

Satu Lehtola, Jetro J. Tuulari, Linnea Karlsson, Riitta Parkkola, Hasse Karlsson, Noora M. Scheinin

Miten varhainen stressi vaikuttaa aivojen kehitykseen?

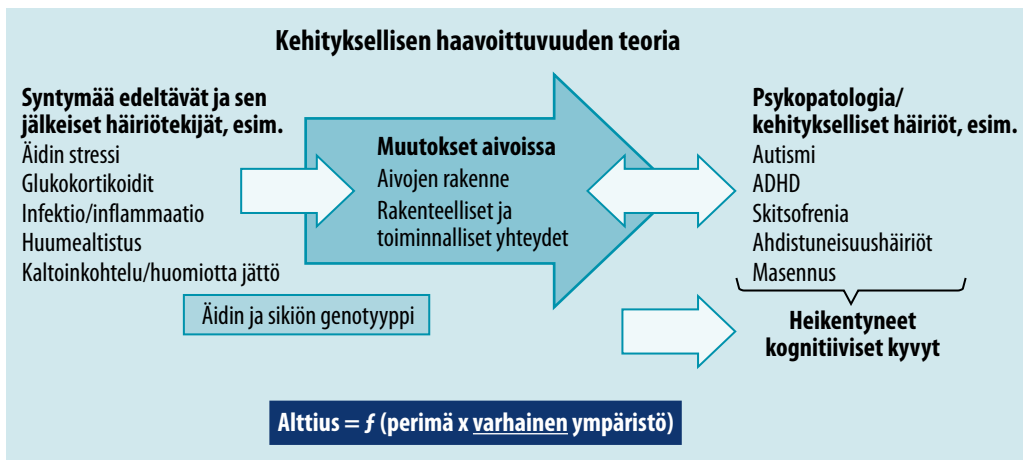
Eläin- ja ihmistutkimuksissa on saatu osin yhteneväisiä tuloksia syntymänjälkeisen ja nyttemmin myös jo syntymää edeltävän stressin vaikutuksista aivojen kehitykseen. Varhaisella stressillä näyttäisi olevan yhteys muutoksiin tietyissä aivorakenteissa, kuten manteliumakkeessa, hippokampuksessa ja aivokuorella sekä valkeassa aineessa tunnesäätelyn kannalta tärkeiden ratojen rakenteissa. Lisäksi on osoitettu varhaiselle stressille altistuneiden yksilöiden taipumus suurempiin stressihormoni- eli kortisolipitoisuuksiin ja hormonivasteisiin stressille. Nämä havainnot viittaavat siihen, että varhainen, jo kohtuympäristössä koettu stressi voi ohjelmoida keskushermoston alttiimmaksi myöhemmin ilmeneville stressin- ja tunteiden säätelyjärjestelmien häiriöille. Tämän tiedon valossa raskausajan stressiin ja sen seurauksien ehkäisyyn ja hoitoon tulisi panostaa aiempaa enemmän.

Elimistön tasapainoa järkyttävät jatkuvasti erilaiset fyysiset ja psyykkiset stressitekijät, joiden säätelyä ja tasapainon ylläpitämiseksi elimistössä syntyy erilaisia stressivasteita. Varhaisella stressillä käsitetään tässä artikkelissa kaikki ne stressitekijät, joille yksilö altistuu kohdusta varhaislapsuuteen, kuten äidin raskaudenaikaiset stressitilat, kaltoinkohtelu tai koko yhteiskuntaa koskevat katastrofitilanteet. Varhaisella stressillä voi olla laajoja ja pysyviä vaikutuksia paitsi käyttäytymiseen ja tunne-elämään, myös muuhun terveyteen (1,2,3).

Varhaisen stressin vaikutusten tutkimus on hiljattain laajentunut jo sikiöaikaan. Äidin raskaudenaikaisen stressin, niin kutsutun prenatalistressin, on todettu liittyvän keskenmenon ja ennenaikaisen synnytyksen sekä rakenteeltaan tai kasvultaan poikkeavan vauvan syntymän riskeihin (4,5). Raskaudenaikaisen stressin vaikutus jälkikasvun myöhempään kehitykseen on ilmennyt mm. lapsen heikentyneenä tunteiden säätelynä, huonompina kognitiivisina kykyinä ja suurempana taipumuksena ahdistuneisuuteen (6). Äidin raskaudenaikai-

nen stressi voi olla myös yksi lapsen temperamentin vaihtelua ja mahdollista keskushermoston kehitysviivettä määrittävistä tekijöistä sekä riskitekijä myöhäisemmän (neuro)psykiatrisen häiriön kehittymiselle, kuten masennukselle, ADHD-oireille, autismipiirteille ja jopa skitsofrenialle (6,7,8). Raskaudenaikaisen stressin oletetaan lisäävän biologista alttiutta heikentyneiden tai epätarkoituksenmukaisesti toimivien stressinsäätelyjärjestelmien kehittymiselle (9). Poikkeava stressinsäätelyjärjestelmien toiminta taas altistaa yksilön paitsi aivoja myös koko muuta kehoa koskeville sairauksille (3).

Etenkin äidin raskaudenaikaisen stressin vaikutuksista lapsen keskushermoston kehitykselle tiedetään kuitenkin edelleen vähän. Aivojen sikiöaikainen muovautuvuus tekee ne erityisen alttiiksi ympäristön vaikutuksille, ja toisaalta tuo sama muovautuvuus voi avata ikkunan tulevaisuuden hoitomenetelmille (10). Stressin (ja muidenkin ympäristötekijöiden) vaikutuksia sikiöön on kuitenkin vaikeaa tutkia muun muassa monien sekoittavien tekijöiden takia, joita ovat esimerkiksi vanhempien päihitteiden käyttö sekä syntymän jälkeen koettu



KUVA 1. Kehityksellisen haavoittuvuuden teoria (Buss 2014, muokattu tekijän luvalla kongressiesityksen kuvasta).

stressi. Laadukkaissa tutkimuksissa pähteiden ja syntymän jälkeisen stressin mahdolliset vaikutukset pyritään toki kontrolloimaan joko poissulkukriteereillä tai tilastollisesti. Sekoitavien tekijöiden kontrollointi on edelleen vaikeaa, minkä vuoksi tulevissa tutkimuksissa tarvitaan tarkkaa suunnittelua. Mahdollisten ohjelmoivien mekanismien ymmärtämiseksi ja erottamiseksi sekoittavista tekijöistä, aivoja pitäisi myös päästä tutkimaan mahdollisimman pian stressialtistuksen jälkeen. Tutkimus tällä aihealueella on nyt edistymässä merkittävästi tutkimustekniikoiden kehittyessä. Varhaisen stressin yhteyksistä kehittyviin aivoihin saadaan enemmän tietoa muun muassa rakenteellisella ja toiminnallisella magneettikuvantamisella sekä diffuusiotensorikuvantamisella.

Stressin aivomekanismeista

Käsityksemme lasten hermostollisen kehityksen häiriöiden ja psykopatologisen alttiuden etiologiasta ovat muuttumassa. Nyt aletaan enemmän ymmärtää, että varhainen – jopa jo raskaudenaikainen – kasvu-ympäristö toimii vuorovaikutuksessa perimän kanssa todennäköisesti epigeneettisen säätelyn kautta ja vaikuttaa olennaisesti lapsen keskushermoston kehitykseen ja myöhempään häiriöalttiuteen muun muassa stressinsäätelyjärjestelmien välityksellä (**KUVA 1**)(11).

Ihmiselimistö ohjelmoituu jo raskausaikana

kohtaamaan tulevan todennäköisen elinympäristönsä; äidin elimistö säätelee sikiön elinjärjestelmiä. Ohjelmoitumista uskotaan tapahtuvan myös stressinsäätelyjärjestelmissä (9). Stressihormoneiksikin kutsutut glukokortikoidit kulkeutuvat veri-aivoesteestä läpi aivoihin, missä glukokortikoidireseptoreita on runsaasti (1). Kortisolia, joka on tärkein endogeeninen glukokortikoidihormoni, pidetään suurina pitoisuuksina hermosoluille haitallisena aineena. Pitkään suurena pysyvä kortisolipitoisuus muun muassa lyhentää hippokampuksen (aivoturson) hermosolujen elinkaarta sekä vähentää niiden tuojahaarakkeiden monimuotoisuutta ja määrää (12). Aivoilla on myös vastavuoroisesti tärkeä osuus hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) säätelyssä. Korkeammista aivoalueista hippokampuksella ja etuotsalohkolla on HPA-akselin toimintaa jarruttava vaikutus, ja mantelitulmakkeella välillisesti kortisolin eritystä lisäävä vaikutus (1).

Aivojen sikiöaikainen kehitys on kiivasta ja siksi häiriöaltista. Äidin verenkierron kortisoli pääsee osittain istukan läpi sikiöön; lisäksi äidin raskaudenaikaisen stressin on todettu heikentävän istukassa kortisolia metaboloivan entsyymin 11β-HSD2:n toimintaa (8). Neuroendokriinisten mekanismien lisäksi, ja niihin todennäköisesti liittyen, myös muun muassa immuunijärjestelmän muutokset on yhdistetty raskaudenaikaisen stressin elimistöä ohjelmoiviin mekanismeihin (6,13).

TAULUKKO. Yhteenveto varhaisen stressin yhteyksistä aivojen kehitykseen eri tutkimuksissa. Numerot viittaavat sähköisen tausta-aineiston viitteisiin.

Tutkimus	Stressin laji	Vaikutukset aivojen eri osien tilavuuksiin			
		Hermosolukerros (harmaa aine)	Syvät hermosolulumakkeet		Hermosolujen aksoneit (valkea aine)
			Mantelitumake	Hippokampus	
Eläin	Raskaudenaikainen (1)	↓	↑	↓	♂: ↓ ♀: ↑
	Raskauden jälkeinen (2)	↓	tilavuusmuutoksia ei ole raportoitu; aktiivisuus stressissä ↑	↓	↓
Ihminen	Raskaudenaikainen (3)	↓	↑	↓	↓
	Raskauden jälkeinen (4)	↓	↑	↓	↓

Eläinkokeiden tuloksia: varhainen stressi ja käyttäytyminen, biokemialliset muutokset ja aivomuutokset

Eläinkokeissa on nähty, että emon raskaudenaikainen stressi voi johtaa samantyyppisiin muutoksiin aivojen eri osissa kuin ihmisillä psykiatrisissa häiriöissä (**TAULUKKO**). Tällä tavalla varhainen stressi voisi lisätä jälkeläisen yleistä psyykkistä sairastumisalttiutta (14). Eläintutkimuksissa syntymänjälkeistä stressiä on useimmiten mallinnettu altistamalla jälkeläisiä ympäristön muutoksille; esimerkiksi ero emosta, kipu tai ruoan puute. Raskaudenaikaisista stressialtisteista tavallisimpia ovat odottaville emoilte aiheutettu stressi, kuten ruoan, unen määrän tai elintilan rajoittaminen (15). Stressialtistus muokkaa poikasten stressivasteita, mikä ilmenee muun muassa suurempina kortisolin peruspitoisuuksina tai voimakkaampina kortisolivasteina stressaavissa tilanteissa (8). Näitä ilmiötä voisi selittää kiihtynyt HPA-akselin toiminta, josta on myös havaittu viitteitä rotilla suurentuneiden lisämunaisten muodossa (16).

Erityisen mielenkiinnon kohteeksi kirjallisuudessa ovat nousseet hippokampuksen rakenteellisen muovautuvuuden väheneminen ja sen myötä tapahtuvat toiminnalliset muutokset kuten oppimisen heikkeneminen sekä basolateraalisen mantelitumakkeen pienen koon yhteys lisääntyneisiin pelkovasteisiin (16,17). Varhaisen

stressin on myös osoitettu vaikuttavan haitallisesti valkean aineen hermoverkostojen kehitykseen fyysisesti kaltoinkohdelluilla apinan poikasilla (18). Raskausaikana ääniärsykkeellä stressattujen apinaemojen poikasilla havaittiin sittemmin magneettikuvauksessa muutoksia aivokurkiaisien koossa, mikä ilmeni uroksilla pienempänä ja naarailla suurempana aivokurkiaisien tilavuutena erityisesti rakenteen etu- ja takaosissa (8). Selvää sukupuolten välistä eroa aivokurkiaisien kokonaiskoossa ei itse asiassa havaittu, mikä vahvistaa sitä näkemystä, että sukupuolieroja näkyy vain tietyillä alueilla ja toisaalta stressin vaikutukset ovat erilaiset sukupuolesta riippuen. Sukupuolierot onkin ehdottomasti huomioitava myös ihmistutkimuksissa.

Stressin aivovaikutusten tutkiminen lapsilla

Stressi ja sen vaikutukset ovat niin monitekiäisiä ja pitkän ajan kuluessa ilmeneviä, että niiden tutkiminen on vaikeaa. Aivojen kemiasia tai hermosolujen ja -verkkojen toiminnasta ei juuri saada suoraa tietoa. Jopa perifeeristen välittäjäainetasojen mittaaminen saattaa olla tutkimusasetelmissa eettisesti ongelmallista mahdollisen kivun vuoksi. Yhdeksi turvalliseksi ja kivuttomaksi keinoksi tarkastella varhaisen stressin mahdollisia vaikutuksia keskushermoston kehitykseen, on noussut magneetti- ja diffuusiotensorikuvantaminen (11).

Ydinasiat

- ▶ Raskauden aikaisen stressin vaikutuksista lapsen aivojen kehitykseen tiedetään edelleen vähän.
- ▶ Varhainen stressi saattaa vaikuttaa useisiin tunnesäätelyn kannalta tärkeisiin aivoalueisiin.
- ▶ Varhaiselle stressille altistuneilla eläimillä on havaittu korkeampia glukokortikoiditasoja ja muuttuneita stressivasteita.

Pienten lasten aivojen magneettikuvantaminen on silti edelleen vaikeaa. Liikkeen aiheuttamilta häiriöiltä on hankala välttää, sillä liikkumattomuus saavutetaan tutkimusasetelmissa usein pelkän luonnollisen unen avulla (19). Analyseissa haasteita asettavat lasten aivojen vaihteleva koko ja kudosten jatkuva kehitykseen liittyvä kypsyminen, mikä usein edellyttää kuvausten suorittamista keskenään saman ikäisille tutkittaville.

Kuvantamistutkimusten tuloksia – varhainen stressi ja kehittyvät ihmisaivot

Tutkituimpia syntymänjälkeisiä stressitekijöitä ovat negatiiviset varhaislapsuuden kokemukset kuten kaltoinhohtelu, huomion tai hoivan puute, menetykset, erokokemukset sekä perheen vaikea ilmapiiri (1). Tutkituimpia raskaudenaikaisia stressitekijöitä ovat äidin masennus ja ahdistuneisuus (20). Kortisolia pidetään yhtenä sekä raskaudenaikaisen että syntymänjälkeisen stressin keskeisistä välittäjistä (6,10). Tämän puolesta puhuvat myös tutkimustulokset raskaudenaikaisen synteettisten glukokortikoidien käytön negatiivisista vaikutuksista lasten neurologiseen kehitykseen (21,22).

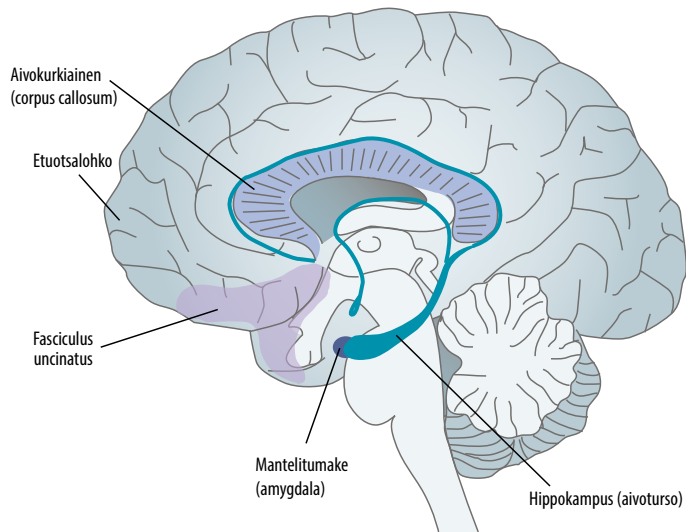
Syntymän jälkeiseen varhaislapsuuden stressiin liittyviä aivomuutoksia ihmistutkimuksissa on kuvattu laajasti eri puolilla aivokuorta ja syvissä aivotumakkeissa, hippokampuksessa, mantelitimakkeessa, sekä aivokurkiaisessa ja muissa valkean aineen radoissa (**TAULUKKO**)

(23,24,25,26,27,28). Löydöksillä on todennäköisesti myös käytännön merkitystä, sillä nämä rakenteelliset muutokset ovat yhteydessä suurentuneeseen psykiatrisen sairastavuuden riskiin (29). Lapsuudessa stressille tai traumaattisille kokemuksille altistuneilla on kuvattu nuoruus- tai aikuisiässä muun muassa pienempiä harmaan aineen tilavuuksia tunteiden säätelyyn osallistuvilla aivoalueilla, kuten etummaisessa pihtipoimussa ja etuaivokuorella (23,24,30) (**KUVA 2**).

Mantelitimake eli amygdala on läheisesti yhteydessä stressivasteisiin ja herkkyyteen sairastua mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöihin (31). Mantelitimake on suurentunut niillä lapsilla ja nuorilla, joiden äideillä on ollut masennusoireita lapsen syntymästä lähtien (25,31). Oikean mantelitimakkeen suurempi koko on yhdistetty ennen teini-ikää tapahtuneisiin negatiivisiin kokemuksiin pienessä 51 tutkittavan aineistossa (26). Ristiriitaisesti 6–87-vuotiailla tehdyssä isommassa tutkimuksessa varhainen vaikea stressi oli yhteydessä pienempiin mantelitimakkeisiin (24). Näille ja monille muille takautuville tutkimuksille yhteisenä rajoitteena on se, että stressitekijän luonnetta tai altistusajankohtaa ei ollut huomioitu. Stressitekijöillä on kuitenkin eri kehitysvaiheissa todennäköisesti aivan omanlaisensa vaikutukset aivojen ohjelmoitumiseen (32).

Varhaiskokemusten vaikutuksista hippokampukseen on myös tehty osittain ristiriitaisia havaintoja. Lapsuusiän kaltoinhohtelun on osoitettu olevan yhteydessä sekä rakenteellisiin että toiminnallisiin muutoksiin hippokampuksessa. Myös lyhyen muistin heikkeneminen aikuisena on yhdistetty varhaiseen stressiin (33). Varhainen stressi on ihmisillä yhteydessä jälkikasvun HPA-akselin toimintaan ja sellaisiin hippokampuksen muutoksiin, joiden ajatellaan aiheutuvan geenien säätelyalueiden epigeneettisistä muutoksista (34).

Äidin raskaudenaikainen stressi näyttäisi myös vaikuttavan lapsen aivojen rakenteeseen (6,35). Tämä on näkynyt tutkimuksissa kärkeimmillaan raskaudenaikaisesta stressistä kärsineiden äitien lasten pienempänä pään ympärysmittana (36) ja vähäisempänä harmaan aineen määränä muun muassa useilla aivokuo-



KUVA 2. Stressin kannalta tärkeitä aivorakenteita, niin sanottu limbinen järjestelmä.

ren alueilla, ohimolohkossa ja pikkuaivoissa. Muutokset olivat yhteydessä raskausviikolla 19 koettuun stressiin ja olivat havaittavissa vielä lapsen ollessa 6–9 vuoden ikäinen (6,37). Eräässä tutkimuksessa yhdessä aikapisteessä (26. raskausviikolla) mitattu äidin raskaudenaikainen stressi näkyi lapsessa heikommin kehittyneinä hermoyhteyksinä mantelitumakkeessa, mutta sen koossa ei havaittu muutosta (38). Äidin raskausajan suuret kortisolipitoisuudet on myös yhdistetty lapsen myöhempään ahdistuneisuuteen, oikeanpuoleisen mantelitumakkeen suurempaan kokoon ja tunne-elämän ja mielialan säätelyhäiriöiden lisääntymiseen tytöillä (10).

Raskaudenaikainen stressi näyttäisi kokonaisuudessaan hidastavan vasemmanpuoleisen hippokampuksen kasvua, mutta syntymänjälkeisen stressin vaikutus siihen näyttäisi puoli-riippuvaiselta. Eräässä tutkimuksessa äidin raskaudenaikaisella ahdistuneisuudella ei ollut merkittävää vaikutusta lapsen vasemman hippokampuksen kokoon, mutta syntymänjälkeinen äidin ahdistus näytti pienentävän sen kokoa lapsella. Samassa tutkimuksessa oikean hippokampuksen kasvu puolestaan heikkeni raskaudenaikaisen mutta voimistui äidin syntymänjälkeiseen ahdistuneisuuteen liittyen (27). Mielenkiintoista on, että niille yksilöille, joilla hippokampukset ovat suuremmat, ja jotka kas-

vavat epäedullisessa kasvuympäristössä, kehittyvät helpommin masennusoireita myöhemmin (39,40,41). Suuremmat hippokampukset vaikuttaisivat siis olevan yhteydessä herkkyyteen ympäristön vaikutuksille sekä hyvässä että pahassa (42).

Yhteenvedona voidaan todeta, että eläin- ja ihmistutkimuksissa on saatu osin yhteneväisiä tuloksia sekä raskaudenaikaisen että varhaislapsuuteen ajoittuvan stressin vaikutuksista aivoihin (**TAULUKKO**). Tähän mennessä tehtyjen aivotutkimusten tulosten ristiriitaisuudesta ja etenkin ihmistutkimuksissa käytetyistä pienistä aineistoista huolimatta esille nousee melko johdonmukaisesti varhaisen stressin yhteys suurempaan mantelitumakkeen kokoon, erityisesti oikealla puolella, sekä hippokampusten pienempiin tilavuuksiin. Nämä muutokset ovat kliinisesti loogisia, sillä varhainen stressi on liitetty suurentuneeseen mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöiden riskiin sekä heikompiin kognitiivisiin kykyihin, joihin edellä mainitut aivoalueet ja niiden väliset rakenteelliset ja toiminnalliset yhteydet keskeisesti liittyvät (6).

Pohdinta

Tähänastisten tulosten ristiriitaisuutta saattavat selittää aivojen ja niiden eri osien kehityksen kannalta tärkeät, mutta keskenään erilaiset

herkkyyskaudet, jotka ovat vielä suurelta osin tuntemattomia (1,43). Perinnölliset tekijät taas selittänevät osaltaan eri yksilöiden välisiä – todennäköisesti suuria – eroja herkkyudessa stressin vaikutuksille (1,3). Yksittäisiä aivokenteitä tärkeämpiä ovat todennäköisesti niiden väliset yhteydet koko aivojen tasolla. Tutkimus onkin suuntautumassa tarkastelemaan aivoja erilaisten hermoverkostojen näkökulmasta.

Eläintutkimuksista on toki todettava, että niissä aiheutettu stressi on ollut usein varsin voimakas, ja siten suorien vertailujen tekeminen ihmisiin tulee olla maltillista. Raskaudenaikaisen stressin määritelmä on ihmisillä tehdyissä havainnoivissa tutkimuksissa myös vaihdellut suuresti: joskus altisteina ovat olleet äidin masennusoireet, välillä ahdistuneisuus, toisinaan kuormittavat elämäntapahtumat. Stressin määritelmän kirjavuuden lisäksi kyselylomakkeisiin pohjautuva takautuva tutkimus sisältää aina vääristymän riskin (niin sanottu recall bias). Kyselylomakkeilla ei myöskään saada tietoa kunkin yksilön biologisesta stressiherkkydestä, joten objektiivisempia mittareita tarvitaan (10). On edelleen epäselvää, mitkä ovat stressin ja perimän eri osuudet edellä kuvatuissa varhaiseen stressiin liitetyissä havainnoissa. Ei myöskään tiedetä tarkasti, minkälainen yhteys havaituilla lapsen aivojen rakenteen muutoksilla on käytännössä ja pitkällä tähtäimellä, esimerkiksi kognitiivisen suorituskyvyn ja käyttäytymisen tasolla. Siksi eri kuvantamismenetelmillä hankittua tietoa onkin tärkeää yhdistää laajasti muuhun tietoon, joita ovat muun muassa (epi)geneettinen tieto ja kansallisten rekisterien ja biopankkien tarjoama informaatio, ja klinisiä ilmiöitä tulisi tarkastella pitkin seuranta-ajoin etenevissä tutkimusasetelmissä. Näin menetelläänkin käynnissä olevassa laajas-

sa FinnBrain-tutkimushankkeessa (www.finn-brain.fi).

Lopuksi

Tieto stressin mahdollisista vaikutuksista aivojen herkissä kehitysvaiheissa on tärkeää, kun pyritään ymmärtämään vaikutusten ilmenemistä myöhemmässä iässä ja etsittäessä keinoja patologisten kehityssuuntien ehkäisemiselle. Raskausajan ohella lapsen ensimmäiset elinvuodet voisivat olla aivojen muovautumispotentialin kannalta tärkeä intervention ajankohta. ■

* * *

Kiitämme professori Claudia Bussia kuvamateriaalista.

SATU LEHTOLA, LL, väitöskirjatutkija

FinnBrain -syntymäkohorttitutkimus, Turku Brain and Mind Center, kliininen laitos, Turun yliopisto

JETRO J. TUULARI, LT, tutkijalääkäri

FinnBrain-syntymäkohorttitutkimus, Turku Brain and Mind Center, kliininen laitos, Turun yliopisto ja Turun PET-keskus, Turun yliopisto ja Tyks

LINNEA KARLSSON dosentti, apulaisylilääkäri, kliininen opettaja

FinnBrain-syntymäkohorttitutkimus, Turku Brain and Mind Center, kliininen laitos, Turun yliopisto ja lastenpsykiatrian klinikka, Turun yliopisto ja Tyks

RIITTA PARKKOLA, radiologian professori, neuroradiologian erikoislääkäri

Turun PET-keskus, Turun yliopisto ja Tyks ja radiologian klinikka, Turun yliopisto ja Tyks

HASSE KARLSSON, LT, FM, integratiivisen neurotieteen ja psykiatrian professori

FinnBrain-syntymäkohorttitutkimus, Turku Brain and Mind Center, kliininen laitos, Turun yliopisto ja psykiatrian klinikka, Turun yliopisto ja Tyks

NOORA M. SCHEININ, LT, erikoistutkija, erikoistuva lääkäri

FinnBrain-syntymäkohorttitutkimus, Turku Brain and Mind Center, kliininen laitos, Turun yliopisto ja Turun PET-keskus, Turun yliopisto ja Tyks ja psykiatrian klinikka, Turun yliopisto ja Tyks

SUMMARY

How does early stress affect brain development?

Early stress would seem to be associated with alterations in certain structures of the brain, such as the amygdala and hippocampus, cerebral cortex and white matter, in structures of pathways essential to emotional control. Furthermore, a tendency to have higher levels of stress hormone, i.e. cortisol, as well as hormonal responses to stress has been shown in individuals exposed to early stress. Early stress, already experienced in utero, may in fact program the central nervous system to become more susceptible to later-onset disturbances of regulation of stress and emotions. Prevention and treatment of stress during pregnancy and its consequences would thus require more investments than at present.

KIRJALLISUUTTA

1. Karlsson L, Melartint T, Karlsson H. Lap-suuden stressi uhkaa aikuisiän terveyttä. *Suom Lääkäril* 2007;62:3293–9.
2. Szyf M. Nongenetic inheritance and trans-generational epigenetics. *Trends Mol Med* 2015;21:134–44.
3. Eriksson M, Räikkönen K, Eriksson JG. Early life stress and later health outcomes – findings from the Helsinki Birth Cohort Study. *Am J Hum Biol* 2014;26:111–6.
4. Class QA, Lichtenstein P, Långström 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;73:234–41.
5. Mulder EJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BR, Buitelaar JK, Visser GH. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002;70:3–14.
6. Sandman CA, Davis EP, Buss C, Glynn LM. Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus. *Neuroendocrinology* 2012;95:7–21.
7. Buss C, Entringer S, Wadhwa PD. Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. *Sci Signal* 2012;5:pt7.
8. Charil A, Laplante DP, Vaillancourt C, King S. Prenatal stress and brain development. *Brain Res Rev* 2010;65:56–79.
9. Glover V, O’Connor TG, O’Donnell K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:17–22.
10. Buss C, Davis EP, Shahbaba B, Pruessner JC, Head K, Sandman CA. 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:E1312–9.
11. Kettunen K, Lindberg N, Castaneda A, Tuulio-Henriksson A, Autti T. Aivojen kehityksen sukupuolet – korrelaatio psykiatristen häiriöiden kirjoon. *Duodecim* 2009;125:1185–93.
12. Korkeila J. Stressi, tunteiden säätely ja immuniteetti. *Duodecim* 2008;124:683–92.
13. Dunkel Schetter C. Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. *Annu Rev Psychol* 2011;62:531–58.
14. Huizink AC, Mulder EJ, Buitelaar JK. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull* 2004;130:115–42.
15. Bock J, Wainstock T, Braun K, Segal M. Stress in utero: prenatal programming of brain plasticity and cognition. *Biol Psychiatry* 2015;78:315–26.
16. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11032–7.
17. Yang RJ, Mozhui K, Karlsson RM, Cameron HA, Williams RW, Holmes A. Variation in mouse basolateral amygdala volume is associated with differences in stress reactivity and fear learning. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2595–604.
18. Howell BR, McCormack KM, Grand AP, ym. Brain white matter microstructure alterations in adolescent rhesus monkeys exposed to early life stress: associations with high cortisol during infancy. *Biol Mood Anxiety Disord* 2013;3:21.
19. Sury MR, Harker H, Begent J, Chong WK. The management of infants and children for painless imaging. *Clin Radiol* 2005;60:731–41.
20. Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:141–8.
21. Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry* 2013;74:647–55.
22. Khalife N, Glover V, Taanila A, Ebeling H, Järvelin MR, Rodriguez A. Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents. *PLoS One* 2013;8:e81394.
23. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, ym. Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry* 2002;52:1066–78.
24. Korgaonkar MS, Antees C, Williams LM, ym. Early exposure to traumatic stressors impairs emotional brain circuitry. *PLoS One* 2013;8:e75524.
25. Lupien SJ, Parent S, Evans AC, ym. 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;108:14324–9.
26. Pechtel P, Lyons-Ruth K, Andersen CM, Teicher MH. Sensitive periods of amygdala development: the role of maltreatment in preadolescence. *Neuroimage* 2014;97:236–44.
27. Qiu A, Rifkin-Graboi A, Chen H, ym. Maternal anxiety and infants’ hippocampal development: timing matters. *Transl Psychiatry* 2013;3:e306.
28. van Harmelen AL, van Tol MJ, van der Wee NJ, ym. Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biol Psychiatry* 2010;68:832–8.
29. Teicher MH, Tomoda A, Andersen SL. Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: are results from human and animal studies comparable? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:313–23.
30. Cohen RA, Grieve S, Hoth KF, ym. Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol Psychiatry* 2006;59:975–82.
31. De Bellis MD, Casey BJ, Dahl RE, ym. A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:51–7.
32. Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214:55–70.
33. Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 1999;45:797–805.
34. Labonté B, Suderman M, Maussion G, ym. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:722–31.
35. Sarkar S, Craig MC, Dell’Acqua F, ym. Prenatal stress and limbic-prefrontal white matter microstructure in children aged 6–9 years: a preliminary diffusion tensor imaging study. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:346–52.
36. Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, ym. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:826–32.
37. Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, Sandman CA. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6–9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:141–53.
38. Rifkin-Graboi A, Bai J, Chen H, ym. Prenatal maternal depression associates with microstructure of right amygdala in neonates at birth. *Biol Psychiatry* 2013;74:837–44.
39. Luby J, Belden A, Botteron K, ym. The effects of poverty on childhood brain development: the mediating effect of caregiving and stressful life events. *JAMA Pediatr* 2013;167:1135–42.
40. Rao H, Betancourt L, Giannetta JM, ym. Early parental care is important for hippocampal maturation: evidence from brain morphology in humans. *Neuroimage* 2010;49:1144–50.
41. Whittle S, Yap MB, Sheeber L, ym. Hippocampal volume and sensitivity to maternal aggressive behavior: a prospective study of adolescent depressive symptoms. *Dev Psychopathol* 2011;23:115–29.
42. Belsky J, de Haan M. Annual research review: Parenting and children’s brain development: the end of the beginning. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:409–28.
43. Wachs TD, Georgieff M, Cusick S, McEwen BS. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience, and psychological research. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1308:89–106.

INTERNETAINESTONA aihepiireittäin koottuja viitteitä.

SIDONNAISUUTET

Satu Lehtola, Jetro Tuulari ja Riitta Parkkola:

Ei sidonnaisuuksia

Linnea Karlsson: Apuraha (VSSHP EVO-rahoitus, Suomen Kulttuurirahasto, Yrjö Jahnssoinin säätiö, Gyllenbergin säätiö, Brain and Behavior Foundation), asiantuntijapalkkio (Pelastakaa lapset ry), johtokunnan tms jäsenyys (Mannerheimin lastensuojeluliitto), työsuhde (VSSHP, TY, Lastenpsykiatria), luentopalkkio (useita julkisen sektorin tahoja)

Hasse Karlsson: Apuraha (Jalmari ja Rauha Ahokkaan säätiö, Jane ja Aatos Erkon säätiö, Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö, Suomen Akatemia, Valtion tutkimusrahoitus (ERVA), Ålands lagting), luentopalkkio (Ensi-koti ry, Kaarinan kaupunki, Professio, Suomen Psykiatriyhdistys ry)

Noora Scheinin: Apuraha (VSSHP EVO-rahoitus, Suomen Kulttuurirahaston Varsinais-Suomen rahasto, Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö)