty muun muassa tunnesäätelyn kannalta keskeisissä radastoissa, aivokurkiaisessa ja UF:ssa, joista molemmat toimivat yhteysreitteinä myös edellä lueteltujen aivoalueiden välillä. Jatkossa lisää kiinnostuksen kohteita varmasti nousee pinnalle, kun tutkimustieto lisääntyy.

Kertyneen tiedon valossa käsitys lasten hermostollisen kehityksen häiriöiden ja psykopatologisen alttiuden etiologiasta on muuttumassa. Aiemmin alttiutta näille häiriöille pidettiin pitkälti perinnöllisenä. Nyt aletaan paremmin ymmärtää, että varhainen kasvuympäristö toimii vuorovaikutuksessa perimän kanssa (mm. epigeneettisen säätelyn kautta) ja vaikuttaa näin olennaisesti lapsen hermoston kehitykseen ja myöhempään häiriöalttiuteen. (Kaaviot 1a ja 1b)



Kaavio 1a. Geneettisen haavoittuvuuden teoria (94)muokattu tekijän luvalla kongressiesityksen kaaviosta.



Kaavio 1b. Kehityksellisen haavoittuvuuden teoria (94)muokattu tekijän luvalla kongressiesityksen kaaviosta.

6. Tutkimuskentän haasteet ja mahdollisuudet

Pienten lasten kuvantaminen MRI:llä on haastavaa, sillä liikeartefaktoilta on vaikea välttyä. Lääkkeellistä anestesiaa ei eettisistä syistä käytetä, joten yleensä käytössä on niin kutsuttu ”maitoanestesia”, jossa lapset rauhoitetaan syöttämällä heille runsaasti maitoa juuri ennen kuvausta. Kuvassekvenssejä pyritään muokkaamaan mahdollisimman nopeiksi ja laitteen tuottamaa meluhaittaa ehkäistään ”kuiskaus” (engl. whisper) -sarjoilla sekä kuulosuojaimilla, kuitenkin aina pitämällä mielessä tavoiteltu optimaalinen kuvanlaatu.

DTI-tekniikka (Diffusion Tensor Imaging) on todettu hyödylliseksi myös lapsilla, kun halutaan tarkastella tavanomaisen anatomian ns. normaaliutta, valkoisen aineen kypsymistä (95,96) sekä, kun seurataan valkean aineen radastoja ja myelinisaatiota lapsuudesta aikuisuuteen. (97) Diffuusiotensoritekniikka perustuu käytännössä veden lämpöliikkeeseen. Diffuusion ominaisuuksia voidaan esittää erilaisten DTI-informaatiosta laskettavien parametrien avulla. Parametri MD (Mean Diffucivity) kuvaa veden diffuusion määrää kudoksessa ja FA (Fractional Anisotrophy) taas hermosäikeiden säiekimpun vahvuutta ja samansuuntaisuutta, koska vahvat säiekimput rajoittavat veden diffuusiota muihin kuin kimppujen suuntiin. FA:ta käytetään usein kuvaamaan hermosäikeiden tiiviyyttä ja välillisesti myös valkean aineen myelinisaatiota.

DTI:n ja muiden uusimpien kuvaustekniikoiden (esim. MTI, Magnetic Transfer Imaging) uskotaan antavan tarkempaa tietoa myelinisoiduista rakenteista, mutta menetelmät ovat herkkiä myeliiniin liittymättömille rakenteellisille ja biokemiallisille vaikutuksille ja tekevät ne edelleen epätarkoiksi myelinisaation mittareiksi. (98-100) Kuvausmenetelmien laatu on myös erittäin herkkä liikkeen aiheuttamille häiriöille, mikä heikentää merkittävästi kuvausten onnistumisprosenttia nuorilla kuvattavilla.

Syntymän jälkeen suurin osa aivojen kehityksestä tapahtuu ensimmäisten kahden ikävuoden aikana (101-103) mutta monien alueiden kehitys jatkuu vielä yli 25 ikävuoden. (97) Ensimmäisen elinvuoden aikana harmaan aineen lisääntyminen on merkittävästi suurempaa kuin valkean aineen (yhdessä aivopuoliskossa 149% vs. 11%) (101) mutta valkea aine kasvaa tasaisemmin ja enemmän koko lapsuuden ajan. (103) Neurologinen kehitys on mahdollisesti sukupuoliriippuvaista, sillä aivojen postnataalinen kokonaistilavuus ja vasemman talamuksen tilavuus 5–17 päivää syntymän jälkeen havaittiin pojilla suuremmiksi kuin tytöillä, mikä viittaisi sukupuolten välillä vallitseviin eroihin alueellisissa aivojen kehityskaavoissa. (104)

Analyysipuolella haasteita asettavat siis lasten aivojen erilainen koko, koostumus ja kudosten jatkuva kehittyminen, minkä vuoksi niissä on alhainen kontrasti valkean ja harmaan aineen välillä. Samoja analyysimalleja ei voida soveltaa lapsiin, joita tavallisesti käytetään aikuisilla. Näin ollen jopa saman yksilön kohdalla eri aikapisteissä tehtyjen kuvausten vertailu voi olla hankalaa, puhumattakaan eri

yksilöiden välisestä vertailusta. Kudosten jatkuva muuntuminen luo kuitenkin mahdollisuuden tarkastella aivojen kypsymistä veden muuttuvan anisotropian avulla, joka kuvaa erityisen herkästi valkean aineen kehittymistä. (96)

Tärkeiden kehityksellisten aikapisteiden tarkastelemiseksi neuroradiologisessa mielessä tarvitaan usein avuksi useiden tarkkaankin samanikäisten yksilöiden kuvista koostettu anatominen atlas. Koska yksilöiden väleillä on eroja, on atlasta varten hankalaa löytää tarpeeksi edustavaa joukkoa. Apuna tähän käytetään automaattisia kuvankäsittelyalgoritmeja. MRI-kuvien analyysilinjaa varten on olemassa useita ”työkalupakkeja”, kuten SimpleITK (105) FSL (106) MITK-DI (107) ja FreeSurfer (108), jotka sisältävät kuvien käsittelyyn tarvittavat ohjelmat. Nämä pakit on kuitenkin kehitetty pääosin aikuisten aivokuvien prosessointiin. iBEAT (Infant Brain Extraction and Analysis Toolbox) on yksi esimerkki uusista kehittyvien aivojen käsittelyyn luoduista analyysiketjuista ja sen avulla kypsymistä voidaan seurata myös useassa eri aikapisteessä. (109)

MRI-kuvauksesta hermoston varsinaisesta kehityksestä kertovan tiedon saamiseen on siis monta erilaista vaihetta, minkä vuoksi kukin tarkasteltava parametri ja sen edustama tieto on syytä harkita tarkkaan. Monista haasteista huolimatta MRI on tähän päivään mennessä hyväksyttävien ja tarkin menetelmä alaikäisten aivokuvantamisessa. Kehittyminen kuvaus- ja analyysitekniikoissa on myös intensiivistä, joten odotettavissa on edelleen entistä tarkempia ja luotettavampia tuloksia. Esimerkkinä edistyksestä on myelinisaation astetta määrittävä MCR-analyysi (Multicomponent Relaxation), joka tähtää erottelemaan mitatun MRI-signaalin toisistaan mikroanatomisesti poikkeavien vesitilojen osuuksiin. (110)

Eri menetelmien heikkouksia voidaan kiertää myös yhdistelemällä erilaisia aivojen kuvantamistekniikoiden tuloksia. DTI-kuvauksen haasteita ovat resoluutio-ongelmat ja kyvyttömyys käsitellä Gaussin jakauman mukaisesti toteutumaton diffuusiot. DTI yhdistettynä toiminnalliseen eli funktionaaliseen MRI-kuvantamiseen (fMRI) taas tuottaa monella tapaa toimivan kokonaisuuden funktionaalisen aivoanatomian selvittämiseen. (111) fMRI:n ja EEG:n edut ja heikkoudet tukevat niin ikään toisiaan (112) fMRI:n tilaresoluutio on n. 2 mm luokkaa, mutta ongelmana on huono aikaresoluutio, joka puolestaan on yksi EEG:n eduista ja päinvastoin. Lähi-infrapunaspektroskopiolla (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) voidaan tutkia

aivokuoren verenkierron muutoksia ja sen tuomaa informaatiota voidaan tarvittaessa yhdistää topografisiin menetelmiin. (113)

Kun selvitetään pre- ja postnataalisen stressin vaikutuksia aivojen kehitykseen, on tulosten tulkinnassa omat haasteensa, sillä asetelma sisältää usein äidin ja lapsen taustojen lisäksi monia muita sekoittavia tekijöitä. Syy-seuraus-suhteita saadaan tarkemmin selville prekliinisistä tutkimuksista hyvin suunnitelluilla ja kontrolloiduilla koeasetelmilla. Tarkempia mekanismeja voidaan tutkia myös solutasolla ja jopa molekulaarisella tasolla käyttämällä erilaisia analyysimenetelmiä, esimerkiksi immunohistokemiaa tai in situ –hybridisaatiota.

Toistaiseksi suurin osa varhaisen stressialtistuksen aivovaikutuksia käsittelevistä tutkimuksista on eläinmalleilla tehtyjä ja niiden tulosten suora soveltaminen ihmisiin on mahdotonta. Koe-eläimillä voidaan kuitenkin tutkia sukupolvienkin välisiä yhteyksiä hallituissa oloissa. Ihmistutkimuksissa tulkinta vaikeutuu, kun tarkastellaan joidenkin aivomuutosten vaikutuksia pitkällä aikavälillä: esimerkiksi lasten kaltoinkohtelua selvittävässä retrospektiivisissä tutkimuksissa havaittuja aivolöydöksiä ei voida absoluuttisesti yhdistää tutkittavaan psykopatologiaan, sillä erinäisiä sekoittavia tekijöitä ei ole pystytty luotettavasti kontrolloimaan. (74,88)

Päinvastoin ajatellen erilainen anatomia voisi jopa kohottaa riskiä kaltoinkohtelulle (114) ja olla periytyvää laatua. Tällöin poikkeavuuksien esiintyvyys kasvaisi tietyissä suvuissa ja lisäksi siten negatiivisten käytösmallien yleisyyttä. Lisääntyvä tutkimusten määrä, sekä eläin- että ihmispuolella, puoltaa kuitenkin aivomuutoksien syyksi ulkoista stressoria, tässä tapauksessa kaltoinkohtelua, vaikka kyseisten negatiivisten käytösmallien periytyvyyttä tietyissä perheissä ei myöskään voida kiistää. (115,116)

Kysymyksenä selventyy siis: mikä on todella stressin aiheuttamaa ja mikä perinnöllistä? Kuinka hyvin ongelmien kertymistä tiettyihin perheisiin voidaan ehkäistä varhaista stressiä todennäköisesti lievittäville sosiaalipoliittisilla ratkaisuilla, kuten sosioekonomisen tason nostamisella ja eriarvoisuuden tasoittamisella? Muun muassa näiden kysymysten selvittämiseksi eri kuvantamismenetelmillä hankittua tutkimustietoa on tärkeää yhdistää laajasti muuhun tietoon, kuten käyttäytymisen seurantaan sekä geneettiseen ja epigeneettiseen informaatioon. Näitä ilmiöitä tulisi ennen kaikkea tarkastella prospektiivisesti, pitkin seuranta-ajoin, hyödyntämällä

muun muassa kansallisista rekistereistä saatava tieto tutkittavien myöhemmästä sairastavuudesta.

Lasten aivokuvauksissa, herkillä menetelmillä ja toistaiseksi osin tuntemattomalla kentällä, tulee huomioida myös eettiset seikat. Kun mahdollisia löydöksiä ilmenee tulee pitää mielessä seuraamukset: mitä käytännön merkitystä tehdyillä havainnoilla on? Miten löydösten luonne kerrotaan tutkituille ja heidän vanhemmilleen? Onko tutkituilla ja heidän perheillään pitkäaikaisseurannan tarvetta? Ja jos kyllä, niin kuka sen toteuttaa ja mihin sillä pyritään? Avoimia kysymyksiä on siis vielä paljon ja on selvää, että tarvitsemme lisää prospektiivista tutkimustietoa, pidempiä seuranta-aikoja ja toistettuja yhdenmukaisia tuloksia ennen kuin selviä, ennaltaehkäisy- ja hoitokäytäntöjä muokkaavia johtopäätöksiä voidaan tehdä.

7. Päätelmiä

Eläin- ja ihmistutkimuksissa on saatu yhteneväisiä tuloksia pre- ja postnataalisesta stressin vaikutuksista aivojen kehitykseen. (32,55,57,74-76) Perinataalisella stressillä on havaittu yhteys muutoksiin tietyissä aivorakenteissa, kuten aivotursossa (81,82,84) ja manteliumakkassa (16,17,67,70,75,78,79) sekä aivokuoressa ja muussakin harmaassa aineessa. (57,65,74,77-79,81) Lisäksi on todettu näiden varhaiselle stressille altistuneiden yksilöiden taipumus korkeampiin stressihormoni- eli kortisolitasoihin (68-70) ja kiihtyneeseen HPA-akselin toimintaan. (70) Raskauden aikaisen ja jälkeisen stressin mahdollisia jälkiä on havaittu lisäksi valkeassa aineessa: aivokuoren valkean aineen ja aivokurkiaisien tilavuuksien muutoksina (79,86-89) ja huonompina impulssien kulkuyhteyksinä eri aivoalueiden välillä. (85)

Tutkimustuloksissa näkyy myös näihin löydöksiin kytkeytyvä suurempi riski kärsiä ahdistuneisuudesta ja masentuneisuudesta sekä muista psykiatrisista häiriöistä (57-60,68,69) MRI- ja DTI-kuvantamisessa on vielä monia haasteita, mutta ala on kehittyvä. Tutkimusta kuvantamisalalla tehdään ahkerasti ja parannetaan mittaustarkkuutta ja tulosten luotettavuutta. Parhaimman käsityksen stressin vaikutuksista lasten aivojen kehittymiseen saadaan yhdistämällä anatomiset kuvaustekniikat muilla tutkimusmenetelmillä saatuihin tietoihin ja näin mahdollistetaan kokonaisvaltaisempi ja luotettavampi, mekanismien ymmärtämiseen

sekä syys-seuraussuhteiden selvittämiseen tähtäävä kokonaisarvio. Varhaisen stressin vaikutukset lasten aivojen kehitykseen on tärkeää selvittää, sillä näin luodaan keinoja tunnistaa sille alttiit riskiryhmät, ehkäistä sen haitallisia vaikutuksia kehitykseen ja parantaa epäsuotuisan hermostollisen kehityksen hoitomahdollisuuksia.

Lähteet

- (1) Chrousos G. Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews. Endocrinology* 2009;5(7):374-381.
- (2) Munck, A Guyre, P M Holbrook, N J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984;5(1):25-44.
- (3) Hammen C. Stress and depression. *Annual review of clinical psychology* 2005;1:293-319.
- (4) Mazure C. Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1998;5(3):291-313.
- (5) Räikkönen K, Matthews K, Kuller L. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care* 2007;30(4):872-7.
- (6) Jiang X, Ma H, Wang Y, Liu Y. Early life factors and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013;2013:485082.
- (7) Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99(16):2192-217.
- (8) Krantz D, McCeney M. Effects of psychological and social factors on organic disease: a critical assessment of research on coronary heart disease. *Annu Rev Psychol* 2002;53:341-69.
- (9) Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Väänänen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease--a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2006;32(6):431-42.
- (10) Henderson K, Clark C, Lewis T, Aggarwal N, Beck T, Guo H, et al. Psychosocial distress and stroke risk in older adults. *Stroke* 2013;44(2):367-72.
- (11) Everson R, Roetker N, Lutsey P, Kershaw K, Longstreth W, Sacco R, et al. Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2014;45(8):2318-23.

- (12) Felitti V, Anda R, Nordenberg D, Williamson D, Spitz A, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14(4):245-58.
- (13) Dube S, Fairweather D, Pearson W, Felitti V, Anda R, Croft J. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med* 2009;71(2):243-50.
- (14) Dube S, Anda R, Felitti V, Edwards V, Croft J. Adverse childhood experiences and personal alcohol abuse as an adult. *Addict Behav* 2002;27(5):713-25.
- (15) Weiss S. Neurobiological alterations associated with traumatic stress. *Perspect Psychiatr Care* 2007 Jul;43(3):114-122.
- (16) Ganzel B, Kim P, Gilmore H, Tottenham N, Temple E. Stress and the healthy adolescent brain: evidence for the neural embedding of life events. *Dev Psychopathol* 2013;25(4):879-889.
- (17) Pechtel P, Lyons-Ruth K, Anderson C, Teicher M. Sensitive periods of amygdala development: The role of maltreatment in preadolescence. *Neuroimage* 2014;97C:236-244.
- (18) Mulder E, Robles de Medina P, Huizink A, Van den Bergh B, Buitelaar J, Visser G. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002;70(1-2):3-14.
- (19) Rabkin J, Struening E. Life events, stress, and illness. *Science* 1976;194(4269):1013-1020.
- (20) Hubel D, Wiesel T. Receptive Fields of Cells in Striate Cortex of very Young, Visually Inexperienced Kittens. *J Neurophysiol* 1963 Nov;26:994-1002.
- (21) Wiesel T, Hubel D. Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens. *J Neurophysiol* 1965 Nov;28(6):1060-1072.
- (22) Hubel D, Wiesel T. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 1965 Nov;28(6):1041-1059.
- (23) Wiesel T, Hubel D. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol* 1965 Nov;28(6):1029-1040.
- (24) Andersen S, Tomada A, Vincow E, Valente E, Polcari A, Teicher M. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20(3):292-301.
- (25) Repetti R, Taylor S, Seeman T. Risky families: family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychol Bull* 2002;128(2):330-366.
- (26) Leigh B, Milgrom J. Risk factors for antenatal depression, postnatal depression and parenting stress. *BMC Psychiatry* 2008;8:24-24.
- (27) Khashan A, Everard C, McCowan L, Dekker G, Moss-Morris R, Baker P, et al. Second-trimester maternal distress increases the risk of small for gestational age. *Psychol Med* 2014 Oct;44(13):2799-2810.

- (28) Class Q, Lichtenstein P, Langstrom N, D'Onofrio B. Timing of prenatal maternal exposure to severe life events and adverse pregnancy outcomes: a population study of 2.6 million pregnancies. *Psychosom Med* 2011 Apr;73(3):234-241.
- (29) Zhu P, Tao F, Hao J, Sun Y, Jiang X. Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Jul;203(1):34.e1-34.e8.
- (30) Teicher M, Tomoda A, Andersen S. Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: are results from human and animal studies comparable? *Ann N Y Acad Sci* 2006 Jul;1071:313-323.
- (31) Andersen S, Teicher M. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neuroscience* 2008;31(4):183-191.
- (32) Huizink A, Mulder E, Buitelaar J. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull* 2004;130(1):115-142.
- (33) Waddell J, Bangasser D, Shors T. The basolateral nucleus of the amygdala is necessary to induce the opposing effects of stressful experience on learning in males and females. *J Neurosci* 2008 May 14;28(20):5290-5294.
- (34) Yang R, Mozhui K, Karlsson R, Cameron H, Williams R, Holmes A. Variation in mouse basolateral amygdala volume is associated with differences in stress reactivity and fear learning. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(11):2595-2604.
- (35) Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous D. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(20):11032-11037.
- (36) Coe C, Lulbach G, Schneider M. Prenatal disturbance alters the size of the corpus callosum in young monkeys. *Dev Psychobiol* 2002;41(2):178-185.
- (37) Weinberg J, Levine S. Early handling influences on behavioral and physiological responses during active avoidance. *Dev Psychobiol* 1977;10(2):161-169.
- (38) Wiener S, Levine S. Perinatal malnutrition and early handling: interactive effects on the development of the pituitary-adrenal system. *Dev Psychobiol* 1978;11(4):335-52.
- (39) Dettling A, Feldon J, Pryce C. Repeated parental deprivation in the infant common marmoset (*Callithrix jacchus*, primates) and analysis of its effects on early development. *Biol Psychiatry* 2002 Dec 1;52(11):1037-1046.
- (40) Kanitz E, Tuchscherer M, Puppe B, Tuchscherer A, Stabenow B. Consequences of repeated early isolation in domestic piglets (*Sus scrofa*) on their behavioural, neuroendocrine, and immunological responses. *Brain Behav Immun* 2004 Jan;18(1):35-45.
- (41) Victoria N, Karom M, Eichenbaum H, Murphy A. Neonatal injury rapidly alters markers of pain and stress in rat pups. *Dev Neurobiol* 2014 Jan;74(1):42-51.
- (42) Wiener S, Levine S. Influence of perinatal malnutrition and early handling on the pituitary-adrenal response to noxious stimuli in adult rats. *Physiol Behav* 1983;31(3):285-291.
- (43) Workel J, Oitzl M, Fluttert M, Lesscher H, Karssen A, de Kloet E. Differential and age-dependent effects of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of brown norway rats from youth to senescence. *J Neuroendocrinol* 2001;13(7):569-80.

- (44) Lehmann J, Russig H, Feldon J, Pryce C. Effect of a single maternal separation at different pup ages on the corticosterone stress response in adult and aged rats. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 2002;73(1):141-5.
- (45) Plotsky P, Meaney M. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Mol Brain Res* 1993;18(3):195-200.
- (46) Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277(5332):1659-62.
- (47) Brunson K, Kramár E, Lin B, Chen Y, Colgin L, Yanagihara T, et al. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(41):9328-9338.
- (48) Bredy T, Grant R, Champagne D, Meaney M. Maternal care influences neuronal survival in the hippocampus of the rat. *Eur J Neurosci* 2003;18(10):2903-9.
- (49) Aisa B, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramírez M. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(3):256-66.
- (50) Macrí S, Mason G, Würbel H. Dissociation in the effects of neonatal maternal separations on maternal care and the offspring's HPA and fear responses in rats. *Eur J Neurosci* 2004;20(4):1017-24.
- (51) Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(9):5335-40.
- (52) Caldji C, Francis D, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ. The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(3):219-29.
- (53) Weaver I, Meaney M, Szyf M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(9):3480-5.
- (54) Oomen C, Soeters H, Audureau N, Vermunt L, van Hasselt F, Manders E, et al. Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. *The Journal of Neuroscience* 2010;30(19):6635-45.
- (55) Cohen M, Jing M, Yang D, Tottenham R, Lee N, Casey F. Early-life stress has persistent effects on amygdala function and development in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(45):18274-18278.
- (56) Howell B, McCormack K, Grand A, Sawyer N, Zhang X, Maestriperi D, et al. Brain white matter microstructure alterations in adolescent rhesus monkeys exposed to early life stress: associations with high cortisol during infancy. *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 2013;3(1):21.
- (57) Sandman C, Davis E, Buss C, Glynn L. Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus. *Neuroendocrinology* 2012;95(1):7-21.

- (58) Buitelaar J, Huizink A, Mulder E, de Medina P, Visser G. Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiol Aging* 2003;24 Suppl 1:S53-60.
- (59) Davis E, Glynn L, Schetter C, Hobel C, Chiczo-Demet A, Sandman C. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(6):737-746.
- (60) Van den Bergh B, Mennes M, Oosterlaan J, Stevens V, Stiers P, Marcoen A, et al. High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2005;29(2):259-269.
- (61) Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus K, Perrin M, Fennig S, Nahon D, et al. Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry* 2008;8:71-71.
- (62) van Os J, Selten J. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *British Journal of Psychiatry* 1998;172:324-326.
- (63) Mathilda Chiu Y, Coull B, Cohen S, Wooley A, Wright R. Prenatal and postnatal maternal stress and wheeze in urban children: effect of maternal sensitization. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;186(2):147-154.
- (64) Lou H, Hansen D, Nordentoft M, Pryds O, Jensen F, Nim J, et al. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(9):826-832.
- (65) Buss C, Davis E, Muftuler L, Head K, Sandman C. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(1):141-153.
- (66) De Bellis M, Casey B, Dahl R, Birmaher B, Williamson D, Thomas K, et al. A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48(1):51-57.
- (67) Rifkin-Graboi A, Bai J, Chen H, Hameed W, Sim L, Tint M, et al. Prenatal maternal depression associates with microstructure of right amygdala in neonates at birth. *Biol Psychiatry* 2013;74(11):837-844.
- (68) Davis E, Sandman C. Prenatal psychobiological predictors of anxiety risk in preadolescent children. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(8):1224-1233.
- (69) Buss C, Davis E, Shahbaba B, Pruessner J, Head K, Sandman C. Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(20):E1312-E1319.
- (70) Lupien S, Parent S, Evans A, Tremblay R, Zelazo P, Corbo V, et al. Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(34):14324-14329.
- (71) Sarkar S, Craig M, Dell'Acqua F, O'Connor T, Catani M, Deeley Q, et al. Prenatal stress and limbic-prefrontal white matter microstructure in children aged 6-9 years: a preliminary diffusion tensor imaging study. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2014;15(4):346-352.

- (72) Passamonti L, Fairchild G, Fornito A, Goodyer I, Nimmo-Smith I, Hagan C, et al. Abnormal anatomical connectivity between the amygdala and orbitofrontal cortex in conduct disorder. *PLoS ONE* 2012;7(11):e48789-e48789.
- (73) Harvison K, Molfese D, Woodruff-Borden J, Weigel R. Neonatal auditory evoked responses are related to perinatal maternal anxiety. *Brain Cogn* 2009;71(3):369-374.
- (74) van Harmelen A, van Tol M, van der Wee N, Veltman D, Aleman A, Spinhoven P, et al. Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biol Psychiatry* 2010 Nov 1;68(9):832-838.
- (75) van Harmelen A, van Tol M, Demenescu L, van der Wee N, Veltman D, Aleman A, et al. Enhanced amygdala reactivity to emotional faces in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013 Apr;8(4):362-369.
- (76) Hackman D, Farah M, Meaney M. Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research. *Nature reviews.Neuroscience* 2010;11(9):651-9.
- (77) Cohen R, Grieve S, Hoth K, Paul R, Sweet L, Tate D, et al. Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol Psychiatry* 2006;59(10):975-982.
- (78) Korgaonkar M, Antees C, Williams L, Gatt J, Bryant R, Cohen R, et al. Early exposure to traumatic stressors impairs emotional brain circuitry. *PLoS ONE* 2013;8(9):e75524-e75524.
- (79) De Bellis M, Keshavan M, Shifflett H, Iyengar S, Beers S, Hall J, et al. Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry* 2002;52(11):1066-1078.
- (80) Ito Y, Teicher M, Glod C, Ackerman E. Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: a quantitative EEG study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(3):298-307.
- (81) Luby J, Belden A, Botteron K, Marrus N, Harms M, Babb C, et al. The effects of poverty on childhood brain development: the mediating effect of caregiving and stressful life events. *JAMA Pediatrics* 2013;167(12):1135-1142.
- (82) Qiu A, Rifkin-Graboi A, Chen H, Chong Y, Kwek K, Gluckman P, et al. Maternal anxiety and infants' hippocampal development: timing matters. *Translational Psychiatry* 2013;3:e306-e306.
- (83) Rao H, Betancourt L, Giannetta J, Brodsky N, Korczykowski M, Avants B, et al. Early parental care is important for hippocampal maturation: evidence from brain morphology in humans. *Neuroimage* 2010;49(1):1144-1150.
- (84) Whittle S, Yap M, H Sheeber L, Dudgeon P, Yücel M, Pantelis C, et al. Hippocampal volume and sensitivity to maternal aggressive behavior: a prospective study of adolescent depressive symptoms. *Dev Psychopathol* 2011;23(1):115-129.
- (85) Herringa R, Birn R, Ruttle P, Burghy C, Stodola D, Davidson R, et al. Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(47):19119-19124.
- (86) Jackowski AP, Douglas-Palumberi H, Jackowski M, Win L, Schultz RT, Staib LW, et al. Corpus callosum in maltreated children with posttraumatic stress disorder: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 2008 Apr 15;162(3):256-261.

- (87) Villarreal G, Hamilton DA, Graham DP, Driscoll I, Qualls C, Petropoulos H, et al. Reduced area of the corpus callosum in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 2004 Sep 15;131(3):227-235.
- (88) Teicher M, Dumont N, Ito Y, Vaituzis C, Giedd J, Andersen S. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry* 2004;56(2):80-85.
- (89) Kitayama N, Brummer M, Hertz L, Quinn S, Kim Y, Bremner JD. Morphologic alterations in the corpus callosum in abuse-related posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *J Nerv Ment Dis* 2007;195(12):1027-1029.
- (90) Schiffer F, Teicher M, Papanicolaou A. Evoked potential evidence for right brain activity during the recall of traumatic memories. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7(2):169-175.
- (91) Als H, Duffy F, McAnulty G, Rivkin M, Vajapeyam S, Mulkern R, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004;113(4):846-857.
- (92) Gao W, Alcauter S, Elton A, Hernandez Castillo C, Smith J, Ramirez J, et al. Functional Network Development During the First Year: Relative Sequence and Socioeconomic Correlations. *Cerebral Cortex* 2014.
- (93) Barnea G, N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, et al. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 2004;55(3):323-326.
- (94) Buss C. Memory Symposium; The XXIII Symposium of Signe and Ane Gyllenberg Foundation, 25.-27.09.2014.
- (95) Hermoye L, Saint-Martin C, Cosnard G, Lee S, Kim J, Nassogne M, et al. Pediatric diffusion tensor imaging: normal database and observation of the white matter maturation in early childhood. *Neuroimage* 2006;29(2):493-504.
- (96) Neil J, Miller J, Mukherjee P, Hüppi P. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7-8):543-552.
- (97) Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 2008;40(3):1044-1055.
- (98) Gareau P, Rutt B, Karlik S, Mitchell J. Magnetization transfer and multicomponent T2 relaxation measurements with histopathologic correlation in an experimental model of MS. *J Magn Reson Imaging* 2000 Jun;11(6):586-595.
- (99) Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002 Nov-Dec;15(7-8):435-455.
- (100) Madler B, Drabycz S, Kolind S, Whittall K, MacKay A. Is diffusion anisotropy an accurate monitor of myelination? Correlation of multicomponent T2 relaxation and diffusion tensor anisotropy in human brain. *Magn Reson Imaging* 2008 Sep;26(7):874-888.
- (101) Knickmeyer R, Gouttard S, Kang C, Evans D, Wilber K, Smith J, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *The Journal of Neuroscience* 2008;28(47):12176-12182.

- (102) Gilmore J. Longitudinal development of cortical and subcortical gray matter from birth to 2 years. *Cerebral Cortex* 2012;22(11):2478.
- (103) Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, Noguchi K, Gur R, Bilker W, et al. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cerebral Cortex* 2001;11(4):335-342.
- (104) Qiu A, Fortier M, Bai J, Zhang X, Chong Y, Kwek K, et al. Morphology and microstructure of subcortical structures at birth: a large-scale Asian neonatal neuroimaging study. *Neuroimage* 2013;65:315-323.
- (105) Lowekamp B, Chen D, Ibáñez L, Blezek D. The Design of SimpleITK. *Frontiers in Neuroinformatics* 2013;7:45-45.
- (106) Smith S, Jenkinson M, Woolrich M, Beckmann C, Behrens T, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-S219.
- (107) Fritzsche K, Neher P, Reicht I, van Bruggen T, Goch C, Reisert M, et al. MITK diffusion imaging. *Methods Inf Med* 2012;51(5):441-448.
- (108) Fischl B, Salat D, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33(3):341-355.
- (109) Dai Y, Shi F, Wang L, Wu G, Shen D. iBEAT: A toolbox for infant brain magnetic resonance image processing. *Neuroinformatics* 2013;11(2):211-225.
- (110) Deoni S, Mercure E, Blasi A, Gasston D, Thomson A, Johnson M, et al. Mapping infant brain myelination with magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience* 2011;31(2):784-791.
- (111) Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* 2008;34(1):51-61.
- (112) Gotman J, Kobayashi E, Bagshaw A, Bénar C, Dubeau F. Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006;23(6):906-920.
- (113) Hoshi Y, Oda I, Wada Y, Ito Y, Yutaka Yamashita M, Oda K, et al. Visuospatial imagery is a fruitful strategy for the digit span backward task: a study with near-infrared optical tomography. *Cognitive brain research* 2000;9(3):339-342.
- (114) Davies R. Incest: some neuropsychiatric findings. *Int J Psychiatry Med* 1978 - 1979;9(2):117-121.
- (115) Clarke J, Stein M, Sobota M, Marisi M, Hanna L. Victims as victimizers: physical aggression by persons with a history of childhood abuse. *Arch Intern Med* 1999 Sep 13;159(16):1920-1924.
- (116) Jaffee S, Bowes L, Ouellet-Morin I, Fisher H, Moffitt T, Merrick M, et al. Safe, stable, nurturing relationships break the intergenerational cycle of abuse: a prospective nationally representative cohort of children in the United Kingdom. *J Adolesc Health* 2013 Oct;53(4):S4-10.