

# **Primæromsorgsgivers betydningen for barnets psykiske helse – i lys av ny kunnskap om hjernens utvikling**

Prosjektoppgave for Vibeke Steen, stud.med. UiO

Veileder: Eili Sponheim, forskningskoordinator, Klinikk for psykisk helse - Barn og ungdom  
ved Ullevål Universitetssykehus

1	SAMMENDRAG (ABSTRACT) .....	3
2	INNLEDNING .....	3
3	METODE .....	5
4	DYRESTUDIER .....	6
4.1	Noen funn fra dyremodeller .....	6
4.2	Nevrobiologiske konsekvenser .....	7
4.3	To typer av glukokortikoid-reseptorer .....	7
4.4	Distribusjon og funksjon av CRH .....	8
4.5	Innvirkning på det serotonerge systemet.....	8
4.6	Endringer i nervevekstfaktorer .....	9
4.7	Synapsetetthet i infralimbiske cortex og gyrus cinguli .....	9
4.8	Epigenetisk programmering .....	10
4.9	Kan lærdom fra dyrestudier overføres til mennesket ? .....	11
5	STRESSRESPONSEN HOS BARN.....	11
5.1	Barnets normale stressrespons .....	11
5.2	Betydningen av god omsorg og trygg tilknytning.....	12
5.3	Varighet av påvirkningen .....	14
6	NEVROBIOLOGISKE KONSEKVENSER AV TIDLIG STRESS.....	14
6.1	Kritiske perioder for sårbarhet .....	14
6.2	Nevrohormonelle endringer .....	15
6.3	Strukturelle endringer.....	16
6.4	Lateralisering.....	17
6.5	Gen og miljø interaksjon .....	18
7	IMPLIKASJONER AV DE NEVROBIOLOGISKE PÅVIRKNINGENE.....	19
7.1	Betydning for atferd og psykopatologi.....	19
7.2	Mulige intervensjoner .....	21
8	DISKUSJON .....	22
9	REFERANSER .....	26

## **1 SAMMENDRAG (ABSTRACT)**

A significant number of infants and toddlers live under conditions of non-optimal care, ranging from normal variance in parents sensitivity to severely deprived institutional rearing. There is a growing body of evidence from animal models, but also human clinical trials, suggesting that being exposed to unfavourable caring conditions in early life can lead to enduring impacts on brain structure and function, rendering the individual vulnerable for the development of mental illnesses. The object of this paper has been to review up-to-date literature revealing changes in the brain due to bad quality of care early in life. Additionally, there has been an aim to collect some of the existing knowledge about the mechanisms underlying these changes.

Findings from rodent maternal separation paradigms has contributed with basic neurobiological knowledge of paramount importance to our current knowledge about neurohormonal and structural impacts of insufficient quality of care in early life. Among the impacts, changes to neural structures involved in the stressresponse seems to be of central importance. Studies on the human stressresponse have revealed its sensitivity to non-optimal care, even when the child receives what is considered within the normal span of caring conditions. The reactivity of the stressresponse seems to be highly dependant on the child's level of attachment security, with a secure attachment relationship acting as a powerful buffer towards increased stress reactivity.

A growing body of data from clinical trials on children naturally exposed to a variety of early relational stressors indicates that this kind of stress is associated with neurobiological changes rendering the individual vulnerable for mental disease. Many of the changes seen are comparable to changes found among the adult population with anxiety- and affective disorders. Among adults, these kind of illnesses typically become manifest after a period of acute or chronic adversities. Thus, it's reasonable to suspect that poor caring conditions early in life renders an individual vulnerable for the effects of stress later in life, predisposing for the development of a variety of psychiatric disorders. Changes in brain structure and function, stress-responsive neurocircuits in particular, may thus bridge the gap between early traumatic experiences and the development of anxiety and affective disorders.

Knowledge about how disturbances in caregiving pave the way for enduring changes in brain structure and function as well as the mechanisms leading to those kind of changes is of paramount importance to our ability to invent new strategies for prevention and treatment of these types of disorders.

## **2 INNLEDNING**

Utgangspunktet for denne oppgaven var at jeg tilfeldigvis kom over sammendraget for Anne Kathrine Sebjørnsens prosjektoppgave "Det institusjonaliserte barnet" (1). Hennes beskrivelse av hvordan institusjonaliseringen, avhengig av forholdene ved denne, syntes å gi seg utslag i forskjellige sekveler av varierende alvorlighet og varighet, gjorde meg nysgjerrig. I hvilken grad kunne de vedvarende skadene barna fikk, tilskrives mangelen på en primæromsorgsgiver tidlig i livet? Hvorfor ser mange av skadene ut til å være vedvarende, også etter at barna over lengre tid har vært under gode omsorgsforhold, typisk i et velfungerende adoptivhjem? Er det de mentale traumene i seg selv som er så sterke at de setter vedvarende spor, eller skjer det biologiske forandringer i hjernen som ikke lar seg reversere av bedre kår? Finnes det noen kritiske perioder for når hjernen er spesielt sårbar og dermed utsatt for varig pregning av dårlige omsorgsforhold? Vil forskjellige former for omsorgssvikt gi seg utslag i forskjellige typer av skader?

Mange spørsmål dukket opp, og når jeg begynte å se på omfanget av litteratur på feltet ble det klart at jeg innenfor rammen av en prosjektoppgave som denne bare kunne få sett på en liten del av komplekset. Det som kanskje gjorde meg mest nysgjerrig var spørsmålet omkring

hvilke mekanismer som ligger bak når påvirkningene av dårlige omsorgsforhold i stor grad ser ut til å være vedvarende. Det var lett å få en følelse av at dette måtte dreie seg om mer enn endringer i bare programvaren, men at kretsene og strømmene i selve mikroprosessoren måtte være påvirket. For å komme nærmere et svar måtte jeg begynne å lete etter litteratur omkring hjernens nevrobiologiske påvirkning ved mangelfull omsorg i livets startfase.

Det viste seg å være utført rikelig med studier der man ved hjelp av dyremodeller hadde sett på konsekvenser av ikke-optimale omsorgsforhold tidlig i livet. En utfordring ble å plukke ut litteratur, helst av nyere dato, som i størst mulig grad kunne belyse potensielt mulige og sentrale nevrobiologiske endringer etter mangelfull omsorg i livets startfase og mulige mekanismer bak disse. Samtidig ønsket jeg ikke å gå for mye i dybden på dette da det i utgangspunktet bare skulle gi en basis for å se videre på mulige analoge mekanismer hos menneskebarn. Oppgaven innledes derfor med presentasjon av noen brukte dyremodeller og forskjellige nevrobiologiske påvirkninger som ser ut til å kunne bidra til den vedvarende effekten av mangelfull omsorg.

Studier på dyremodeller har bidratt med uvurderlig kunnskap i forhold til å kartlegge de nevrobiologiske konsekvensene av dårlige omsorgsforhold hos barn. Bruk av dyremodeller er selvsagt velegnet fordi man står overfor et helt annet spekter av mulige studiedesign enn man kan tillate seg å utføre på mennesker. Mens man hos gnagere kan inducerer forskjellige former for uheldig omsorg og grader av stress er studier på barn begrenset til naturlig forekommende dårlig omsorg, som misbruk og neglisjering, institusjonalisering, men også naturlig forekommende variasjoner i det som oppfattes som normal omsorg. Ved bruk av gnagere kan man relativt fritt gjennomføre invasiv prøvetaking og man kan injisere spesifikke substanser for å studere effekter av dette. Undersøkelser på barn begrenser seg i stor grad til måling av kortisol i spytt eller urin og billedundersøkelser av hjernen. Et hovedproblem man står overfor ved bruk av dyrestudier er i hvilken grad resultatene kan overføres til mennesker. Hva er likheter og forskjeller i hjernestruktur, nevralt nettverk av betydning og distribusjon av forskjellige reseptortyper? Og hva er aldersmessig sammenliknbare utviklingstrinn og perioder med høy grad av plastisitet og mulighet for pregning mellom gnagere og menneskebarns hjerner? Likevel, dyrestudier ser ut til å være svært sentralt for kartlegging av mange av de basale mekanismene.

Dårlige omsorgsforhold for et nyfødt individ, enten det gjelder dyr eller mennesker, utgjør belastning og stress på organismen, ofte av langvarig karakter. Svært mye av forskningen har derfor vært rettet mot å avdekke endringer i stressresponsen sekundært til forskjellige former for ikke-optimal omsorg. Noe av litteraturgjennomgangen i denne oppgaven har derfor konsentrert seg om den fysiologiske stressresponsen hos barn og hvilke endringer denne kan utsettes for ved varige belastninger. Mens stressresponsen hos rotter medfører utskillelse av kortikosteron, er kortisol den utskilte substansen hos primater inkludert mennesket.

I utgangspunktet ønsket jeg å se på stress i form av nedsatt kvalitet i interaksjonen mellom barn og primæromsorgsgiver, uavhengig av om dette var biologisk mor, biologisk far eller et annet voksent individ. Mye av forskningen så langt ser ut til å være fokusert på forskjellige former for misbruk og neglisjering. Dette er en hyppig forekommende problemstilling i mange vestlige land der mye av forskningen har sitt opphav, noe som gjør det til en tilgjengelig og naturlig forekommende problemstilling å forske på. Det ser likevel ut til å være et voksende antall studier også på andre former for ikke-optimal omsorg, alt fra svært depriverende forhold på de dårligste stilte barnehjemsinstitusjonene til naturlige variasjoner i sensitiv omsorg innenfor vanlige lavrisiko familier. Tyngdepunktet rundt forskning på misbruk og neglisjering gjør at mye av materialet er hentet fra denne typen studier, men jeg har forsøkt å få med noe også fra andre former for ikke-optimal omsorg. Med hensyn til betydningen av far som omsorgsperson tidlig i livet har det vært vanskelig å finne relevante studier, temaet er derfor ikke videre belyst her. Ut fra oppdatert litteratursøk i oppgavens

sluttfase ser det likevel ut til at artikler vedrørende fars betydning begynner å bli tilgjengelig, et spennende felt for fremtidige undersøkelser.

Mens intensjonen var å ta utgangspunkt i de minste barna, opptil 2-3 år, er mye av forskningen på misbruk og neglisjering typisk gjort på litt større barn, en del av resultatene er derfor basert på funn hos førskolebarn. Det har ikke vært en del av oppgavens hensikt å se på effekter av forhold prenatalt. I mange tilfeller blir psykopatologien mer tydelig med økende alder, og mange av studiene som kartlegger effekter at mangelfull tidlig omsorg er retrospektive. Når det gjelder potensielle psykiatriske sekveler har jeg derfor ikke funnet det hensiktsmessig å begrense utfallet til barnealder. Med hensyn til psykopatologi sekundært til de nevrobiologiske endringene har mitt fokus vært atferds- og emosjonelle forstyrrelser, mens potensielle effekter av mer kognitiv art, som nedsatt IQ eller hukommelse, ikke er belyst. Det har heller ikke vært denne oppgavens hensikt å se på potensielle behandlingsmuligheter. Mye pågående forskning ser imidlertid ut til å være rettet mot å finne strategier for å forhindre eller reversere de ødeleggende effekter dårlige omsorgsforhold kan ha på hjernen under utvikling. Grundig kartlegging av det nevrobiologiske grunnlaget for konsekvensene av tidlige traumer vil være helt fundamentalt for å kunne finne frem til nye og mer effektive behandlingsstrategier.

### **3 METODE**

For å belyse flere av disse spørsmålene nærmere har jeg utført et litteratursøk der jeg har forsøkt å finne frem til mest mulig relevante artikler, både primærstudier og oversiktsartikler, av så ny dato som mulig. Følgende søk er benyttet i de to bibliografiske databasene PubMed og PsycINFO:

*PubMed* (Siste søk, utført 10. juli 2007, resulterte i 385 treff):

Mother-child relations OR father-child relations OR parent-child relations OR maternal deprivation OR paternal deprivation OR caregivers OR child abuse OR child neglect  
AND

Brain OR neural development OR neurodevelopment OR central nervous system  
AND

Mental health OR mental disorders OR psychopathology OR psychophysiology

Limits: publication date 1991 – 2007, All infant: birth-23 months, preschool child: 2-5 years, child: 6-12 years

*PsycINFO* (Siste søk, utført 19. juni 2006, resulterte i 21 treff):

Mother-child relations OR father-child relations OR parent-child relations OR maternal deprivation OR paternal deprivation OR caregivers OR child neglect  
AND

Brain OR neural development OR central nervous system  
AND

Mental health OR mental disorders OR psychopathology OR psychophysiology

Limits: publication date 1991 – 2007, birth-12 years

I tillegg er det supplert med noen artikler referert i artiklene fra hovedsøket. Det er ikke sjekket Impact Factor for tidsskriftene artiklene har vært presentert i eller undersøkt hvem og hvor mange som har sitert de forskjellige artiklene. Ved manuell gjennomgang av referanselister, både de oppgaven baserer seg på og andre som ble funnet under litteratursøket, er det imidlertid registrert at de fleste forfatterne og artiklene ofte er sitert av andre forskere innen feltet.

## 4 DYRESTUDIER

### 4.1 Noen funn fra dyremodeller

Rottmodeller er mye brukt for å studere effekter av separasjon mellom mor og avkom og for å se på konsekvenser av variasjoner i mødrenes omsorgsatferd overfor avkommet. En mye brukt modell for separasjon er å skille rotteungene fra moren 3-6 timer per dag, fra ungene er relativt nyfødte inntil de er to til tre uker gamle, da de gjerne avvennes med melk fra moren. I mange av disse forsøkene har man valgt rotteunger som bare kortvarig fjernes fra moren som kontroller, for å kunne skille effekten av denne håndteringen fra effekten av selve separasjonen. Andre rottestudier har i hovedsak fokusert på kvaliteten av morens omsorg overfor avkommet, typisk i form av grad av slikking og kjæling, der høy grad av slik atferd betraktes som god omsorg for ungene.

Ut fra forsøk der ungene bare kortvarig fjernes fra moren, typisk 15 minutters separasjon, har man sett at dette medfører en endring i avkommets stressrespons. Ved å måle konsentrasjonen av glukokortikoider direkte etter eksponering for et truende stimuli og så en tid etter eksponeringen igjen har man sett at de håndterte ungene får en kraftig respons umiddelbart etter eksponeringen, men at denne stressresponsen raskt avtar og glukokortikoidnivået går tilbake til basalnivået. Dette anses som en svært hensiktsmessig respons fordi det medfører kraftig alarmberedskap ved fare, samtidig som den raske tilbakegangen til basalnivå forhindrer skadelige effekter av vedvarende forhøyet kortikosteron. Effekten forklares som delvis betinget i økt uttrykk av glukokortikoidreseptorer i hippocampus, noe som medfører en mer effektiv tilbakekopling fra forhøyet kortikosteron til en dempet utskillelse av CRH (kortikosteron utskillelseshormon) (2). Atferdsmessig ser håndtering ut til å ledsages av mer utforskertrang og mindre angst. Effekten av håndteringen ser dessuten ut til å kunne vedvare ut rotnenes liv.

Effekten ser imidlertid ut til å avhenge av separasjonens varighet. Hos dyr som har blitt skilt fra moren 3-6 timer de første ukene postnatalt har man funnet en økt stressrespons i form av økt konsentrasjon av ACTH og glukokortikoider i plasma. Disse rottene rapporteres å utvise økt tendens til angstferd og et depresjonsliknende syndrom (3). Effektene ser videre ut til å vedvare inn i voksen alder. Observasjoner av mødrenes atferd har avslørt at kortvarig separasjon fra avkommet medfører økt grad av slikking og kjæling, mens 3 timers separasjon medfører redusert interesse for avkommet umiddelbart etter gjenforeningen. Det antas at denne forskjellen i kvaliteten av morens omsorgsatferd har avgjørende betydning for forskjellene i de to gruppernes stressrespons. Dette støttes av forsøk der unger utsatt for regimet med 3 timers atskillelse videre ble oppfostret av mødre som bare var atskilt fra sine egne unger i 15 minutter per dag, og motsatt. Avkommet viste seg da å utvikle en fenotype som svarte til den moren de ble oppfostret med etter gjennomføring av separasjonsregimene, uavhengig av om de ble utsatt for 3 timers eller 15 minutters atskillelse postnatalt.

En interessant observasjon er at avkom utsatt for 3 timers separasjon de første ukene postnatalt, fikk tilbakegang av de fleste atferdsmessige avvikene induisert av separasjonen etter 3-4 ukers behandling med antidepressiva av typene SSRI eller selektive noradrenalinreopptakshemmere (3). Den farmakologiske effekten viste seg imidlertid å være forbigående med remisjon av symptomer 10-14 dager etter avsluttet behandling.

I en studie ble det undersøkt hvordan naturlig forekommende forskjeller i omsorgsatferd blant mødre til nyfødte rotteunger virker inn på avkommets atferd (4). Ved å undersøke ungenes utforskertrang og matinntak i ukjente omgivelser fant man at unger av omsorgsfulle mødre i signifikant høyere grad enn avkom av mindre omsorgsfulle mødre viste trang til å utforske ukjente omgivelser og at de hadde større appetitt på mat i slike omgivelser. Dette vitner om redusert grad av frykt hos rotter av mødre med god omsorgskvalitet, noe som samsvarer med funn fra forskjellige separasjonsregimer.

## 4.2 Nevrobiologiske konsekvenser

I en modell for hva som skjer i sentrale områder av hjernen hos rotteunger utsatt for redusert omsorgskvalitet postuleres dette å medføre nedsatt GABA-erg hemming av locus coeruleus (LC) og nucleus tractus solitarius (NTS), noe som medfører økt noradrenerg stimulering av sentrale kjerner i amygdala (CeA) og paraventrikulære kjerner i hypothalamus (PVN) (3). Dette medfører økt utskillelse av CRH fra disse kjernene, noe som igjen fører til økt utskillelse av ACTH fra hypofysen og dermed økt utskillelse av kortikosteron fra binyrebarken, svarende til en økt aktivitet i HPA-aksen (aksen Hypothalamus-Pituitary-Adrenal gland).

Normalt nedreguleres aktiviteten i HPA-aksen av økt kortikosteronnivå gjennom negativ tilbakekopling til hippocampus. Ved vedvarende stress sekundært til redusert omsorgskvalitet nedreguleres imidlertid ekspresjonen av glukokortikoidreseptorer i frontale cortex og hippocampus, slik at den negative tilbakekoplingen fra økt glukokortikoidbelastning hemmes. Samlet fører dette til økt utskillelse av CRH fra PVN, som igjen medfører økt aktivering av HPA-aksen og økt produksjon av glukokortikoider. Den økte glukokortikoidbelastningen kan videre medføre en ytterligere økning i CRH-ekspresjonen i CeA.

I studien der man undersøkte effekten av naturlig forekommende forskjeller i omsorgsattferd ble avkom av de minst omsorgsfulle mødrene funnet å ha nedsatt tetthet av benzodiazepinreseptorer i sentrale og laterale amygdalakjerner og i LC og redusert tetthet av  $\alpha_2$ -adrenoreseptorer i LC (4). Samtidig hadde dette avkommet signifikant økt tetthet av CRH-reseptorer i LC og NTS. I en annen studie ble det observert redusert tetthet av reseptorer for GABA<sub>A</sub> og benzodiazepiner blant annet i LC, kjerner i amygdala og i frontale cortex hos rotteunger utsatt for et separasjonsregime (5).

Det er kjent at afferenter fra amygdala som frigir CRH i LC der fremmer aktiveringen av noradrenerge nevroner som blant annet projiserer til frontale cortex. Frontale cortex er sentral for planlegging og igangsetting av målrettet atferd og skader kan medføre emosjonelle og personlighetsmessige forandringer som kan minne om depresjon (6). Det er holdepunkter for at det er en sammenheng mellom visse former for depresjon, endringer i prefrontale cortex og forstyrrelser i omsetningen av noradrenalin og serotonin.

Redusert tetthet av benzodiazepinreseptorer i amygdala og LC nedsetter muligheten for å dempe aktiviteten i disse strukturene og dermed hemme utskillelsen av CRH og noradrenalin. I tillegg medfører nedsatt tetthet av  $\alpha_2$ -adrenoreseptorer i LC redusert mulighet til å hemme utskillelse av noradrenalin. Samlet fører dette til økt utskillelse av noradrenalin i frontale cortex.

Flere forfattere skisserer altså endringer i rotteungenes hjerner sekundært til redusert omsorgskvalitet der nedsatt GABA-erg aktivitet ser ut til å være en fellesnevner. Mens enkelte fokuserer på aktiviteten i HPA-aksen, utgjør økt utskillelse av noradrenalin i frontale cortex endepunktet i andres fremstilling. Både en hyperaktiv stressrespons og økt konsentrasjon av noradrenalin i frontale cortex kan tenkes å være medvirkende årsak til den observerte tendensen til økt angstattferd. Endringene kan også, ut fra kjennskap til effekter av endringer i frontale cortex og omsetningen av noradrenalin, tenkes å disponere for økt tendens til depresjon.

## 4.3 To typer av glukokortikoid-reseptorer

Det er finnes to forskjellige typer av glukokortikoid-reseptorer, MR og GR. GR antas å være ansvarlig for stressreguleringen med negativ tilbakekopling som demper CRH-produksjonen ved forhøyet kortisol-nivå.

Hos rotter er GR vidt distribuert, særlig finnes rikelig i PVN, hippocampus, cortex og cerebellum, mens MR primært finnes i hippocampus og septumkjernene. Særlig forholdet

mellom aktiverte MR og GR i hippocampus antas å være viktig i reguleringen av både basalt- og stressnivå av kortisol (7). Muligens er endret balanse mellom MR og GR en av mekanismene for endringer i HPA-aksen sekundært til erfaringer tidlig i livet. Det er vist av tidlige erfaringer hos rotter kan medføre vedvarende endringer i denne balansen. Hos rotter har voksent avkom av de mest omsorgsfulle mødrene økt ekspresjon av GR i hippocampus og dermed en mer effektiv tilbakekopling for modulering av stressresponsen. Det er i forsøk vist at man ved å eliminere forskjellen i ekspresjon av GR kan utlikne effekten av tidlige erfaringer på stressresponsen (8). Dette tyder på at endringer i uttrykk av GR i hippocampus kan virke som en mekanisme for tidlige erfaringers pregning av stressresponsen.

#### **4.4 Distribusjon og funksjon av CRH**

CRH er en viktig substans for koordineringen av endokrine, autonome og atferdsmessige komponenter av stressresponsen, dels på basis av sin omfattende utbredelse i strategiske områder av hjernen. CRH produseres i mange av de områdene som er involvert i regulering av frykt og angst, blant annet amygdala. Også for CRH er det identifisert to forskjellige typer av reseptorer, CRH1 og CRH2, som skiller seg både i funksjon og distribusjon (9). Funksjonelt er CRH1 involvert i utskillelsen av ACTH. I PVN finnes det rikelig med CRH-produserende nevroner som projiserer til den mediane eminens i øvre del av hypofysestilken, der CRH frigis til portåresystemet mellom hypothalamus og hypofysen. CRH transporteres gjennom dette til fremre hypofyselapp, der det stimulerer til sekresjon av ACTH (6). Det antas at særlig CRH1 er av betydning for frykt og angst hos rotter og at en forhøyet andel CRH1-reseptorer kan medføre en økt tendens til å oppfatte stimuli som truende (7). CRH2-reseptorer binder det endogene neuropeptidet urocortin med høy affinitet, noe som ser ut til å dempe frykt og stress. Produksjonen av CRH i PVN nedreguleres gjennom negativ tilbakekopling til hippocampus ved at kortisol bindes til MR og GR. Ved hyppig aktivisering av stressresponsen nedreguleres antall reseptorer i hippocampus, dermed forringes systemets selvregulerende egenskaper. Dersom antallet GR reduseres, kan det ha negativ innvirkning på systemets kapasitet til å organisere stressresponsen og til å dempe denne, med det resultat at også lettere former for stress kan gi langvarig økning i kortisol. Et vedvarende høyt kortisolnivå kan igjen se ut til å påvirke CRH-reseptorsystemet i retning av økt andel CRH1-reseptorer. Som for MR/GR systemet er det funnet evidens for at atskillelse fra moren tidlig i livet fører til endringer, med en økt tetthet av CRH1-reseptorer og derigjennom en mulig økt tendens for hjernen til å oppfatte forskjellige erfaringer som truende og stressende. Ved å administrere CRH til LC har man sett at dette øker fyringsraten av noradrenerge celler, noe som fører til økt fryktrespons og nedsatt utforskertrang. Tilsvarende respons er observert ved administrasjon av CRH til amygdala (9). Dette sammenfaller med atferdsendringer man har observert både hos rotter og ikke-humane primater utsatt for stress i form av mindre tilgjengelige mødre, der man også har funnet forhøyet CRH-konsentrasjon i CSF. Det støtter antakelsen om at LC og amygdala er sentrale strukturer i utviklingen av denne typen atferdsendringer. Flere av de typiske symptomene ved angst og PTSD, som økt vaksomhet og unngåelsesatferd, er konsistente med atferd man ser ved økt CRH-aktivitet. Vedvarende økt CRH-aktivitet er også antatt å ligge til grunn for mange av symptomene assosiert med depresjon. Ved direkte å injisere CRH i rotters sentralnervesystem fremprovoseres atferdsendringer som minner om depresjon, noe som støtter denne antakelsen.

#### **4.5 Innvirkning på det serotonerge systemet**

Selv om hovedfokus i de fleste studier på effekter av tidlig stress ser ut til å være rettet mot CRH og HPA-aksen, har også andre systemer til en viss grad blitt undersøkt, spesielt det serotonerge systemet.



I et forsøk ble det identifisert nedsatt aktivitet i serotonerge nevroner ved økende doser av et SSRI-preparat hos voksne rotter som hadde vært separert fra sin mor 3 timer per dag, fra dag 2 til 14 postnatalt. Dette tolkes som et mulig uttrykk for vedvarende endringer i serotonintransportøren sekundært til separasjonen (5). Det er også gjort funn som indikerer signifikante endringer i ekspresjon av serotoninreseptoren hos rotter etter et enkelt tilfelle av 24 timers separasjon fra moren (2). Mens CRH øker fyringsraten av noradrenerge nevroner i LC er substansen assosiert med en hemmende effekt på serotonerge nevroner i rafekjernene. Disse serotonerge nevronene bidrar til å modulere stressresponsen via sine projeksjoner til PVN, amygdala og hippocampus (5). Også redusert GR-tetthet i hippocampus etter tidlig separasjon fra moren har i enkelte studier blitt satt i sammenheng med endret serotonerg aktivitet. Det er altså flere momenter som taler for at vedvarende endringer i det serotonerge systemet kan være med å bidra til en økt neuroendokrin stressrespons etter tidlige traumer.

#### **4.6 Endringer i nervevekstfaktorer**

Ved fødselen er pattedyrs sentralnervesystem fortsatt svært umodent, og det skjer en dramatisk økning i antall nevroner og koplinger i den postnatale hjerne. I denne dannelsen av nerveceller og synapser ligger en mulighet for erfaringsbasert påvirkning av hjernens struktur og funksjon, en plastisitet der nervevekstfaktorer som NGF (Nerve Growth Factor) og BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) antas å være involvert. I sentralnervesystemet syntetiseres og utskilles nervevekstfaktorer avhengig av nevronenes aktivitet. Mens stimulering av glutamatreseptorer medfører oppregulering av NGF-syntesen, har GABA en inhibitorisk effekt.

I en serie eksperimenter ble det sett på hvorvidt forstyrrelser i mor-barn forholdet påvirket ekspresjonen av NGF. Resultatene indikerer at uttrykket av NGF i hippocampus, hypothalamus og cerebral cortex øker proporsjonalt med tiden rotteungene er isolert fra sine mødre. En ledsagende effekt viste seg å være økt hastighet av celledød i neocortex, hvit substans og gyrus dentatus. Hvorvidt denne økningen i celledød medfører en permanent reduksjon i celletall er ukjent (2).

Økningen i ekspresjon av NGF postuleres å være ytterligere en fysiologisk respons på rotteungenes separasjon fra moren. Hva som er mekanismen bak endringen er uklart, men det ble ikke funnet økte nivåer av glukokortikoider hos forsøksdyrene, slik at dette ikke antas å være en aktuell årsak.

#### **4.7 Synapsetetthet i infralimbiske cortex og gyrus cinguli**

Det er også forsøkt kartlagt hvordan erfaringer tidlig i rotters liv påvirker den synaptiske sammensetningen i enkelte områder av hjernen. Interaksjonen mellom nyfødte Octodon Degus (OD), klassifisert som en type kanin, og deres mødre ble postulert å kunne ha en regulatorisk funksjon av betydning for utvikling og vedlikehold av synaptiske forbindelser under dannelsen av funksjonelle nevrone kretser i de nyfødtes hjerner (10). Det ble stilt spørsmålsteget ved om de atferdsmessige avvik som kan observeres etter kroniske forstyrrelser i mor-barn relasjonen kunne være et resultat av endret eller avvikende utvikling av slike synaptiske forbindelser, spesielt innenfor de limbiske strukturer. For å undersøke dette nærmere ble det sett på effektene av periodisk separasjon av nyfødte unger fra moren, fra dag 1 til dag 21 etter fødselen, etterfulgt av sosial isolasjon fra dag 21 til dag 45.

Ved hjelp av lys- og elektronmikroskopiske undersøkelser ble synaptisk tetthet innenfor infralimbiske cortex (underområde av prefrontale cortex) kvantifisert. Det ble skilt mellom to typer av synapser, såkalte spine og shaft synapser, avhengig av det postsynaptiske angrepspunkt. Spine synapsene tilsvarer synapser der det postsynaptiske angrepspunktet er symmetrisk (antatt inhibitorisk) og shaft synapsene de synapsene der det postsynaptiske angrepspunktet er asymmetrisk (antatt eksitatorisk). Resultatene viste en betydelig høyere

synapsetetthet hos dyr som ble atskilt fra moren, sammenliknet med normale kontroller, mens forholdet mellom symmetriske (inhibitoriske) og asymmetriske (eksitatoriske) synapser ikke viste signifikante forskjeller mellom de to gruppene. I en gruppe håndterte dyr ble det funnet økt tetthet av begge synapsetypene, hvilket indikerer at håndtering i seg selv bidrar til de synaptiske forandringene. Disse dyrene viste seg også å ha signifikant færre asymmetriske (eksitatoriske) shaft synapser sammenliknet med kontrollgruppen, en forandring som ser ut til å være spesifikk for denne typen manipulasjon.

Infralimbiske cortex hos OD har resiproke forbindelser blant annet med amygdala. Muligens kan disse forbindelsene være av betydning for kognitive og affektive aspekter av emosjonelt motivert atferd. Hvilke synaptiske subpopulasjoner som eventuelt påvirkes av de aktuelle manipulasjonene kan ikke bestemmes ut fra denne studien, men det er fristende å spekulere i om for eksempel forbindelser mellom infralimbiske cortex og amygdala er berørt og om tilsvarende synaptiske forandringer kan ligge til grunn for noe av den svekkede kognitive og sosioemosjonelle utviklingen man har sett hos depriverte barn.

I en noe tilsvarende studie valgte man å fokusere på tettheten av spine og shaft synapser på apikale dendritter i lag III av pyramideceller i fremre deler av gyrus cinguli i OD (11). Håndterte dyr viste seg å ha høyere tetthet av spine synapser enn kontrollene. I gruppen utsatt for maternell separasjon fant man ytterligere økt tetthet av spine synapser, mens man her i tillegg fant redusert tetthet av shaft synapser. Om lag halvparten av den økte spine tettheten i den depriverte gruppen ble estimert å kunne tilskrives håndteringen alene.

Dette avviker fra funn i studien av infralimbiske cortex, noe som kan tyde på at disse forandringene er spesifikke for fremre deler av gyrus cinguli. De induerte synaptiske forandringene viste seg å være til stede også flere uker etter at dyrene var plassert tilbake i sine normale sosiale omgivelser, hvilket kan tyde på at forandringene er av vedvarende karakter.

Det gjøres ikke noe forsøk på å avklare hvilke nevralkretser som berøres av den endrede synapsetettheten, men eksitatorisk påvirkning fra amygdala, hippocampus og hypotalamus nevnes som muligheter. Økt eksitatorisk påvirkning fra amygdala kan tenkes å medføre endret angstadferd, mens endret påvirkning fra hippocampus kan påvirke læring og hukommelse. For en videre avklaring foreslår forfatterne at det må sees nærmere på sammenhengen mellom morfologiske forandringer, atferd og kognisjon.

#### **4.8 Epigenetisk programmering**

Studier der rotter født av mødre med en lav grad av slikke og kjæle atferd umiddelbart flyttes til og oppfostres av mødre med høy grad av slikke og kjæle atferd viser at disse rottene utvikler en stressrespons tilnærmet lik responsen hos dyr født og oppfostret av mødre med en høy grad av slikke og kjæle atferd. Dette tyder på at variasjoner i mødrenes atferd kan virke som en mekanisme for ikke-genetisk overføring av forskjeller i stressrespons.

I en rottestudie ble det observert at forskjeller i mødrenes omsorg hadde direkte innvirkning på metyleringen av et spesifikt exon som fungerer som en promotor som regulerer uttrykket av GR i avkommets hippocampus (8). Denne forskjellen i metylering utviklet seg i løpet av avkommets første leveuke og vedvarte til voksen alder. Avkom av mødre som gav den beste omsorgen hadde økt acetylering av et spesifikt histon assosiert med GR promotoren og økt interaksjon mellom NGFI-A (nerve growth factor-inducible protein A) og promotoren. Forsøk med kryss-oppfostring viste at endringene primært var en effekt av mødrenes omsorg og ikke av genetisk arv.

Videre ble det testet om man, ved å benytte en histon deacetylase hemmer, kunne øke acetyleringen av histonet assosiert med GR promotoren, noe som igjen ville kunne medføre DNA demetylering, reversert NGFI-A binding og reversert programmering av stressresponsen hos avkom av mødre med lav omsorgskvalitet. Forsøk med infusjon av deacetylase hemmer

intracerebralt i ventriklene hos det voksne avkommet viste at slik behandling gav en signifikant reduksjon i metylering. Reverseringen i epigenetisk struktur viste seg å være assosiert med en økning i GR ekspresjon i hippocampus og en eliminering av effekten av morens omsorgsferd på stressresponsen.

Ut fra dette ser DNA metyleringen ut til å representerer en stabil epigenetisk markør som kan gi en sannsynlig forklaring på den vedvarende effekten av morens omsorg på avkommets stressrespons.

#### **4.9 Kan lærdom fra dyrestudier overføres til mennesket ?**

Mange av de eksperimentelle oppsett med kunstig induserte påvirkninger kan, av etiske grunner, naturlig nok ikke gjennomføres på mennesker. Gnagere som rotter og OD kan derfor være et godt utgangspunkt for å forstå hjernens anatomi og funksjonelle forbindelser. Man vet en god del om interaksjonen mellom genotype og fenotype og dyrene representerer en rimelig tilnærming til enkelte av menneskets sosiale atferdsmønstre. For eksempel er OD vist å utvikle en sterk tilknytning til sine foreldre. De lærer blant annet å lytte til og respondere på morens stemme i løpet av sine første levedager, noe som ser ut til å være en viktig faktor i tilknytningsutviklingen.

Det er likevel begrenset hva man kan få ut av modeller av gnagere med hensyn til kompleks menneskelig atferd og deres korte liv begrenser muligheten til å studere langsiktige effekter som for eksempel utvikling psykisk sykdom sekundært til senere stressende livshendelser. Ved vurdering av rottemodeller som basis for forståelsen av hjernens utvikling hos primater inkludert mennesket er det dessuten viktig å ta med i betraktningen at nyfødte rotter har en svært umoden hjerne i forhold til nyfødte primater, den tilsvarer omkring 23. gestasjonsuke hos mennesket. I forhold til menneskets tidsakse utvikler imidlertid rottens hjerne seg svært raskt etter fødselen. Etter en uke har hjernen oppnådd en modenhet svarende til det nyfødte menneskets hjerne og ved to ukers alder tilsvarer den omtrent modenheten av et førskolebarns hjerne (7).

Både i hjernestruktur og atferdsmønstre ligger primater nærmere mennesket. I tillegg til etiske og politiske begrensninger i bruken av dem som forsøksdyr har de imidlertid en mer kompleks genetikk og lengre levetid og dermed lengre gjennomføringstid for studiene enn gangere. Hvilke forsøksdyr som er best egnet vil ofte være avhengig av hva man ønsker å studere. I en analyse av bruken av dyremodeller fremmes gnagere som velegnet ved studier av hjernens anatomi og struktur samt genetiske forhold, mens primater vurderes som bedre egnet der man ser på mer kompleks atferd eller der man ønsker å vurdere billedmessig fremstilte strukturer og aktiviteter i hjernen (12).

Det er i denne oppgaven lagt hovedvekt på nevroendokrine, strukturelle og genetiske konsekvenser av manglende omsorg, det har derfor vært mest naturlig å ta utgangspunkt i modeller fra gnagere. Det er foreløpig ikke godt nok avklart i hvilken grad funn fra disse dyremodellene kan overføres til mennesker for å forklare effektene av tidlig stress, men de danner likevel et nyttig utgangspunkt for vår forståelse.

## **5 STRESSRESPONSEN HOS BARN**

### **5.1 Barnets normale stressrespons**

Forskning har vist at friske spedbarn har et lavt basalnivå av kortisol. Ved mildt stress, som ved legeundersøkelse, responderer de med en forsiktig økning i kortisol, mens større grader av stress medfører en kraftigere kortisolrespons. Innen barnet har fylt et år blir det imidlertid vanskeligere å provosere frem en økning i kortisol. For eksempel viste kartlegging av kortisolresponsen ved vaksinerings av 2, 4 og 6 måneder gamle friske barn at man hos de på 2

måneder fikk en kraftig respons, mens responsen hos de på 4 og 6 måneder var mer forsiktig. Fra barnet er ett år og i et hvert fall frem til det er 18 måneder har man funnet at responsen ved fysisk undersøkelse og vaksinerings er ytterligere redusert i forhold til ved 6 måneder (7). Nyfødte har ikke den døgnvariasjonen i kortisol som voksne har. De ser derimot ut til å ha to topper i kortisolnivå med 12 timers mellomrom, men uten relasjon til tid på døgnet. Ved omkring tre måneders alder er det etablert et typisk mønster med en topp tidlig på morgenen. Imidlertid er det først ved omkring fire års alder det utkrystalliserer seg et tydelig mønster med reduksjon i kortisolnivå fra morgenen til ettermiddagen. Muligens kan dette forklares ut fra modningen av søvn/våkenhetsrytmen som utvikler seg over disse årene (13).

Selv om fokuset på stressresponsen primært har vært rettet mot økninger i kortisolnivå, har det også vært registrert at systemet kan påvirkes i motsatt retning med et resulterende redusert kortisolnivå. Eksponering for ukjente omgivelser antas generelt å bidra til et økt kortisolnivå. Hos spedbarn ser det derimot ut til å være motsatt, slik at eksponering for nye omgivelser, i et hvert fall så lenge eksponeringen skjer i morens nærvær og den for øvrig er egnet til å fremkalle en positiv affekt, medfører redusert kortisolnivå. En tilsvarende reduksjon ved deltakelse i spennende aktiviteter har vært observert hos førskolebarn. Ved flere studier av førskolebarn er det også målt lavere kortisolnivåer på morgenen når disse er målt i barnehagen, enn når de er målt i hjemmet. Når disse barna i mange sammenhenger ser ut til å ha lavere kortisolnivå enn basalnivået hjemme, kan det virke som en beskyttelsesmekanisme som skal forhindre de skadelige effektene av forhøyet kortisol på organsimen under utvikling. Selv om det skal en del til for å øke kortisolnivået, lar barna seg lett påvirke i sin atferd ved eksponering for belastende situasjoner. Dermed blir det en dissosiasjon mellom barnas atferdsmessige uttrykk for misnøye og HPA-aksens aktivering, i hvert fall målt som kortisol utskilt fra binyrebarken. Det ser ut til at det gjennom småbarnsårene og i førskolealder er vanskelig å heve kortisolnivået, i et hvert fall ved lettere provokasjoner. Man vet imidlertid lite foreløpig om hvor lenge denne hyporesponsiviteten vedvarer.

## **5.2 Betydningen av god omsorg og trygg tilknytning**

Med bakgrunn i at man hos rotter har funnet en sammenheng mellom dempet kortisolrespons og den omsorgen rotteungene får fra sine mødre, har det blitt undersøkt hvorvidt kvaliteten på den omsorg et barn mottar også er av betydning for barnets kortisolrespons. Spedbarn med omsorgsgivere som i normal til høy grad responderte på barnas signaler og behov, utviklet den forventede reduksjonen i kortisolrespons ettersom de ble eldre, mens barn med lite sensitive omsorgspersoner derimot utviste en økning i kortisolrespons da de var mellom 6 og 15 måneder (7). Dette indikerer at mennesker, i likhet med det man har funnet hos rotter, ser ut til å ha en periode tidlig i livet der de utviser liten kortisolrespons ved stress, men at denne reduksjonen i respons er sensitiv for de omsorgsforhold barnet lever under. Parallelt med dette viser flere andre studier at barn med en trygg tilknytning ikke får økt kortisolnivå når de utsettes for moderat stress, mens barn med utrygg tilknytning får et økt kortisolnivå (7, 14). Hos barn med uorganisert tilknytning er det observert en enda kraftigere kortisolrespons ved stress enn hos barna med utrygg tilknytning. Barna med utrygg tilknytning har typisk vært utsatt for gjentatte stressende relasjonelle erfaringer på grunn av en primæromsorgsgiver som ikke har evnet å trøste og trygge barnet ved behov. Det er sannsynlig at den samlede effekten av et slikt tilbakevendende stress vil medføre økt HPA-aktivering med langvarig økning i kortisolnivå og ledsagende uheldige effekter på de nevralkretser som er involvert i stressreguleringen. Implikasjonene av dette er at sensitiv omsorg fungerer som en buffer i forhold til aktivering av HPA-aksen.

Effekten av sensitiv og oppmerksom omsorg er at det tillater barnet å erfare og gi uttrykk for uro, redsel og misnøye slik at den oppmerksomme omsorgspersonen igjen kan hjelpe og trygge barnet uten at det fremprovoseres økning i kortisolnivået (13). Dette kan gi barna en

følelse av at den truende situasjonen er håndterbar. Barn som ikke mottar oppmerksomhet og trøst i stressende situasjoner vil derimot kunne føle situasjonen uhåndterbar og dermed atskillig mer truende, noe som kan være årsaken til den økte kortisolresponsen hos disse barna. Uten en trygg tilknytning og tilgang på sensitive omsorgspersoner ser det ut til at småbarna er like sårbare for hypersekresjon av kortisol som det spedbarn er. Barn med et temperament som gjør dem sårbare for angst eller sinne ser dessuten ut til å være ekstra utsatt for en slik hypersekresjon.

I en studie av stressresponsen hos 6 måneder gamle barn undersøkte man den spesifikke effekten av mødrenes sensitivitet overfor barna (15). 1292 familier i rurale og til dels fattige områder av to amerikanske stater ble undersøkt. Det ble først gjennomført et hjemmebesøk der spedbarna ble utsatt for aktiviteter beregnet på å fremme emosjonelle reaksjoner, som å strekke seg etter en leke og bli vist forskjellige ansiktsmasker. Ved disse besøkene samlet man tre prøver av spytt, en før aktivitetene, en 20 minutter etter og en 40 minutter etter aktivitetene. Ved et nytt hjemmebesøk litt senere ble samspillet mellom mor og barn observert og videotapet i 15 minutter, hvoretter det ble vurdert og rangert etter morens sensitivitet overfor barnet.

I snitt viste barna seg å reagere med en økning i kortisol i spytt fra basalt nivå før aktivitetene til en topp ved målingen 20 minutter senere, mens man 40 minutter etter aktivitetene ikke fant vesentlig endring fra basalnivået. Imidlertid viste det seg at høyere grad av maternell sensitivitet var assosiert med et lavere basalt kortisolnivå og en kraftigere kortisolrespons 20 minutter etter aktivitetene enn hos barna med mindre sensitive mødre. Fra 20 til 40 minutter etter forsøket falt kortisolnivået kraftig hos barna med de fleste sensitive mødrene, slik at dette etter 40 minutter nærmet seg samme nivå som hos barna i den andre gruppen ved dette tidspunktet. Resultatene indikerer at også normale variasjoner i maternell sensitivitet har betydning for HPA-systemets reaktivitet og regulering ved emosjonell aktivering hos 6 måneder gamle barn.

I en annen studie ble det tatt utgangspunkt i 185 barn av mødre fra middelklassen og med minimum fullført videregående skole (16). Ved 4 måneders alder hadde barna blitt undersøkt for emosjonelle og motoriske reaksjoner ved eksposisjon for ukjente stimuli. Ved 9-måneders alder ble barna inndelt i tre grupper, en kontrollgruppe, en gruppe som ved 4 måneder hadde reagert med høy grad av negative reaksjoner på fremmede stimuli og en gruppe som ved 4 måneder hadde reagert med høy grad av positive reaksjoner på fremmede stimuli. Barna ble så først undersøkt i laboratoriet, der man tok EEG samt testet barnas temperament (Lab-TAB test) og sosiale atferd (ESCS test). Innen to uker etter laboratoriebesøket ble det deretter foretatt et hjemmebesøk der man skåret morens sensitivitet i omsorgen for barnet samt at man skåret barnas positive og negative affekter under interaksjon med mødrene. Basert på skåringen av mødrenes sensitivitet ble det så trukket ut to subgrupper av barn, den ene svarende til de med de mest sensitive mødrene og den andre med de minst sensitive mødrene. Både barn med ekstremt og de med normalt temperament målt ved 4 måneders alder var representert i begge gruppene.

Resultatene viste at sammenliknet med barn av de mest sensitive mødrene, hadde barn av de minst sensitive mødrene signifikant større sannsynlighet for å utvise høyre frontal asymmetri på EEG, de skåret signifikant høyere på frykt ved Lab-TAB undersøkelsen samtidig som de skåret dårligere på sosial atferd ved ESCS. For å utelukke effekter av barnas temperament gjorde man en statistisk analyse basert på disse resultatene som viste at temperament ikke hadde signifikant effekt på frontalt EEG, frykt eller sosial atferd. Forskernes konklusjon fra undersøkelsen var at variasjoner i mødrenes omsorgskvalitet kan påvirke barnas stressreaktivitet og regulering, også når omsorgen ligger innenfor det som må anses normalt innenfor en lavrisikogruppe av foreldre.

### **5.3 Varighet av påvirkningen**

Hvorvidt den tidlige aktiveringen av HPA-aksen har en vedvarende effekt på menneskets utvikling synes foreløpig uavklart, selv om man i en rekke studier har forsøkt å vurdere nettopp dette.

I en studie ble barn adoptert fra Romania testet med tanke på kortisolutskillelse 6 år etter at de var adoptert bort (7). Man skilte i undersøkelsen mellom barn som ble adoptert bort før de var fire måneder gamle, barn som ble adoptert bort etter mer enn åtte måneder i institusjon og barn som hadde vokst opp med sin egen familie. Gruppen adoptert bort etter mer enn 8 måneder på institusjon i starten av livet viste seg å ha et høyere kortisolnivå gjennom dagen enn de andre gruppene, mens de som ble adoptert bort før de var 4 måneder gamle hadde kortisolnivåer som ikke skilte seg fra barn vokst opp i sine egne familier. Barna med høyest kortisolnivåer var de som hadde levd under de mest depriverende forholdene i mer enn 20 måneder.

Tilsvarende har undersøkelser av barn som har vokst opp i sine egne familier, men som har blitt neglisjert av sine foreldre, vist en avflatning av den forventede døgnrytmen i kortisol, sammenliknet med kontroller. I en studie ble barn som hadde vært utsatt for neglisjering og misbruk tidlig i livet, testet i 11-års alderen, flere år etter at de hadde kommet inn i gode omsorgsforhold. Man så her på metabolitter fra kortisol og noradrenalin utskilt i barnas urin. Disse barna hadde økt konsentrasjon av slike metabolitter, sammenliknet med kontroller med normale oppvekstvilkår. Økningen i metabolittene var dessuten positivt korrelert med varigheten av neglisjering og mishandling.

Selv om det finnes få tilgjengelige studier av neglisjerte barn etter at barna har blitt 5 år gamle, gir de studiene som er utført ikke grunn til å tro at bedring av omsorgsforholdene nødvendigvis vil reorganisere HPA-systemet tilbake til normalen. Det ser ut til å være en viss grad av plastisitet i systemet, samtidig som graden og varigheten av de dårlige omsorgsforholdene tidlig i livet ser ut til å ha betydning for reguleringen av kortisolnivået også etter at barna har kommet under gode omsorgsbetingelser.

Ved retrospektive studier av voksne har man funnet indikasjoner på at traumatiske erfaringer og stress tidlig i livet er assosiert med langvarig sensitisering av stressresponsen. I en sammenliknende studie fant man at kvinner med en historie på misbruk som barn og som ved undersøkelsen var deprimerte, hadde hele seks ganger så kraftig ACTH-respons på stress sammenliknet med friske kontroller (17). I en annen studie fant man en dempet ACTH-respons ved eksogen administrasjon av CRH hos deprimerte kvinner som ble misbrukt som barn. Hos voksne som mistet en tilknytningsperson som barn har man sett endringer i kortisolresponen hos de av dem som senere vokste opp med en ikke optimal omsorgssituasjon.

## **6 NEUROBIOLOGISKE KONSEKVENSER AV TIDLIG STRESS**

### **6.1 Kritiske perioder for sårbarhet**

Gjentatte og alvorlige episoder med traumer og neglisjering kan medføre endringer i hjernens funksjonelle og strukturelle integritet. Utfallet av påvirkningen avhenger av hjernens modning i den eller de fasene den utsettes for belastningen. Hos barn er limbiske strukturer og neocortex svært umodne og derfor ekstra sårbare for slik uheldig påvirkning. En sentral struktur for atferd som modnes svært sent er prefrontale cortex. Myeliniseringen der er ikke fullført før personen er i 20-årene, noe som gjør denne strukturen er sårbar helt opp i ung voksenalder.

I kritiske tidsvinduer for utviklingen av de forskjellige hjernestrukturer er hjernen avhengig av å motta spesifikke signaler fra omgivelsene for en normal modning og organisering. Barnets hjerne utvikler nye synapser som respons på stimuli, noe som gjør den svært mottakelig for

læring, samtidig som det øker sårbarheten for uheldige påvirkninger. Når hjernen over tid mottar uheldige signaler fra sine omgivelser kan det medføre en varig tilpasning av hjernens strukturer som er uhensiktsmessig på sikt, som for eksempel en overaktiv stressrespons og overaktivitet i de limbiske strukturer. Katekolaminer og glukokortikoider utgjør organismens førstelinjen i forsvaret mot forhold som truer likevekten og de er viktige elementer i hjernens normale utvikling. Samtidig virker de nevrotoksisk i vedvarende forhøyede konsentrasjoner.

## 6.2 Nevrohormonelle endringer

Glukokortikoider har viktige regulatoriske effekter på hippocampus, amygdala og prefrontale cortex. De kan forsterke aktiviteten i amygdala og medføre økt ekspresjon av CRH. Via projeksjoner fra amygdala medfører dette økt aktivering av LC, med resulterende økt utskillelse av noradrenalin som projiseres tilbake til amygdala, hippocampus og prefrontale cortex. Aktiveringen av amygdala medfører også økt utskillelse av CRH fra hypothalamus med økt aktivering av HPA-aksen samt økt aktivering av autonome sentre i hjernestammen med påfølgende økt aktivitet i LC. Aktivering av LC bidrar til økt sympatisk aktivitet og til en ytterligere forsterket aktivering av HPA-aksen. Koplingene og de gjensidige påvirkningene mellom disse strukturene bidrar til en mer langvarig og kraftfull stressrespons. Økt konsentrasjon av CRH i CSF har i flere studier vært knyttet til PTSD og depresjon og man har kunnet dokumentere forhøyet aktivitet i LC og økt forekomst av noradrenalin hos noen pasienter med panikkangst, PTSD og depresjon (9,18).

Både økt noradrenalin fra LC og den stressinduserte aktiveringen av amygdala bidrar til å hemme aktiviteten i prefrontale cortex. Som tidligere nevnt under kapittelet om dyrestudier kan endringer i frontale cortex medføre emosjonelle forandringer som kan minne om depresjon, og forstyrrelser i omsetningen av noradrenalin er av betydning for utvikling av angst og depresjon. Stress og belastninger tidlig i livet kan medføre vedvarende økning i CRH som igjen, ut fra de nevnte koplinger og strukturer, kan påvirke individets atferd. I tillegg til en økt stressrespons kan det blant annet føre til økt angstatferd, PTSD og depresjon.

Dysfunksjon av prefrontale cortex har, i tillegg til noradrenalin, vært assosiert med forhøyede nivåer av dopamin. Økt eksposisjon for stress medfører høyere omsetning av dopamin i flere områder, blant annet frontale cortex (19). Det er gjort funn av økt konsentrasjon av dopamin i henholdsvis prefrontale cortex og amygdala sekundært til stress, mens resultatene vedrørende nucleus accumbens er divergerende (18,20). Denne kjernen utgjør en vesentlig del av ventrale striatum og mottar rikelig med dopaminerge afferenter fra kjerner i mesencephalon (6).

Ukontrollert stress er funnet å medføre nedsatt konsentrasjon av dopamin (18). Andre har identifisert en økning i dopamin ved tidlig stress (20). Hos traumeofre er det gjort funn av nedsatt dopaminerg funksjon og det har vært spekulert på om typiske symptomer ved PTSD kan være manifestasjoner av dopaminerg dysregulering (19). Det er i flere kliniske studier funnet økt forekomst av dopamin i plasma og i urin hos pasienter med PTSD, mens det motsatte ser ut til å være tilfelle ved depresjon. Det er imidlertid forsket lite på betydningen av dopamin i forbindelse med stressrelatert psykopatologi.

Studier på primater har vist at tidlig separasjon fra moren reduserer konsentrasjonen av serotonin i hjernen, samtidig som det ledsages av en mer aggressiv og mindre tilknytningsorientert atferd. Det er også gjort studier på mennesker som indikerer tilsvarende mønstre av endret fysiologisk regulering hos barn oppvokst i familier karakterisert av aggresjon og manglende varme og blant barn utsatt for misbruk (21). Andre forskere fokuserer derimot på økt omsetning av serotonin i områder som prefrontale cortex, nucleus accumbens, amygdala og laterale hypothalamus ved forskjellige former for akutt stress, uten at dette trenger å stå i noen motsetning til funn av nedsatt konsentrasjon (18).

Serotonin kan både ha en angstfremmende og en angstdempende effekt, avhengig av lokalisasjon og hvilken type serotoninreseptor som aktiveres. Mens 5-HT<sub>2A</sub> har en

angstfremmende effekt, har 5-HT<sub>1A</sub> en angstdempende effekt. 5-HT<sub>1A</sub> finnes i de øvre kortikale lag, i hippocampus, amygdala og rafekjernene. Man har i forsøk på knockout-mus sett at man ved å slå ut ekspressjonen av 5-HT<sub>1A</sub> under den embryologiske utviklingen og tidlig postnalt får frem en engstelig fenotype som ikke kan reverseres selv etter gjeninnsetting av 5-HT<sub>1A</sub> reseptorer. Dette i motsetning til det man har sett hos voksne dyr, der gjeninnsetting av en funksjonell reseptor tilbakefører den opprinnelige fenotypen. Dette kan tyde på at en endret reseptorfunksjon tidlig i livet kan medføre vedvarende forstyrrelser i reguleringen av angstatferd. Postsynaptisk ekspresjon av 5-HT<sub>1A</sub> undertrykkes av kortisol. Ved stress tidlig i livet kan det dermed være slik at et forhøyet kortisolnivå medfører nedregulering av 5-HT<sub>1A</sub> og gir en vedvarende endring i fenotype med økt disposisjon for å utvikle angst. Det er også funnet nedsatt tetthet av 5-HT<sub>1A</sub> hos deprimerte pasienter, både under en pågående depressiv episode og i sykdommens remisjonsfase (18).

Det er i dyrestudier gjort funn som tyder på at stress tidlig i livet fører til en vedvarende endring i sammensetningen av GABA<sub>A</sub> komplekset i amygdala, noe som medfører redusert tetthet av høyaffinitets GABA<sub>A</sub> reseptorer og benzodiazepinerreseptorer (20). Når organismen utsettes for ukontrollerbart stress reduseres aktiveringen av benzodiazepinreseptorer i korteks, enkelte studier tyder også på redusert aktivering i hippocampus. Dette støtter hypotesen om at endringer i benzodiazepine-binding, spesifikt i frontale cortex, har betydning for utviklingen av angst (18). Man har ved hjelp av forskjellige typer billedundersøkelser kunnet påvise redusert aktivering av benzodiazepinreseptorer hos pasienter med PTSD og panikk lidelse. En genetisk betinget lav tetthet av benzodiazepinerreseptorer kan være en mulig genetisk predisposisjon for å utvikle stressrelatert angst.

### **6.3 Strukturelle endringer**

Særlig er områder av hjernen som fortsatt er under utvikling postnalt, områder som gjennomgår en viss grad av postnatal nevrogenese og områder med en høy tetthet av glukokortikoidreseptorer sårbare for tidlige belastende erfaringer.

Et område som tilfredsstiller alle disse kravene er hippocampus. Som i flere andre områder skjer det der en overproduksjon av aksonale og dendrittiske forgreninger, synapser og reseptorer postnalt. Postpubertalt gjennomgår disse områdene så en beskjæring og eliminasjon av forgreninger og synapser. Tidlig stress ser ut til å forhindre den pre- og peripubertale overproduksjonen av synapser i hippocampus, uten at senere beskjæring forhindres. Dette medfører en vedvarende reduksjon i synapsetetthet (20).

Studier der man har forsøkt å kartlegge effekter på hippocampus av misbruk tidlig i livet viser sprikende resultater. I forskjellige studier er det observert enten bilateralt redusert volum, kun venstresidig volumreduksjon eller ingen påvisbar volumreduksjon (20). Fra en annen studie rapporteres det om atrofi av hippocampus hos kvinner med PTSD som hadde vært utsatt for tidlig misbruk (17). Hvorvidt atrofi i disse tilfellene er et resultat av langvarig glukokortikoidbelastning er det uenighet omkring, men det er funnet korrelasjon mellom skade av hippocampus og forhøyet kortisol. Nyere data kan tyde på at hypersekresjon av CRH i seg selv kan være medvirkende årsak til atrofi. En annen mulighet som har vært skissert av flere er at redusert størrelse på hippocampus ikke nødvendigvis er en konsekvens av tidlig misbruk, men en risikofaktor for at PTSD skal vedvare til voksen alder hos de som er misbrukt. Dette er konsistent med en studie på krigsveteraner der det ble funnet en mindre hippocampus hos de krigsveteranene som utviklet PTSD enn hos dem som ikke fikk PTSD. Det viste seg at de monozygote tvillingene til krigsveteranene med PTSD også hadde redusert størrelse på hippocampus.

Studier både på mennesker og dyr kan tyde på at stress kan føre til hypertrofi av amygdala. Hos pasienter med førstegangs depresjon har man funnet forstørret amygdala. Man har ved gjentatt stress hos rotter funnet hypertrofi av dendritter i amygdala, det kan dermed tenkes at



hypertrofi av dendrittforgreninger er årsaken til forstørret amygdala hos de deprimerte pasientene. Også hos barn med generell angst og depresjon, muligens sekundært til tidlige traumer, har man funnet holdepunkter for hypertrofi og overaktivitet i denne strukturen. Imidlertid har man ved langvarige depressive tilstander funnet atrofi både av prefrontale cortex og amygdala (21). Dette støttes av antakelsen om at kronisk stress bidrar til atrofi av prefrontale cortex og amygdala (22). I en studie ble det funnet redusert volum av amygdala bilateralt hos en gruppe kvinner med borderline personlighetsforstyrrelse som ble misbrukt som barn (20). I flere andre studier har man imidlertid ikke funnet forskjeller i amygdala mellom individer med PTSD etter tidlig misbruk og kontroller. Resultatene så langt er altså sprikende og det vil være behov for flere studier dersom man skal kunne dokumentere en eventuell slik sammenheng. I en studie av misbrukte barn med PTSD er det funnet nevronalt tap og dysfunksjon i fremre del av gyrus cinguli.

Også områder med høy grad av myelinisering, som corpus callosum, er potensielt sårbare for tidlig stress, siden høyt glukokortikoidnivå undertrykker proliferasjon av gliaceller som er nødvendige for myeliniseringen. Det ble i en studie forsøkt å kartlegge om det hos barn utsatt tidlige traumer finnes endringer i corpus callosums anatomi (23). Hos gutter fant man at neglisjering, i større grad enn fysisk eller seksuelt misbruk eller PTSD, medførte en markert reduksjon i størrelsen av spesifikke områder av corpus callosum. Hos jenter hadde neglisjering atskillig mindre innvirkning enn hos gutter. Derimot hadde seksuelt misbruk en signifikant betydning for størrelsen på enkelte deler av denne strukturen hos jentene. Forskning har vist at det er kjønns spesifikke forskjeller i når myeliniseringen skjer i enkelte områder av hjernen. Hos voksne har man funnet kjønns spesifikke forskjeller i utvikling av nervefibre i corpus callosum. Kanskje kan dette være et grunnlag for forskjeller i tidsvinduer for sårbarhet hos gutter og jenter. Selv om resultatene fra studien indikerer at det er en signifikant assosiasjon mellom neglisjering og misbruk og størrelsen på corpus callosum, beviser denne ingen årsakssammenheng. Funnene støttes imidlertid også av funn fra dyrestudier.

#### **6.4 Lateralisering**

Mens venstre hemisfære vanligvis er spesialisert med tanke på språk samt logisk og analytisk tenkning, knyttes persepsjon og uttrykk av følelser, særlig de negativt ladde følelsene, typisk til høyre hemisfære. Høyre hemisfære er også ansett for å spille en hovedrolle i nevroendokrin regulering av stressresponsen og autonom aktivering. Det er funnet å være voksende evidens for at stress-systemets nevralt kretser er lokalisert til den tidlig utviklede høyre hjernehalvdel (22).

I en studie på spedbarn rapporteres det at hjernens volum øker raskt gjennom de to første årene (22). Mens barn under 2 år har større høyre enn venstre hjernevolum kan man ved 2-års alder se normal voksen fremtoning av hjernen. De første 2-3 årene av livet, den fasen da tilknytning til primær omsorgsgivere primært finner sted, anses for å være en kritisk periode for den erfaringsbaserte modningen av hjernen. I denne tidlige fasen av livet anses høyre hemisfære å være dominant og tilknytningsatferd er hovedsakelig knyttet til høyre hemisfæres funksjon (14). Dermed vil tilknytningserfaringer i løpet av de 2 første årene kunne ha en direkte påvirkning på den erfaringsbaserte modning av høyre hjernehalvdel. Selv om høyre hjernehalvdel har sin vekstspurt i løpet av de første 2 årene, fortsetter den å gå inn i sykluser med erfaringsbasert vekst og danner forbindelser med den senere utviklede venstre hjernehalvdel som er sårbar for påvirkning ved senere relasjonelle traumer som for eksempel seksuelt misbruk.

Ved hjelp av EEG har man funnet at venstre hemisfære var mer moden enn høyre i friske, høyrehendte barn, mens barn innlagt i psykiatrisk sykehus og med en historie på misbruk hadde en signifikant mer moden høyre enn venstre hemisfære (20). Mens høyre hemisfære

hadde utviklet seg omtrent likt i de to gruppene, hadde venstre hemisfære kommet betydelig kortere i sin utvikling hos de misbrukte barna. Det er postulert at en hemmet utvikling av venstre hemisfære kan gjøre individet mer avhengig av høyre hjernehalvdel og følgelig med en tendens til forsterket persepsjon av og reaksjon på negative affekter (19).

Hos aper er det registrert en korrelasjon mellom forhøyet kortisolnivå og høyere EEG-aktivitet i høyre enn venstre hjernehalvdel, mens det hos mennesker er registrert høyere høyre enn venstre EEG-aktivitet ved negativ affekt (24). Hos barn av deprimerte mødre er det observert høyere aktivitet i høyre enn i venstre prefrontale cortex. Barn av lite sensitive mødre ble i en studie funnet å ha økt sannsynlighet for å utvise høyre frontal asymmetri på EEG (16). Andre konkluderer derimot med at tidlige traumer medfører patologisk utvikling av høyre hjernehalvdel og at man i lys av høyre hjernehalvdels betydning for stressresponsen kan forstå nyere data som indikerer at traumatiske erfaringer tidlig i livet medfører økt sårbarhet for stress senere i livet (22). Det ser altså ut til å være en viss diskrepans mellom resultatene når det gjelder hvilken hemisfære som i størst grad tar skade av tidlig stress og hvilken funksjonell betydning dette har.

På grunn av spesialiseringen av hemisfærene er det viktig med kommunikasjon mellom dem gjennom corpus callosum. Hos små barn er imidlertid denne evnen til informasjonsutveksling begrenset av manglende modning av corpus callosum (19). Det er fremsatt en hypotese om at tidlig stress i sterk grad påvirker kommunikasjonen, muligens mediert gjennom redusert volum av corpus callosum. Det vises blant annet til en studie der det ble funnet sammenliknbar aktivitet i begge hemisfærer hos friske kontroller ved fremkallelse av et nøytralt minne og et vondt barndomsminne, mens tidlig traumatiserte barn hadde en markert lateralisering med nedsatt aktivitet i venstre hemisfære ved fremkalling av det nøytrale minnet og nedsatt aktivitet i høyre hemisfære ved fremkalling av det vonde minnet (20). Samtidig indikerer nevropsykiatrisk forskning at paralimbiske områder, fortrinnsvis i høyre hemisfære, er involvert i lagring av traumatiske minner og at endret høyresidig aktivitet forekommer ved panikklidelse, tilstander med sosial og fobisk angst og at dissosiasjon reflekterer en mangelfull funksjon i høyre hjernehalvdel (22).

## **6.5 Gen og miljø interaksjon**

Mye tyder at sårbarheten for stressrelatert sykdom reflekterer en kombinasjon av miljøpåvirkning under individets utviklingen og genetiske risikofaktorer. I en studie fant man indikasjoner på at et kort allel av et gen som koder for en funksjonell promotor for serotonintransportøren (5-HTT) er assosiert med økt risiko for å utvikle depresjon etter belastende livshendelser (25). En polymorfisme med et såkalt kort s-allel i promotoregionen til 5-HTT genen er assosiert med mindre effektiv transkripsjon av serotonintransportøren enn det alternative lange l-allelet. Selv om genen for 5-HTT ikke nødvendigvis er assosiert med depresjon, kan det se ut som om den modererer den serotonerge responsen på stress. Blant annet har billedundersøkelser vist at individer med en eller to kopier av det korte s-allelet har større aktivitet i amygdala etter fryktprovoserende stimuli enn individer homozygote for l-allelet, hvilket støtter tanken om at variasjoner i 5-HTT genen bidrar til å moderere psykobiologiske reaksjoner på stressende stimuli. I en klinisk studie viste forfatterne at selvrapporterte symptomer på depresjon etter belastende livshendelser var signifikant mer prevalent hos unge voksne med et s-allel enn hos homozygote med kombinasjonen l/l. Undersøkelser av interaksjonen mellom gener og miljø viste også at belastende livshendelser kunne predikere en depresjonsdiagnose blant bærere av et s-allel, men ikke blant de homozygote bærerne av l-allelet. Ved nærmere undersøkelser av betydningen av erfaringer tidlig i livet fant forfatterne videre at å bli misbrukt som barn predikerte depresjon som voksen bare hos individer med et s-allel og ikke blant de homozygote for l/l-allelet.

I en oversiktsartikkel vurderes grunnlagt for påstanden om at angst er et produkt av tidlige erfaringer modulert av genetisk sårbarhet (26). Genetisk disposisjon bidrar bare i moderat grad til disposisjonen for angst, i motsetning til psykiatriske lidelser som for eksempel schizofreni som har en sterkere genetisk komponent. Det er sannsynlig at interaksjonen mellom genetikk og miljø er av større betydning for utvikling av lidelser der genetisk disposisjon bare er av moderat betydning, enn der arv er av større betydning.

Blant gener av betydning for å utvikle angst trekker forfatterne frem samme gen som ble studert i forbindelse med disposisjon for depresjon, serotonintransportøren 5-HTT. Flere studier, både på barn og voksne, har vist signifikant økt disposisjon for angstatferd og utvikling av angstlidelser blant individer homozygote for s-allelet av den funksjonelle promotoren til dette genet, sammenliknet med s/l eller l/l genotyper. Dette understøttes av funksjonelle MR-undersøkelser som viser økt aktivitet i amygdala ved angstprovoserende stimuli hos individer med s/s-kombinasjonen.

PTSD er eksempel på en angstlidelse der risiko induisert av traumatiske erfaringer ser ut til å moduleres av genetisk disposisjon. Nyere billedundersøkelser av monozygote tvillingpar der den ene hadde PTSD og den andre var frisk har avslørt at redusert volum av hippocampus medfører en disposisjon for å utvikle PTSD, se også avsnittet om strukturelle endringer.

Hvorvidt lite volum av hippocampus har et genetisk eller miljøbettinget opphav er uavklart, men den sterke korrelasjonen av volumet av hippocampus man fant innen hvert tvillingpar i denne studien indikerer at genetikk er en viktig faktor. Ut fra det man vet per i dag ser det ut til at både at både arv og miljø er av betydning. Som tidligere nevnt vet man at hippocampus er et av de områdene i hjernen som gjennomgår postnatal modning og som derfor kan være ekstra sårbar for uheldige miljøpåvirkninger tidlig i livet.

Funn i dyrestudier tyder på at tidlig miljøpåvirkning kan endre hjernen slik at individet blir mer sårbart for å utvikle angst. Hos rhesus aper er det funnet samme polymorfisme i 5-HTT promoterregionen som hos mennesket. Både hos mennesket og hos apene er det korte s-allelet assosiert med økt angstatferd og økt konsentrasjon av 5-HIAA, en metabolitt fra 5-HTT. I en studie ble det funnet at aper oppfostret av sine egne mødre hadde normal konsentrasjon av 5-HIAA, uavhengig av 5-HTT genotype. Derimot hadde aper oppfostret blant andre apeunger signifikant høyere konsentrasjon av 5-HIAA som voksne dersom de hadde en s/l-genotype, men normal konsentrasjon av metabolitten dersom de hadde l/l-genotypen. Dette tyder på at den fysiologiske betydningen av 5-HTT polymorfismen avhenger av det tidlige forholdet til moren samt sosiale interaksjoner og er en av flere dyrestudier som indikerer at uheldige påvirkninger tidlig i livet direkte kan medføre langvarige endringer i hjernen med endret respons på angststimuli senere i livet (26).

Gitt den høye komorbiditeten av angst og depresjon, sammen med funn som tyder på at disse tilstandene moduleres av de samme genetiske faktorer, er det sannsynlig at også disposisjonen for angst påvirkes av miljøpåvirkninger under oppveksten som påvirker hjernens utvikling samtidig som den påvirkes av genetiske forhold.

## **7 IMPLIKASJONER AV DE NEUROBIOLOGISKE PÅVIRKNINGENE**

### **7.1 Betydning for atferd og psykopatologi**

Nevrobiologisk kunnskap gir oss et verktøy for å integrere funn vedrørende effekter av tidlige erfaringer på hjernens utvikling, økt følsomhet av HPA-aksen ved stress og predisposisjon for depresjon og andre psykiatriske tilstander. Både studier på dyr og mennesker tyder på at det å utsettes for stress tidlig i livet inducerer til dels langvarig hyperaktivitet i HPA-aksen, økt ekspresjon av CRH samt ubalanse i andre neurotransmittersystemer. Man har nå begynt å få et visst underlag fra kliniske studier på barn utsatt for forskjellige former for stress tidlig i livet

som tyder på at det er assosiert med nevrobiologiske endringer som kan disponere for psykiatrisk sykdom. Mange av disse endringene er sammenliknbare med endringer man har funnet hos voksne pasienter med affektive lidelser og angstlidelser.

Eksempler på hva som kan innebære traumatisk stress for et lite barn kan være å vokse opp med foreldre som misbruker eller neglisjerer barnet, det kan være barn med psykisk syke foreldre som ikke makter å være tilgjengelige for sine barn på en stabil og sensitiv måte, det kan være fullstendig tap av en forelder, eller det kan være å vokse opp på en barnehjemsinstitusjon med marginale ressurser til å ta seg av de mange barna.

Hvilke psykiatriske sekveler er det så vanlig at disse barna får? Kliniske studier som evaluerer konsekvensene av tidlige traumatiske erfaringer hos mennesker er relativt begrensede i antall. Så langt har de fleste studiene vært utført på voksne eller barn som har vært utsatt for fysisk eller seksuelt misbruk, der det synes å være temmelige konsistente funn av overhyppighet av depresjon og PTSD, men også ADHD og andre atferdsforstyrrelser. Det er imidlertid en voksende mengde data som tyder på at individer som utsettes for stress og traumatiske opplevelser tidlig i livet generelt er predisponert for å utvikle angst og affektive lidelser (5,17).

Typisk for de affektive lidelsene og angstlidelsene er at de hos voksne ofte manifesterer seg etter en periode med akutt eller mer kronisk belastning. Man kan derfor tenke seg at det å utsettes for dårlige omsorgsforhold tidlig i livet kan gjøre et individ sårbart for effekter av stress senere i livet, noe som predisponerer for utviklingen av et bredt spekter av psykiatrisk sykdom. Som omtalt i avsnittet foran er det vel etablert at også genetisk disposisjon er av betydning. Et individs samlede risiko for å utvikle psykiatrisk sykdom vil derfor være en funksjon av både genetisk disposisjon, stress tidlig i livet og senere belastninger.

Fordi aktivering av nevralt kretser involvert i frykt og angst skulle medføre økt kortisolutskillelse, antas det at barn som er sky, innesluttete eller engstelige får en mer markert kortisolstigning ved situasjoner som fremkaller denne typen atferd. Denne antakelsen understøttes av funn i en del studier, mens andre studier på noe større barn viser motsatt tendens (24). Når det gjelder barn med tendens til negativ affekt og tristhet er resultatene mer konsistente i å understøtte at negative følelser ofte korrelerer med høyt kortisolnivå. Dette kan peke i retning av en mulig sammenheng mellom kortisolnivået tidlig i livet og senere utvikling av en disposisjon for negative tanker og følelser.

Sammenhengen mellom tidlige traumatiske erfaringer og utviklingen av depresjon og angstlidelser kan være mediert av endringer i nevrotransmittersystemer som modulerer stressresponsen, spesielt fremheves betydningen av CRH. I tillegg til å være viktig for aktiviteten i HPA-aksen er CRH identifisert som viktig i aktiveringen av kjerner i hjernestammen som LC og rafekjernene, hovedseter for henholdsvis noradrenerge og serotonerge projeksjoner. Denne moduleringen av monoaminerge nevrotransmittersystemer antas å være involvert i patofysiologien ved angst og depressive lidelser, og utøver både en angst- og depresjonsfremmende effekt.

Det er gjort funn av forhøyede konsentrasjoner av CRH i spinalvæsken hos deprimerte pasienter sammenliknet med friske kontrollere (17). Hos ikke-humane primater har man observert at injeksjon av CRH direkte i sentralnervesystemet fremkaller depressive symptomer, mens det tilsvarende hos rotter er fremprovosert angstferd. Administrasjon av CRH-antagonister bidrar til å dempe symptomer på depresjon og angst induert ved injeksjon av CRH. Injeksjon av CRH i LC er vist å induserer angstferd i flere forskjellige dyremodeller. Den angstfremmende effekten av CRH kan hemmes ved hjelp av benzodiazepiner eller CRH1-antagonister, en effekt som ser ut til å være assosiert med redusert konsentrasjon av CRH i LC. Hos pasienter med PTSD er det funnet økt aktivitet av CRH i sentralnervesystemet. Samlet er det derfor mye som tyder på at økt ekspresjon og utskillelse av CRH er sentral i patofysiologien ved stressmediert angst og depresjon.

Det er skissert en modell der tidlig stress samvirker med genetiske faktorer som samlet medfører økt disposisjon for å utvikle depresjon (14). Stress som medfører aktivering av HPA-aksen i kritiske faser tidlig i livet anses nå å ha særlig betydning for sårbarheten av hjernens strukturer involvert i depresjon. Som beskrevet tidligere er det funnet økt HPA-aktivering hos barn med utrygg tilknytning. Samlet støtter dette hypotesen om at negative relasjonelle erfaringer tidlig i livet fører til økt aktivering av HPA-aksen, noe som igjen disponerer for depresjon. Det er også gjort noen studier på trekk ved forholdet mellom barn og omsorgsgiver som predisponerer for depresjon, der man blant annet har funnet at voksne som i barndommen ikke mottok tilstrekkelig varme og omsorg fra sine foreldre er predisponert for å utvikle nevrotisk depresjon.

Hippocampus har betydning for fremkalling av episodisk informasjon og har vært knyttet til utvikling av dissosiative tilstander. Hippocampus kan være av sentral betydning for utviklingen av generalisert angst og panikkklidelse, noe som kan være forårsaket av økt utskillelse av noradrenalin fra LC med økt noradrenerg belastning på hippocampus.

Serotonerge projeksjoner fra mediale rafekjernen til hippocampus antas å ha betydning for etableringen av individets generelle nivå av atferdsinhibering. På basis av dette er det fremmet en hypotese om at endringer i utviklingen av hippocampus muligens kan være bakgrunnen for amnestiske, dissosiative, angst- og disinhibitoriske aspekter av PTSD (20). Andre forklaringsmodeller fremhever økt glukokortikoidnivå, økt aktivitet i LC med økt utskillelse av noradrenalin, frigivelse av dopamin og samtidig nedsatt tetthet av benzodiazepinreseptorer som sentrale elementer i den nevrokjemiske bakgrunn for PTSD (19).

Også dissosiasjon er nevnt som en vanlig respons på traumer, en tilstand som kan oppstå når barnet oppgir sin initiale alarmberedskap og blir passivt, ettergivende og viser lite affekt. Barnet kopler ut de eksterne omgivelsene og fokuserer på sin indre verden. Også ved dissosiasjon hos små barn er det funnet en økning av sirkulerende noradrenalin (19). Det er i kliniske studier også vist økt tendens til stoffmisbruk og selvmordsforsøk blant barn utsatt for misbruk og dysfunksjonelle familieforhold (21). Misbruk og neglisjering tidlig i livet har også vært satt i sammenheng med en nevrokjemisk ubalanse med redusert serotonin-nivå med en ledsagende risiko for aggressiv atferd, stoffmisbruk og økt selvmordstendens. Aktiviteten i de limbiske strukturer og HPA-aksen har vært foreslått som en etiologisk faktor ved stoff- og alkoholmisbruk (13).

## **7.2 Mulige intervensjoner**

Identifikasjon av det nevrobiologiske grunnlaget for skader av tidlige traumatiske erfaringer bør kunne bidra til utviklingen av mer effektive behandlingsformer for disse lidelsene. Det er ikke denne oppgavens hensikt å fokusere på mulige intervensjoner ved lidelser induisert av tidlig traumatiske erfaringer. Jeg vil likevel kort nevne et par momenter som har vært trukket frem i en artikkel.

Mange forsøk og klinisk erfaring har vist at SSRI er effektive i behandlingen av forskjellige psykiatriske lidelser som typisk utvikler seg hos personer med traumatiske erfaringer fra barndommen, som PTSD og depresjon. Videre studier er nødvendig for å vurdere om disse medikamentene kan virke preventivt og/eller medvirke til å reversere psykiatriske lidelser hos pasienter utsatt for tidlig stress. CRH1-antagonisterer er også foreslått som potensielt effektive i denne typen behandling, uten at slike medikamenter så langt er godkjent for klinisk bruk (17). Trolig vil både denne typen medikamenter og andre, nye typer antidepressiva og angsthemmende medikamenter kunne komme til nytte ved behandling av personer utsatt for tidlig stress.

## 8 DISKUSJON

En hovedmålsetning med dette arbeidet har vært å finne frem til en del av de nevrobiologiske mekanismene som bidrar til økt disposisjon for psykopatologi blant barn utsatt for ikke-optimale omsorgsforhold tidlig i livet. Jeg har primært ønsket å finne ut av hvilke endringer i hjernens struktur og funksjon som finner sted i løpet av barnet først 2-3 år, en fase da tilknytningsrelasjonen til primæromsorgsgiver(e) normalt dannes.

Studier på dyr danner mye av grunnlaget for den nevrobiologiske kunnskap som er nødvendig for forståelsen av stressinduserte påvirkninger på hjernen, innledningsvis presenteres derfor noen sentrale funn fra dyrestudier, primært på gnagere. Endringer i stressresponsen står helt sentralt i de nevrobiologiske sporene tidlige relasjonelle traumer setter, påvirkninger på denne er derfor gjennomgått i en viss detalj før oppgaven kommer nærmere inn på dokumenterte og antatte endringer i hjernen som kan bidra til atferdsforstyrrelser og psykopatologi. Å opparbeide mer kunnskap om behandling og profylaktiske tiltak er sentralt i forhold til å kunne bedre utsiktene for utsatte grupper av barn, men omfanget av dette arbeidet har ikke tillat fokus på dette. Økt kjennskap til nevrobiologiske virkningsmekanismer vil uansett være fundamentalt for å kunne finne nye og bedre behandlingsformer.

Sentralt blant resultatene av denne litteraturstudien er at det i flere studier på rotter er observert nedsatt GABA-erg aktivitet i hjernen etter forskjellige regimer for separasjon mellom mor og avkom i løpet av rotteungenes første uker. Redusert tetthet av benzodiazepinreseptorer og nedsatt GABA-erg hemning av LC og amygdala fører til økt utskillelse av noradrenalin i strukturer sentrale for stressresponsen med økt dannelse av CRH og frisetting av glukokortikoider. Det fører samtidig til økt konsentrasjon av noradrenalin i frontale cortex. Ved vedvarende stress nedreguleres i tillegg ekspresjonen av glukokortikoidreseptorer i frontale cortex og hippocampus, dermed forstyrres denne reguleringsløfens integritet. Både en forsterket stressrespons og økt noradrenerg aktivitet i frontale cortex antas å kunne være medvirkende årsaker til økt tendens til angst- og depresjonsatferd observert i de maternelt depriverte dyrene. I samsvar med disse funnene hos rotter har man hos enkelte pasienter med visse former for angst og depresjon kunnet dokumentere forhøyet aktivitet i LC og økt forekomst av noradrenalin samt økt konsentrasjon av CRH i CSF. Studier på rotter har også vist at uheldige påvirkninger tidlig i livet kan medføre vedvarende endringer i balansen mellom de to typene av glukokortikoidreseptorer, MR og GR, en balanse som er postulert å være viktig for modulering av HPA-aksen. I en studie er det vist at forskjeller i mødrenes omsorg gjennom å påvirke aktiviteten i et genregulatorisk område av avkommets DNA utøver en varig påvirkning på ekspresjonen av GR i avkommets hippocampus. At mødrenes omsorg ser ut til å kunne påvirke avkommets DNA direkte kan være en av forklaringene på at omsorgskvaliteten tidlig i livet setter varige spor. Vedvarende stress med økt glukokortikoidnivå ser også ut til å kunne påvirke balansen mellom CRH1- og CRH2-reseptorer i retning av økt andel CRH1-reseptorer, noe som antas å føre til økt disposisjon for angstatferd og symptomer på depresjon. Økt ekspresjon av CRH ser i tillegg ut til å hemme utskillelsen av serotonin fra rafekjernerne, samtidig som forskjellige separasjonsregimer ser ut til å kunne føre til endringer i serotoninreseptoren og transportøren. Vedvarende endringer i det serotonerge systemet antas å kunne bidra til en økning i stressresponsen. Studier indikerer at barn oppvokst under mindre gode omsorgsforhold kan ha redusert konsentrasjon av serotonin i hjernen. Ved akutt stress har man observert økt omsetning av serotonin i sentrale strukturer som frontale cortex, amygdala og hypothalamus. Mye tyder altså på at det serotonerge systemet er sårbart for påvirkning ved mangelfulle omsorgsforhold tidlig i livet, selv om det her ikke er funnet noe konsistent svar på hvilke endringer dette medfører.

En trygg tilknytning mellom barn og primæromsorgsgiver(e) er fremmet som den viktigste bufferen mot aktivisering av stressresponsen og forhøyet kortisol. Også normale variasjoner i mødrenes sensitivitet ser ut til å ha betydning for HPA-aksens reaktivitet. I en studie skåret barn med mindre sensitive mødre høyere på frykt, dårligere på sosial atferd og hadde signifikant større sannsynlighet for å utvise høyre frontal asymmetri på EEG, noe som tolkes som uttrykk for økt stressreaktivitet og dårligere stressregulering. Både i adopsjonsstudier, studier på neglisjerte barn senere overført til gode omsorgsforhold og retrospektive studier på voksne utsatt for traumatiske erfaringer som barn er det funnet en avvikende stressrespons opptil mange år etter at belastningene fant sted. Det ser ut til å være en viss plastisitet i systemet med mulighet for noe tilbakegang av endringene, men at graden og varigheten av de dårlige omsorgsforholdene har betydning for graden av avvikende stressrespons også mange år etter at forholdene har bedret seg.

Flere områder av hjernen ser ut til å være sårbare for strukturelle endringer postnatalt. Ett område som har blitt grundig studert er hippocampus. Selv om resultatene fra de forskjellige studiene er noe sprikende er det mye som tyder på at vedvarende stress kan medføre atrofi av denne strukturen. I amygdala ser det derimot ut som stress kan føre til hypertrofi. Blant annet har man hos barn med angst og depresjon, muligens sekundært til tidlige traumer, funnet hypertrofi og overaktivitet i amygdala. Kronisk stress som ved vedvarende depressive tilstander ser imidlertid ut til å kunne lede til atrofi også av amygdala. Blant andre strukturer som ser ut til å ta skade av stress er gyrus cinguli. Hos barn med PTSD utsatt for tidlig misbruk har man funnet nevronalt tap og dysfunksjon i den fremre delen av denne strukturen. Det kan være interessant å sammenholde dette med studier av OD der det ble funnet økt tetthet av inhibitoriske synapser og redusert tetthet av eksitatoriske synapser i fremre del av gyrus cinguli hos dyr utsatt for maternell deprivasjon. Selv om det er forskjellige strukturelle endringer man har sett på hos barn og OD, peker begge funnene i retning av at gyrus cinguli er sårbar for tidlige miljøpåvirkninger. Denne strukturen antas å være av betydning for organisering og igangsetting av ulike typer målrettet atferd (6), men for nærmere å belyse den funksjonelle betydningen av skader på gyrus cinguli er det nødvendig med videre forskning. I en studie av infralimbiske cortex hos maternelt depriverte OD ble det funnet betydelig forhøyet synapsetetthet. Hvorvidt dette berører forbindelser mellom infralimbiske cortex og amygdala, hvilken betydning det kan ha for emosjonelt motivert atferd og om tilsvarende synaptiske forandringer kan ligge til grunn for noe av den svekkede kognitive og emosjonelle fungeringen man har sett hos depriverte barn blir foreløpig bare spekulasjoner.

Høyre hemisfære ser ut til å være dominant i de første 2-3 årene av livet, en fase som anses kritisk for hjernens erfaringsbaserte modning og for utvikling av tilknytningsatferd. Det ser ut til å være diskrepans mellom funnene i ulike studier med hensyn til hvilken hemisfære som i størst grad tar skade av tidlige traumer og hvilken funksjonelle betydning dette har. Enkelte studier tyder på hemmet utvikling av venstre hemisfære etter tidlig misbruk, flere studier viser økt aktivitet i høyre hemisfære ved tidlig stress mens andre konkluderer med at tidlige traumer fører til en patologisk utvikling av høyre hjernehalvdel. Man kan spørre seg om disse påstandene nødvendigvis er motstridende, eller om det finnes en forklaring. En mulighet kan kanskje være at begge hemisfærene forstyrres i sin utvikling, at hemmet utvikling av venstre hemisfære gjør individet mer avhengig av høyre hjernehalvdel, noe som disponerer for økt tendens til negative affekter og stress. Stress og forhøyet kortisol kan lede til økt aktivitet og patologisk utvikling av høyre hemisfære, noe som i lys av høyre hemisfæres betydning for stressresponsen kan medføre en forstyrret stressregulering. Uansett ser det ut til at en del forskning gjenstår på dette feltet.

Det er nå vel dokumentert at angst- og affektive lidelser hos disponerte individer kan utvikles etter stress og belastende livshendelser, samtidig er det voksende evidens for at individer

utsatt for traumer tidlig i livet er predisponert for angst- og affektive lidelser. Muligens medfører endret aktivitet i HPA-aksen og ubalanse i transmittersubstanser som noradrenalin, serotonin og dopamin, mediert blant annet gjennom stressindusert økt ekspresjon av CRH, et viktig substrat for økt sårbarhet for stress og disposisjon for angst og depresjon. Mye tyder i et hvert fall på at CRH er sentral i patofysiologien ved disse lidelsene. Skader på hippocampus settes i sammenheng med mange av de symptomer man kan se ved PTSD og ser ut til å være sentral i utviklingen av denne lidelsen, men kan også være sentral for utviklingen av angst og depresjon.

Oppsummert ser det altså ut til at barn i de første 2-3 årene av livet, i en fase da tilknytning til primæromsorgsgiver normalt finner sted, er særlig sårbare for relasjonelle traumer. Ikke-optimale omsorgsforhold medfører stress som leder til en hyperaktiv HPA-akse og økt utskillelse av CRH, noe som videre medfører endret balanse i nevrotransmittere og reseptorer med innvirkning på barnets atferd. Endret atferd kan i seg selv disponere barnet for ytterligere stress og derigjennom uheldige påvirkninger på hjernen. Barn født med et uheldig temperament eller genetisk disposisjon for psykopatologi er ekstra sårbare for den uheldige effekten av tidlig stress. Det er ikke bare de svært dårlige omsorgsforholdene som ved misbruk eller institusjonalisering som ser ut til å ha betydning. Også lite sensitive primæromsorgsgivere innenfor det som anses normalt blant en lavrisikogruppe av foreldre ser ut til å ha negativ påvirkning på barnets stressrespons og regulering.

Jeg har i denne oppgaven ønsket å dekke flere innfallsvinkler til nevrobiologiske effekter av manglende omsorg tidlig i livet. En konsekvens av dette er at det i oppgaven er gjennomgått relativt få artikler omkring hver enkelt type skademekanisme og effekter av disse. Det er dermed en viss risiko for å ha gått glipp av andre sentrale skademedkanismer eller funn som motstrider det som her er funnet. Av hensyn til kvaliteten av hvert enkelt underområde hadde det vært ønskelig med gjennomgang av flere artikler, ikke minst primærstudier.

Det gjennomførte litteratursøket ledet frem til mange tilsynelatende interessante artikler, hvorav noen har måttet bli sortert bort, mens andre ikke har blitt vurdert fordi de ikke har vært fritt tilgjengelig via universitetes elektroniske bibliotekstjeneste. Det har vært en målsetning å få med kunnskap av så ny dato som mulig. Mange av studiene har vært av eldre dato, dessuten dekker mange av dem relativt snevre områder. Mye av informasjonen baserer seg derfor på det som er funnet i oversiktsartikler. Dette gjør det vanskeligere å vurdere kvaliteten på de primærstudiene artiklene er basert på. Det kan derfor generelt rettes kritikk mot kvalitetsikringen av den grunnlagsinformasjonen arbeidet baserer seg på. De fleste av de utvalgte forfatterne og mange av artiklene er imidlertid ofte sitert av andre forskere innen dette feltet, hvilket skulle tilsi en viss anerkjennelse av deres arbeid.

Siden det har vært noe av dette arbeidets hensikt å forstå mer av betydningen av relasjonelle forhold helt i begynnelsen av livet hadde det vært hensiktsmessig å inkludere artikler som omhandler konsekvenser for barnet av post partum depresjon hos mor. Dette hadde styrket helheten i arbeidet. Det hadde også vært ønskelig å se mer på tilknytningsforstyrrelser siden dette er forstyrrelser man kan forvente hos små barn utsatt for mangelfull omsorg, mens fokus her i stor grad har blitt på tilstander som manifesterer seg noe senere som angst og depresjon.

Når det nå ser ut til å være voksende evidens for uheldige og vedvarende nevrobiologiske effekter av dårlige omsorgsforhold tidlig i livet og at disse endringene, i samspill med genetiske faktorer, kan medføre økt disposisjon for psykopatologi helt opp i voksen alder, tydeliggjør dette viktigheten av forebyggende tiltak overfor utsatte barn. En utfordring kan være å nå frem til denne målgruppen i tide. Nær samtlige småbarn i Norge er i kontakt med primærhelsetjenesten gjennom helsestasjonskontrollene, det påhviler derfor helsepersonellet der et stort ansvar for å fange opp barn i faresonen og sette i gang tiltak overfor disse.



Kjennskap til viktigheten av dette og kunnskap om varselsignaler vil være sentralt for at de skal kunne ivareta dette ansvaret. Dette er også viktig i lys av angst- og depressive lidelsers store utbredelse i befolkningen.

Videre forskning på nevrobiologiske effekter av mangelfull omsorg tidlig i livet samt årsaksmekanismer bak og konsekvenser av påvirkningene vil være helt sentralt for å kunne finne frem til nye og bedre behandlingsmuligheter i fremtiden.

## 9 REFERANSER

1. Sebjørnsen AK. Det institusjonaliserte barnet. Hva karakteriserer barn som har vært utsatt for omfattende deprivasjon ? Tilstander og reversibilitet av disse. Monografiserien SSBU, rapport nr. 28, mars 2004.
2. Cirulli F, Berry A, Alleva E. Early disruption of the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003 Jan-Mar;27(1-2):73-82.
3. Sánchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Dev Psychopathol* 2001 Summer;13(3):419-49.
4. Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S et al. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 Apr 28;95(9):5335-40.
5. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001 Jun 15;49(12):1023-39.
6. Brodal P. Sentralnervesystemet. Oslo: Tano, 2003.
7. Gunnar MR, Cheatham CL. Brain and behavior interfaces: stress and the developing brain. *Infant Mental Health Journal* 2003 May-Jun;24(3):195-211.
8. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004 Aug;7(8):847-54.
9. Graham YP, Heim C, Goodman SH et al. The effects of neonatal stress on brain development: implications for psychopathology. *Dev Psychopathol* 1999 Summer;11(3):545-65.
10. Ovtcharoff W Jr, Braun K. Maternal separation and social isolation modulate the postnatal development of synaptic composition in the infralimbic cortex of *Octodon degus*. *Neuroscience* 2001;104(1):33-40.
11. Helmeke C, Ovtcharoff W Jr, Poeggel G et al. Juvenile emotional experience alters synaptic inputs on pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex. *Cereb Cortex* 2001 Aug;11(8):717-27.
12. Nelson CA. Can we develop a neurobiological model of human social-emotional development? Integrative thoughts on the effects of separation on parent-child interactions. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Dec;1008:48-54.
13. Gunnar MR, Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002 Jan-Feb;27(1-2):199-220.

14. Beatson J, Taryan S. Predisposition to depression: the role of attachment. *Aust N Z J Psychiatry* 2003 Apr;37(2):219-25.
15. Blair C, Granger D, Willoughby M et al. Maternal sensitivity is related to hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress reactivity and regulation in response to emotion challenge in 6-month-old infants. *Ann N Y Acad Sci* 2006 Dec;1094:263-7.
16. Hane AA, Fox NA. Ordinary variations in maternal caregiving influence human infants' stress reactivity. *Psychol Sci* 2006 Jun;17(6):550-6.
17. Nemeroff CB. Neurobiological consequences of childhood trauma. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 1:18-28.
18. Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004 Feb;161(2):195-216.
19. Weber DA, Reynolds CR. Clinical perspectives on neurobiological effects of psychological trauma. *Neuropsychol Rev* 2004 Jun;14(2):115-29.
20. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A et al. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2003 Jan-Mar;27(1-2):33-44.
21. McEwen BS. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9(3):149-54.
22. Schore AN. Dysregulation of the right brain: a fundamental mechanism of traumatic attachment and the psychopathogenesis of posttraumatic stress disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2002 Feb;36(1):9-30.
23. Teicher MH, Dumont NL, Ito Y et al. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry* 2004 Jul 15;56(2):80-5.
24. Gunnar MR. Integrating neuroscience and psychological approaches in the study of early experiences. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Dec;1008:238-47.
25. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003 Jul 18;301(5631):386-9.
26. Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2004 Jul;5(7):545-52.