

Hasse Karlsson, Minna Lukkarinen, Laura Korhonen, Linnea Karlsson, Jetro Tuulari ja Eeva-Leena Kataja

Stressin vaikutus aivoihin ja sairastuvuuteen eri ikäkausina

Stressitekijät horjuttavat biologista homeostaasia ainakin lyhytkestoisesti, ja vaikutukset ulottuvat koko kehoon, myös aivoihin. Krooninen tai liian voimakas stressi saattaa johtaa kehon adaptiivisten toimintojen häiriintymiseen ja sitä kautta altistaa sairauksille. Kuvaamme, mitä tiedetään stressin vaikutuksista aivoihin eri ikäkausina ja minkälaisia yhteyksiä stressillä on eri sairauksiin. Stressin aivo- ja terveysvaikutuksia on tutkittu raskausajasta alkaen, ja erityisesti glukokortikoidi- ja immuunijärjestelmien kautta välittyviä mekanismeja on tunnistettu. Tietyt aivojen kehitykseen liittyvät ohjelmoivat ja myöhemmät kumuloituvat stressialtisteet voivat vaarantaa sekä psyykkistä että somaattista terveyttä.

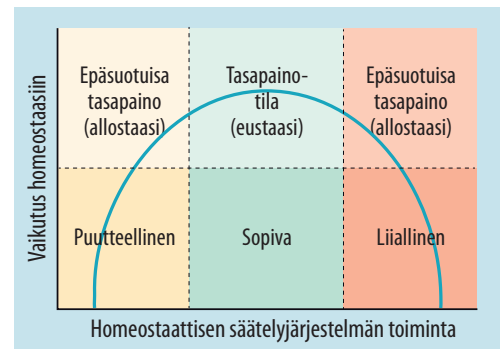
Kaikki elävät organismit pyrkivät dynaamiseen biologiseen tasapainotilaan, homeostaasiin. Tätä tilaa uhkaavat jatkuvasti ulkoiset ja sisäiset häiriötekijät eli stressorit (1). Stressiä on siis kaikki, mikä horjuttaa homeostaasia. Stressin maalielimenä aivot säätelevät sitä koko elimistön taholla mutta voivat myös olla sen haitallisten vaikutusten kohde-elimena. Akuutti stressireaktio on adaptiivinen, ja sen vaikutukset välittyvät neuraalisia, kardiovaskulaarisia, autonomisia, immunologisia ja metabolisia reittejä pitkin (2). Stressin vaikutukset elimistön tasapainotilaan noudattavat tyypillisesti käänteistä U:n muotoista käyrää (KUVA 1). Pitkäkestoinen tai liiallinen, mutta myös liian vähäinen stressi, on haitallista (1). Krooninen stressi puolestaan saattaa johtaa näiden tavallisesti adaptiivisten toimintojen häiriintymiseen ja täten altistaa sairauksille.

Stressivasteen syntymekanismeista

Stressin vaikutusten tutkiminen ihmisillä on vaikeaa useasta eri syystä. Kasvuympäristön stressitekijät ovat usein heterogeenisiä ja vaihtelevat suorasta fyysisestä uhasta laiminlyöntiin tai yleisesti puutteelliseen kasvuympäristöön. Stressi ei muodostu vain yksittäisestä tapahtumasta yhtenä ajanhetkenä, vaan usein haitalli-

set kokemukset kasautuvat, toistuvat ja kohdistuvat useaan eri kehityskauteen tai kehityksen osa-alueeseen. Yksilöiden välillä on eroa stressiin reagoinnissa. Aivojen kehityksen aikana tapahtuneet stressialtistukset muovaavat aivoja ja voivat lisätä riskiä monille sairauksille (3,4).

Stressivaste syntyy elimistössä pääasiassa kahden fysiologisen mekanismin, sympatiko-adreno-medullaarisen radaston eli SAM-systeemin tai hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin eli HPA-akselin kautta. SAM-systeemi vapauttaa adrenaliinia ja noradrenaliinia, ja HPA-akseli tuottaa loppuvasteena stressi-



KUVA 1. Vaikutukset elimistön tasapainotilaan noudattavat käänteistä U:n muotoista annosvastetta. Ihanteellinen tasapainotila on käyrän keskellä. Elimistön kannalta epäsuotuisat tilat ovat käyrän laidilla (1).

hormonia, kortisolia. Suuri kortisolipitoisuus jarruttaa HPA-akselin toimintaa mekanismilla, jossa kortisoli sitoutuu mineralokortikoidi- ja glukokortikoidireseptoreihin muun muassa hypothalamuksen, aivolisäkkeen, mantelimumakkeen ja hippokampuksen alueilla. Normaaliolosuhteissa tämä negatiivinen palautesäätely vaimentaa stressivasteen, mutta jos stressialtistus kroonistuu, voi seurauksena olla HPA-akselin toiminnan häiriintyminen (5). Tämä puolestaan aktivoi tulehdusta edistäviä geenejä valkosoluissa ja johtaa sitä kautta tulehdusta välittävien sytokiinien erityksen lisääntymiseen (6). Aivoissa glia- ja immuunisolujen aktivoituminen puolestaan johtaa neuroinflammaatioon, jota luonnehtii sytokiinien, kemokiinien ja muiden neurotoksisten molekyylien lisääntynyt erityys (6).

Äidin kokema stressi ja sikiön kehittyvät aivot

Tutkimusten mukaan noin 20–40 % raskaana olevista naisista kärsii eriasteisista masennusoireista ja raskausajan jälkeen noin 10 % täyttää synnytyksen jälkeisen masennuksen kriteerit (7). Vastaavasti raskaudenaikaisten voimakkaiden ahdistuneisuusoireiden esiintyvyyden arvioidaan 10–20 %. Äidin masennus- ja ahdistusoireet voivat toimia ensimmäisenä stressialtisteena sikiölle. Sikiön aivot kehittyvät nopeasti koko raskauden ajan, alkuraskaudessa muodostuu 100 000 hermosolua minuutissa, raskauden keskivaiheilla uusien hermosolujen synnyn ja migraation hidastuttua hermosolut alkavat muodostaa yhteyksiä. Loppuraskaudessa muodostuu 40 000 hermosolujen välistä yhteyttä joka minuutti (8). Äidin stressinsäätelyjärjestelmän vaste välittyy sikiöön istukan kautta. Äidin plasman kortisolipitoisuuden on osoitettu korreloivan sikiön kortisolipitoisuuksiin. Sikiö voi altistua kortisolivaikutuksille, kun raskauden aikana äidin stressinsäätelyhormonien pitoisuus veressä on pitkäkestoisesti suuri (9). Glukokortikoidien pääsyä istukan kautta sikiöön säätelee istukan erittämä entsyymi 11- β -hydroksisteroididehydrogenaasi tyyppi 2 (11 β HSD2). Äidin raskauden aikana kokema psyykinen stressi voi heikentää entsyymi-

aktiivisuutta ja siten lisätä glukokortikoidien vaikutusta sikiöön (9). Neuroendokriinisen ja immuunijärjestelmän välittäjäaineina toimivat hormonit sekä sytokiinit, joiden välityksellä äidin kokema stressi voi vaikuttaa sikiön immuunijärjestelmän tai immuunivastetta säätelevän fysiologisen järjestelmän, kuten HPA-akselin, kehitykseen (10,11). Sikiökehityksen aikana geenien ilmentyminen muuttuu jatkuvasti muuntaen solujen reseptorimolekyylien profiilia ja niiden herkyyttä ympäristövaikutuksille, hormoneille, sytokiineille ja toksisille aineille (12). Äidin stressin vaikutukset voivat välittyä myös istukan epigeneettisten muutosten kautta. Omassa tutkimuksessamme osoitimme, että äidin raskausajan masennusoireisiin liittyy istukan DNA:n metylaatiomuutoksia (13).

Lapsilla, joiden äidit raportoivat merkittäviä masennus- tai ahdistusoireita raskausaikana, on kaksinkertainen riski mielenterveyden ongelmiin (8). Prenataalistressin on toistuvasti osoitettu olevan yhteydessä muun muassa vauvan temperamentin suurempaan negatiiviseen reaktiivisuuteen, suurempaan neuropsykiatristen häiriöiden, kuten tarkkaavuushäiriöiden ja autismikirjon häiriön riskiin, sekä myöhempiin masennusoireisiin (14–16). Olemme todenneet Duodecim-lehden aiemmassa numerossa, että raskausajan stressillä (prenataalistressi) on itsenäisiä vaikutuksia lapsen aivojen, itse-säätelyn ja mielenterveyden kehitykseen (15). Tuore kansainvälinen katsaus päättyi pitkälti samoihin päätelmiin (17). Prenataalistressin vaikutukset lapsen myöhempään terveyteen välittyvät mahdollisesti aivojen tunne- ja stressinsäätelytoiminnoista vastaavien alueiden muutosten kautta (15,17). Esimerkiksi Sandmanin ym. tutkimuksessa osoitettiin, että äidin raskausviikolla 25 koetun masennusoireilun yhteys lapsen myöhempään käyttäytymisoreisiin välittyi lapsen aivokuoren ohennemisen kautta (18). Oman FinnBrain-ryhmämme tutkimuksissa äidin raskausajan masennus- ja ahdistusoireilu liittyi mantelimumakkeen rakenteeseen ja osa vaikutuksista oli riippuvaisia sukupuolesta ja masennuksen riskigeeniprofilista (19,20).

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on osoitettu, että immuunijärjestelmällä on keskeinen rooli aivojen kehityksessä (21). Prenataalistressin ja

lapsuuden aikana koettujen stressitekijöiden aivovaikutuksia voivat välittää tulehdusjärjestelmän muutokset. Makrofageja rakenteeltaan että toiminnaltaan muistuttavat mikrogliasolut muodostavat 10–15 % aikuisten aivosoluista ja 80 % aivojen immuunisoluista (22). Mikrogliasoluilla ja astroosyyteillä on tärkeä rooli aivojen tulehdusreaktion säätelyssä, mutta ne osallistuvat myös aivojen normaaliin kehitykseen ja toimintaan (23). Kaikki immuunijärjestelmän solut ilmentävät glukokortikoidireseptoreja. Kortisoli sitoutuu aivojen immuunisolujen reseptoreihin saaden aikaan sekä tulehdusta edistäviä että hillitseviä vasteita (24). HPA-akselia puolestaan stimuloivat tulehdusta edistävät sytokiinit, kuten IL-1 α / β , IL-6 ja TNF α , jotka vaikuttavat myös aivojen välittäjäainepitoisuuksiin (21,25). Stressin vaikutukset aivojen toimintaan ja kognitiiviseen kehitykseen voivat näin ollen välittyä suoraan SAM-systeemin tai HPA-akselin kautta mutta myös välillisesti immuunijärjestelmän kautta.

Äidin raskauden aikana kokema psyykinen stressi on yhteydessä myös syntyvän lapsen somaattisiin sairauksiin. Olemme tutkimuksissamme havainneet, että äidin raskauden aikana kokema psyykinen stressi on yhteydessä lapsen suurentuneeseen riskiin sairastua toistuvia hengitystieinfektioita ja stressikokeessa pienentyneeseen kortisolivasteeseen, mikäli lapsella oli samanaikainen rinovirusinfektio (26,27). Olemme lisäksi havainneet, että äidin koko raskauden ajan kestänyt krooninen stressi vaikuttaa lapsen immuunivasteeseen eri tavalla kuin kerta-altistuminen stressille: äidin krooniset masennus- ja ahdistuneisuusoireet olivat yhteydessä lapsen ruoka-aineallergioihin kuuden kuukauden iässä ja astmaoireisiin kahden vuoden iässä (28,29).

Edellä kuvattu raskausajan biologista kehitystä ohjelmoiva vaikutus eroaa kumuloituvan stressin tai allostattisen kuorman käsitteistä, joissa riski sairauksille syntyy ajan mittaan kasaantuvista haitallisista kokemuksista. Raskausajan ohjelmoituminen muuttaa aivojen ja stressinsäätelyjärjestelmien kehitystä aikana, jolloin ne ovat erityisen alttiita ympäristön vaikutuksille, ja siten aiheuttaa riskin myöhemmälle sairastuvuudelle. Joidenkin sairauksien

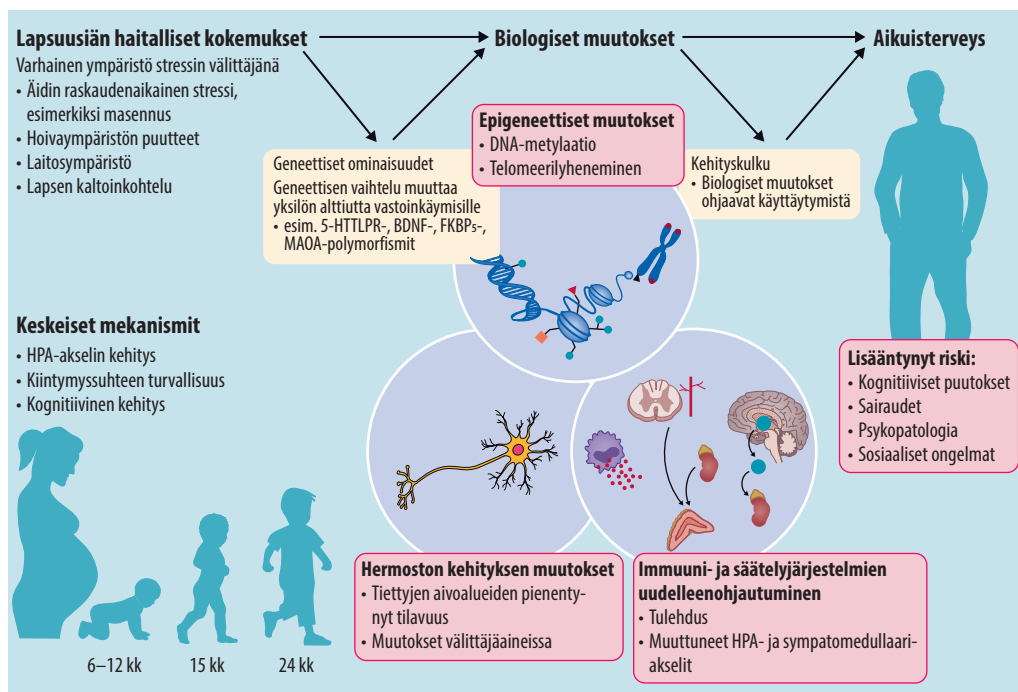
Ydinasiat

- ▶ Stressitekijät raskausaikana, varhaislapsuudessa ja murrosiässä voivat ohjelmoida aivojen kehitystä ja altistaa monille sairauksille.
- ▶ Sairauksien riskiprofiili voi muodostua jo aivojen kehityksen aikana.
- ▶ Aikuisiässä puolestaan aivoihin kohdistuvat riskit liittyvät tavallisesti kumuloituvaan stressikuormaan esimerkiksi HPA-akselin toiminnan häiriintymisen seurauksena.
- ▶ Stressiin liittyvät sairaudet ovat monimuotoisia mutta välittyvät yleensä aivojen erilaisten säätelytoimintojen häiriöiden, kuten stressinsäätely- ja immuunijärjestelmien muutosten kautta.

riskiprofiili voikin näin muodostua jopa ennen syntymää aivojen tietyn vilkkaan kehityksen aikana, mutta stressinsäätelyn ja myöhemmän sairastavuuden kannalta aivojen keskeisistä kehityksen herkkyyksistä tiedetään kuitenkin vielä suhteellisen vähän. Kumuloituva stressi puolestaan vaikuttaa aikuisiässä aivojen eri osien degeneroitumiseen kuten esimerkiksi on osoitettu hippokampuksen tilavuuden pienemisenä pitkittyneen masennuksen yhteydessä.

Lapsen aivot ja stressi

Lapsuusajan stressi voi erään luokituksen mukaan olla: 1) positiivista (esimerkiksi koiran aiheuttama ohimenevä pelkoreaktio, joka rauhoittuu ajan kanssa), 2) merkittävää, mutta siedettävää (esimerkiksi vanhempien ero tai pelottava onnettomuus tai luonnonkatastrofi, jossa aikuisten tuki on saatavissa) tai 3) toksista (pitkäkestoinen tai hallitsematon stressitilanne, jossa aikuisten tuki on riittämätöntä) (30). Lapsuudessa riittävät perustarpeet täyttävä hoiva, huoltajien sensitiivinen ja systemaattinen toiminta näyttäisivät olevan suojaavia tekijöitä stressin aivo- ja terveysvaikutusten osalta. Vaikka pitkittäinen tieto lapsuusajan riski- ja



KUVA 2. Keskeisiä vaikutusreittejä varhaisen stressialtistuksen ja terveyden välillä (49).

resilienssitekijöistä ja niiden mekanismeista on toistaiseksi puutteellista, toksista stressiä tulisi aina ehkäistä ja lievittää mahdollisimman tehokkaasti. Muutaman vuoden takaisessa meta-analyysissä todettiin, että lapsuudessaan traumaalille altistuneiden henkilöiden tulehdusmerkkiaineiden perusmäärät olivat aikuisena suurentuneet (CRP, IL-6 ja TNF- α), millä on potentiaalisia mielenterveyteen liittyviä aivo-vaikutuksia (32,33). Lapsuusajan stressi voi johtaa pysyväan tulehdustilaan neuroimmunologisten mekanismien kautta, ja tällä voi olla merkittävä vaikutus lapsen aivojen kehitykselle ja myöhemmälle terveydelle.

Tutkimusnäyttö lapsuusajan stressikokemusten vaikutuksista lapsen myöhempään kognitiiviseen, sosiaaliseen ja emotionaaliseen kehitykseen mutta myös myöhempään ruumiilliseen ja psyykkiseen terveydentilaan on vakuuttavaa (KUVA 2). Hiljattain ilmestyneessä kattavassa meta-analyysissä tutkittiin lapsuudenaikaisten haitallisten tapahtumien myöhempiä terveysvaikutuksia (34). Tutkimuksissa usein tutkittuja tekijöitä olivat muun muassa lapsuudenaikainen fyysinen tai henkinen kaltoinkohtelu, huol-

tajien psykiatrinen sairaus, päihteiden käyttö tai rikollisuus, vanhempien ero, taloudelliset vaikeudet, läheisen kuolema tai lapsuuden aikana kärsitty sairaus. Tutkijat vertasivat vähintään neljä näistä altisteista kokeneita niihin, jotka eivät olleet kokeneet niistä yhtään ja totesivat muun muassa lihavuuden ja diabeteksen riskin hieman suurentuneen (OR < 2), tupakoinnin, sydänsairauksien ja syöpien riskin keskiarvoksi (OR 2–3) ja mielenterveyden ongelmien, alkoholismien (OR 3–10) ja itsetuhoisten tekojen riskin (OR 37) merkittävästi suurentuneeksi.

Monet sairauksista, joiden riskiä varhaiset stressialtisteet lisäävät aikuisväestössä, kuten ylipaino, masennus, ahdistuneisuushäiriöt ja päihteiden käyttö ovat aktiivisen aivotutkimuksen kohteina. Lapsuudenaikaisten haitallisten tapahtumien aivo-vaikutuksiksi on tunnistettu pienempi aivoturson ja suurempi mantelitalu- makkeen koko sekä pihtipoimun ja otsalohkojen osien pienempi tilavuus (35). Samoin haitallisia tapahtumia kokeneilla henkilöillä aivojen tunnekäsittelyyn liittyvä toiminta on lisääntynyt molempien aivopuoliskojen mantelitalu- makkeessa, aivosarekkeessa ja hippo-

kampuksen viereisessä parahippokampuksessa (36). Mekanismina voi olla, että lapsena koettu stressi kiihdyttää aivojen kypsymistä sekä rakenteellisesti että toiminnallisesti ja vaikuttaa monien stressinsäätelyn kannalta keskeisten aivorakenteiden kokoon ja toimintaan (37,38). Kehityksen kiihtyminen voidaan tulkita varhaisemmaksi aivojen muovautuvuuden eli plasti- siteetin vähenemiseksi, ja on esitetty, että tämä alun kehityksen kiihtyminen liittyy aivojen kehityksen myöhempien vaiheiden lyhyem- pään kestoon (37). Laadukkaille pitkittäisille tutkimuksille on kuitenkin selkeä tarve, koska tutkimuksissa on huomattavaa vaihtelua, joka liittyy tutkittavien ikään, stressialtisteiden ja kuvantamisen hetkeen sekä stressimittareiden, aivokuvantamis- ja analyysitekniikoiden välillä.

Nuoruusikä, stressi ja aivot

Nuoruusiässä otsalohko ja kortikolimbiset radastot kehittyvät voimakkaasti, ja muutosti- lassa olevat aivorakenteet ja hermoverkot ovat hyvin muovautuvia. Nuoruusikään liittyy myös lisääntynyt kortisolin perustuotanto sekä ko- rostunut HPA-akselin reaktiivisuus stressiteki- jöille, koska lisääntynyt steroidihormoniakti- ivisuus puberteetissa aktivoi myös HPA-akselia (39). Nuorten aivoissa otsalohkon kortikaaliset alueet ovat siis erityisen herkät stressille ja kor- tisolille ja näihin liittyville haitoille, ja samalla ympäristötekijöiden vaikutusmahdollisuus on korostunut kehitysvaiheeseen liittyvien hor- monaalisten muutosten vuoksi. Lisäksi nu- oruusiässä aikaisempien elämänvaiheiden stres- sialtistuksen haitalliset vaikutukset voivat tulla aikaisempaa selvemmin esiin, kun hermoverk- kojen toiminta kehittyä ja kortikaalisten aluei- den limibisiin alueisiin (esimerkiksi mantelitu- make) kohdistuvien säätelyvaikutusten pitäisi alkaa toimia joustavasti (40).

Otsalohkon ja kortikolimbisten radastojen toiminta on tärkeää hyvin monien eri psykiat- risten häiriöiden riskin kannalta. Mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöt sekä addiktiosairaudet ovat tällaisia tyypillisiä nuoruusiässä alkavia ja mahdollisesti aikuisuuteen jatkuvia sairauksia (41,42). Kaikille ikävaiheille yhteiset, toksis- seen stressiin ja kielteisten elämäntapahtumien

kasaantumiseen liittyvät somaattiset sairausris- kit, kuten lihavuus ja kardiovaskulaarisairaudet, liittyvät myös nuoruusiän stressialtistukseen (43). Lisäksi on huomattava, että aikuisiän terveyskäyttäytyminen vakiintuu tyypillisesti nuoruusiässä. Toksinen stressi voi aivovaiku- tustensa kautta haitata tärkeitä itsesäätelyn ja motivaatio- ja palkkiojärjestelmien muovautu- mista. Riskialtis ja impulsiivinen terveyskäyt- täytyminen onkin liitetty nuoruusiän toksisen stressin mahdollisiin haittoihin (44).

Aikuisikä, stressi ja aivot

Vaikka on ilmeistä, että raskausajan, lapsuu- den ja nuoruusiän stressikokemuksilla on merkittävä vaikutus myöhempää terveyteen, on myös aikuisiällä koetulla stressialtistuksella vaikutusta. Aikuisiässä stressin vaikutukset vä- littyvät tavallisesti kumuloituvien altistusten ja esimerkiksi HPA-akselin toiminnan poikkeaa- vuuksien välityksellä, eivätkä aivojen kehityk- sen aikana tapahtuvan ohjelmoitumisen kautta, kuten raskaus- ja lapsuusaikana ja nuoruusiäs- sä. Nämä vaikutukset välittyvät ainakin osittain stressihormonien kautta, ja niillä on selkeitä vaikutuksia esimerkiksi muistiin ja muihin kognitiivisiin toimintoihin (40). Masennus on tyypillinen stressin laukaisema sairaus, jonka vaikutuksia aivoihin on tutkittu paljon. Raken- teellisia poikkeavuuksia on osoitettu erityisesti hippokampuksessa, mutta myös mantelituma- ke, etuotsalohko, pihtipoimu ja aivosaaari sekä ohimolohko saattavat masennuksen aikana va- hingoittaa (45,46).

Myös stressin vaikutuksia aikuisten sairau- tuvuuteen on tutkittu usean vuosikymmenen ajan. Kuitenkin vasta viime vuosina välittävistä mekanismeista on saatu lisää tietoa. Aikuisiäs- sä krooniseen stressiin liittyy muun muassa immuunijärjestelmän aktivoituminen ja tuleh- dusta edistävien välittäjäaineiden vapautumis- ta (47). Erityisesti nykyaikana lisääntyneet sairaudet kuten ylipaino, metabolinen oireyht- ymä, tyypin 2 diabetes, verenpainetauti, au- toimmuunisairaudet, allergiat, ahdistuneisuus, masennus, unihäiriöt sekä kipu ja uupumusoi- reet ovat kaikki sellaisia, joihin liittyy stressin- säätelyjärjestelmien poikkeavaa toimintaa (1).

Stressiin liittyvät biologiset häiriöt altistavat siis kovin monille eri sairauksille. Esimerkiksi työstressin (mitattuna tehtyjen työtuntien määränä) on osoitettu lisäävän sekä aivohalvauksen että sydäninfarktin riskiä (48). Tuoreessa yhdysvaltalaisutkimuksessa puolestaan osoitettiin, että erilaisiin sotaoperaatioihin osallistuneilla veteraaneilla krooninen stressi johtaa neuroinflammaatioon, joka puolestaan lisää esimerkiksi Alzheimerin taudin riskiä (6). Yhdysvaltain presidenteillä on tehty mielenkiintoinen tutkimus, jossa osoitettiin, että presidentiksi valittu henkilö kuoli nuorempana kuin hänen kilpailijaehdokkaansa, jota ei valittu presidentiksi (49). Tutkijat spekuloiivat ajatuksella, että virkaan valittu on saattanut valinnan jälkeen olla pitkään stressaantuneempi kuin se, joka ei tullut valituksi. Pitkään on myös tiedetty, että sosioekonominen asema on tärkeä ennustekijä suuressa osassa sairauksista. Yksi mahdollinen mekanismi on huonoon sosioekonomiseen asemaan liittyvä suurempi stressimäärä.

HASSE KARLSSON, LT, FM, integratiivisen neurotieteen ja psykiatrian professori, ylilääkäri
FinnBrain-tutkimus, Turun yliopisto ja TYKS, psykiatrian klinikka

MINNA LUKKARINEN, LT, lastentautien erikoislääkäri
FinnBrain-tutkimus, Turun yliopisto ja TYKS, lasten ja nuorten klinikka

LAURA KORHONEN, LT, lastentautien erikoislääkäri
FinnBrain-tutkimus, Turun yliopisto ja TYKS, lasten ja nuorten klinikka

LINNEA KARLSSON, LT, lasten- ja nuorisopsykiatrian erikoislääkäri, väestötutkimuksen apulaisprofessori
FinnBrain-tutkimus, Turun yliopisto ja TYKS, lasten ja nuorten klinikka

JETRO J. TUULARI, LT, kognitiivisen neurotieteen dosentti, TCSMT-kollegium-tutkija
FinnBrain-tutkimus ja psykiatria, Turun yliopisto

EEVA-LEENA KATAJA, PsT, psykologi, psykoterapeutti, erikoistutkija
FinnBrain-tutkimus, Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

Lopuksi

Stressin aivo- ja terveysvaikutukset ovat monimuotoiset. Raskauden ja varhaislapsuuden kehityksen aikana aivot ovat erityisen alttiita stressin vaikutuksille. Myös nuoruusiässä aivot kehittyvät voimakkaasti. Yksityiskohtainen tieto on vielä puutteellista siitä, liittyykö tiettyyn kehitysvaiheeseen ajoittuvaan stressialtistukseen erityisiä vaikutuksia juuri tiettyjen sairauksien riskin lisääntymisessä vai ovatko stressin vaikutukset eri ikäkausina enemmänkin yleisiä, hyvin monien eri tautien lisääntymisen riskiin liittyviä. Tällä hetkellä jälkimmäinen vaihtoehto näyttää todennäköisemmältä ja tässä tapauksessa sairauden fenotyyppi muodostuu myös yksilöllisten geneettisten tekijöiden muovaamana. ■

SIDONNAISUUDET

Hasse Karlsson: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion), luottamustoimet (Dynaamisen ja interpersoonallisen psykoterapian yhdistys ry., puheenjohtaja), hankkeet (Käypä hoito -työryhmän jäsen, Valtakunnallinen terveyden tutkimuksen arviointiryhmä, jäsen), muut sidonnaisuudet (Psykiatrinen tutkimus- ja hoitoasema EOS, hallituksen jäsen)

Minna Lukkarinen: Kongressit ja seminaarit (GSK: European Respiratory Society vuosikokous, Amsterdam 2014), luottamustoimet (TYKS-Säätiö)

Laura Korhonen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Swedish Orphan Biovitrum AB, kongressi), luottamustoimet (SHY, hallituksen jäsen v.2021 SLHOY, hallituksen jäsen v. 2015–2019)

Linnea Karlsson: Luottamustoimet (Aivosäätiön hallitus, jäsen)

Jetro J. Tuulari: Ei sidonnaisuuksia

Eeva-Leena Kataja: Luottamustoimet (Nordic Marce, Suomen perinataalimielenterveysyhdistys), muut sidonnaisuudet (Metodin terapia- ja hyvinvointitalo)

KIRJALLISUUTTA

1. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5:374–81.
2. McEwen BS. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage* 2009;47:911–3.
3. Gee DG, Casey BJ. The impact of developmental timing for stress and recovery. *Neurobiol Stress* 2015;1:184–94.
4. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, ym. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17:652–66.
5. Howland MA, Sandman CA, Glynn LM. Developmental origins of the human hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2017;12:321–39.
6. Kempuraj D, Ahmed ME, Selvakumar GP, ym. Psychological stress–induced immune response and risk of Alzheimer’s disease in veterans from operation enduring freedom and operation Iraqi freedom. *Clin Ther* 2020;42:974–82.
7. ACOG. Screening for perinatal depression. *Replace Comm Opin* 2018;132:208–12.
8. Glover V, O’Donnell KJ, O’Connor TG, ym. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology - a global perspective. *Dev Psychopathol* 2018;30:843–54.
9. O’Donnell K, O’Connor TG, Glover V. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Dev Neurosci* 2009;31:285–92.
10. Merlot E, Couret D, Otten W. Prenatal stress, fetal imprinting and immunity. *Brain Behav Immun* 2008;22:42–51.
11. McEwen BS. Redefining neuroendocrinology: epigenetics of brain-body communication over the life course. *Front Neuroendocrinol* 2018;49:8–30.
12. Munitic I, Williams JA, Yang Y, ym. Dynamic regulation of IL-7 receptor expression is required for normal thymopoiesis. *Blood* 2004;104:4165–72.
13. Lund RJ, Kyl M, Petterson N, ym. Neurobiology of stress placental DNA methylation marks are associated with maternal depressive symptoms during early pregnancy. *Neurobiol Stress* 2021;15:100374.
14. Korja R, Nolvi S, Grant KA, ym. The relations between maternal prenatal anxiety or stress and child’s early negative reactivity or self-regulation: a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev* 2017;48:851–69.
15. Lehtola S, Tuulari JJ, Karlsson L, ym. Mitien varhainen stressi vaikuttaa aivojen kehitykseen? *Duodecim* 2016;132:1345–51.
16. Slykerman RF, Thompson J, Waldie K, ym. Maternal stress during pregnancy is associated with moderate to severe depression in 11-year-old children. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2015;104:68–74.
17. Lautarescu A, Craig MC, Glover V. Prenatal stress: effects on fetal and child brain development. *Int Rev Neurobiol* 2020;150:17–40.
18. Sandman CA, Buss C, Head K, ym. Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood. *Biol Psychiatry* 2015;77:324–34.
19. Lehtola SJ, Tuulari JJ, Scheinin NM, ym. Newborn amygdalar volumes are associated with maternal prenatal psychological distress in a sex-dependent way. *Neuroimage Clin* 2020;28:102380.
20. Acosta H, Kantojärvi K, Tuulari JJ, ym. Sex-specific association between infant caudate volumes and a polygenic risk score for major depressive disorder. *J Neurosci Res* 2020;98:2529–40.
21. Brydges NM, Reddaway J. Neuroimmunological effects of early life experiences. *Brain Neurosci Adv* 2020; 4:2398212820953706.
22. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* 2018;18:225–42.
23. Butovsky O, Weiner HL. Microglial signatures and their role in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:622–35.
24. Frank MG, Miguel ZD, Watkins LR, ym. Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to *E. coli* lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun* 2010;24:19–30.
25. Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res* 2006;6:52–68.
26. Korhonen LS, Karlsson L, Scheinin NM, ym. Prenatal maternal psychological distress and offspring risk for recurrent respiratory infections. *J Pediatr* 2019; 208:229–35.e1.
27. Korhonen LS, Kortelainen S, Lukkarinen M, ym. Prenatal maternal distress associates with a blunted cortisol response in rhinovirus-positive infants. *Psychoneuroendocrinology* 2019;107:187–90.
28. Lukkarinen M, Puosi E, Kataja EL, ym. Maternal psychological distress during gestation is associated with infant food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:787–92.
29. Puosi E, Korhonen LS, Karlsson L, ym. Maternal prenatal psychological distress associates with offspring early-life wheezing – FinnBrain birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33:e13706.
30. Thomas E, Buss C, Rasmussen JM, ym. Newborn amygdala connectivity and early emerging fear. *Dev Cogn Neurosci* 2019;37:1–31.
31. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, ym. Childhood trauma and adulthood inflammation: A meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry* 2016;21:642–9.
32. Toenders YJ, Laskaris L, Davey CG, ym. Inflammation and depression in young people: a systematic review and proposed inflammatory pathways. *Mol Psychiatry* 2022;27:315–27.
33. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, ym. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal* 2017;2:e356–66.
34. Herzog JI, Schmahl C. Adverse childhood experiences and the consequences on neurobiological, psychosocial, and somatic conditions across the lifespan. *Front Psychiatry* 2018;9:1–8.
35. Hein TC, Monk CS. Research review: neural response to threat in children, adolescents, and adults after child maltreatment – a quantitative meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2017;58:222–30.
36. Tooley UA, Bassett DS, Mackey AP. Environmental influences on the pace of brain development. *Nat Rev Neurosci* 2021; 22:372–84.
37. Hart H, Rubia K. Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Front Hum Neurosci* 2012;6:1–24.
38. Gunnar MR, Wewerka S, Frenn K, ym. Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: normative changes and associations with puberty. *Dev Psychopathol* 2009;21:69–85.
39. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, ym. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:434–45.
40. Giedd J, Keshavan M, Paus T. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:947–57.
41. Andersen SL. Stress, sensitive periods, and substance abuse. *Neurobiol Stress* 2018;10:100140.
42. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, ym. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal* 2017;2:e356–66.
43. Duffy KA, McLaughlin KA, Green PA. Early life adversity and health-risk behaviors: proposed psychological and neural mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1428:151–69.
44. Schmaal L, Veltman DJ, Van Erp TGM, ym. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2016;21:806–12.
45. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, ym. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 2017;22:900–9.
46. Duric V, Clayton S, Leong ML, ym. Comorbidity factors and brain mechanisms linking chronic stress and systemic illness. *Neural Plast* 2016;2016:5460732.
47. Kivimäki M, Kawachi I. Work stress as a risk factor for cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:630.
48. Olenski AR, Abola MV, Jena AB. Do heads of government age more quickly? Observational study comparing mortality between elected leaders and runners-up in national elections of 17 countries. *BMJ* 2015;351:1–7.
49. Nelson CA 3rd, Gabard-Durnam LJ. Early adversity and critical periods: neurodevelopmental consequences of violating the expectable environment. *Trends Neurosci* 2020;43:133–43.