

Livet setter sine spor

Sammendrag

Bakgrunn. I artikkelen belyses hvordan miljømessige forhold tidlig i livet i samspill med genetisk sårbarhet kan påvirke utviklingen og forklare en del av variasjonen i psykisk helse i befolkningen.

Materiale og metode. Vi har gått gjennom et utvalg sentrale artikler fra Medline.

Resultat. Den plastiske barnehjernen er spesielt påvirkelig når det gjelder miljøfaktorer. Plastisiteten innebærer et betydelig potensial for læring og tilpasning, men gir også en sårbarhet for blant annet psykiske lidelser. Det finnes ingen studier der man kan påvise at ett spesifikt traume eller én spesiell belastning i barndommen gir én spesifikk psykisk lidelse senere i livet. Allikevel viser nyere studier at visse miljøfaktorer tidlig i livet kan ha varig effekt på barnets psykososiale fungering. I artikkelen oppsummeres noen av disse funnene.

Konklusjon. Tidlige forebyggende tiltak blir ekstra viktig der det foreligger en biologisk sårbarhet. Like viktig er det å ha realistiske forventninger til resultatet av de ulike tiltakene. Ikke alt kan normaliseres, selv om det alltid er mulighet for å fremme videre utvikling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Anne M. Myhre

anne.myhre@uus.no

Elen Gjevik

Senter for psykisk helse, barn og ungdom
Kvinne-Barn-Divisjonen
Ullevål universitetssykehus
Sogn senter for barne- og ungdomspsykiatri
Postboks 26 Vinderen
0319 Oslo

Berit Grøholt

Institutt for psykiatri
Universitetet i Oslo
og
Senter for psykisk helse, barn og ungdom
Kvinne-Barn-Divisjonen
Ullevål universitetssykehus
Sogn senter for barne- og ungdomspsykiatri

Opp gjennom tidene har det versert mange ulike forklaringsmodeller for psykiske lidelser. Fremdeles er årsaksfaktorene ofte dårlig forstått. De siste 50 årene har det skjedd en rivende utvikling innen genetikken og nevrovitenskapene, og funn fra atferds genetiske tvilling- og adopsjonsstudier har demonstrert høy arvelighet for de fleste psykiske lidelser. Genetisk påvirkning forklarer 30–70 % av variasjonen i psykisk helse (1).

Dette kan synes å stå i motsetning til tidligere forklaringsmodeller der psykologiske og miljømessige forhold stod sentralt. Den rådende modell for utvikling av psykiatrisk sykdom er gen-miljø-interaksjon – et aktivt samspill mellom genene og omgivelsene (2). Genetiske og miljømessige faktorer aderes ikke bare til hverandre, de interagerer i et intrikat samspill. Vår genetiske disposisjon virker inn på det miljøet vi er en del av. Motsatt kan ytre påvirkninger endre uttrykket av ulike gener. Det er beskrevet både strukturelle og funksjonelle nevrobiologiske konsekvenser av tidlige belastende eller dramatiske hendelser, og disse kan spores ned på genetisk nivå (3). Samtidig vil graden av slike forandringer variere fra individ til individ fordi ulike individer har forskjellig genetik og vokser opp i forskjellig miljø. En belastning som for ett individ kan få store konsekvenser for daglig fungering, vil hos andre kun ha begrenset betydning. Den plastiske barnehjernen er spesielt sårbar i dette samspillet, noe som får konsekvenser for barne- og ungdomspsykiatrien.

I denne artikkelen oppsummerer vi noen artikler som setter søkelys på hvordan miljømessige forhold tidlig i livet kan påvirke hjernens utvikling og risikoen for utvikling av psykiatrisk sykdom. Videre har vi sett på

dette i et barne- og ungdomspsykiatrisk perspektiv.

Hjernens plastisitet

Den grunnleggende oppbyggingen av hjernen er genetisk bestemt og finner sted i løpet av fosterlivet, men det skjer også en betydelig utvikling og vekst etter fødselen. I løpet av de første leveårene skjer det en myelinisering av aksoner, utvikling av dendrittforgreninger og danning og vekst av gliaceller langt raskere enn senere i livet. Det finnes også sted en modulering av antall synapser. Dette gjør at hjernens funksjonelle kapasitet øker betraktelig i løpet av de første leveårene (4). Videre er erfaring og bruk av hjernens baner og strukturer avgjørende for dens modning og utvikling. Tidspunktet for når de tas i bruk og på hvilken måte de brukes, er viktig (5). Denne aktiviteten foregår gjennom hele livet, men er spesielt viktig i barneårene. Den høye graden av plastisitet innebærer et betydelig potensial for læring og tilpasning, men gir også en sårbarhet. Uheldig påvirkning eller manglende stimulering kan derfor ha alvorlige konsekvenser for barnets senere fungering.

Effekt av stress på hjernen

Vi vet at stress normalt fører til økt produksjon av glukokortikoider frigjort i hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen. Det er sterke holdepunkter for å anta at glukokortikoider virker nevrotoksisk og påvirker nevrogenesen (6). Utsettes barn for gjentatt stress tidlig i livet, kan konsekvensene være endring av flere viktige hjernestrukturer, som hippocampus, corpus callosum og amygdala. Trygge barn har lav glukokortikoidrespons på stress, mens barn som tidlig får aktivert stressreaksjonen, har økt responsivitet. Dette kan bli en ond sirkel: Gjentatt stress fører til høyt glukokortikoidnivå, som igjen fører til hemmet nevrogenesen. Altså har stress sterkere effekt på barn som på for-



Hovedbudskap

- Gener og miljø påvirker hverandre gjensidig
- Gener kan beskytte mot effekten av negative livshendelser
- Livshendelser påvirker geners uttrykk
- Det er sammenheng mellom gen-miljø-interaksjon og psykiatrisk sykdom

hånd har vært utsatt for hyppig eller vedvarende stress (6).

Påvirkningen fører til endret kontaktforhold mellom nevroner, noe som kan ha psykopatologiske konsekvenser og kan føre til redusert korttidshukommelse og dårligere romoppfatning (3). Allerede ved ett års alder er det påvist nevroradiologiske endringer hos barn som har vært utsatt for alvorlig omsorgssvikt (6). Endringene kan være forbigående eller permanente. Vi har utilstrekkelig kunnskap om hva som avgjør varigheten av de funksjonelle endringene i hjernen. Caspi og medarbeideres studier (7, 8) viser at genetiske forhold kan være bestemmende for om miljøpåvirkninger har vedvarende effekt på den psykiske helsen.

Belastninger og traumer

Mye tyder på at menneskers sårbarhet for å utvikle psykiatrisk sykdom kan fastslås tidlig i livet. Det har lenge vært antatt at tidlige traumer og belastninger gir økt risiko for psykisk lidelse. Dette understøttes av mange studier, spesielt gjelder det stemningslidelser og angstlidelser (6). Det finnes likevel ingen studier der man har påvist sammenhengen mellom ett spesifikt traume i barndommen og én spesifikk psykisk lidelse som voksen. Man kan tenke seg at samspillet mellom genetiske faktorer og miljø er avgjørende.

Angstberedskapen hos et individ ser ut til å være relativt stabil livet igjennom (3). Dette kan reflektere fundamentale individuelle forskjeller i hjernen. Disse er trolig resultat av forskjeller både genetisk og i det miljøet individet har hentet erfaring fra. Tvillingstudier bekrefter dette. Her er det funnet at 30–40% av variasjonen skyldes genetiske forhold. Det vil si at det genetiske bidraget er relativt beskjedent, mindre enn ved for eksempel schizofreni, der arveligheten anslås til over 70%.

Betydningen av miljøfaktorer er vanskeligere å måle. Ved å anta at tvillinger oppvokst i samme familie er eksponert for en del felles familiære miljøfaktorer, har man beregnet at det felles, delte miljøet utgjør bare ca. 5% av variasjonen. Det er derfor rimelig å anta at ulike personers varierende sårbarhet overfor miljøfaktorer avspeiler det komplekse samspillet mellom gener og miljø.

Dette underbygges av to longitudinelle studier av barn vokst opp i et voldelig familiemiljø. Caspi og medarbeidere fant at mishandling tidlig i livet var assosiert med økt risiko for antisosial og voldelig atferd som ungdom og voksen (7). Videre fant de at den voldelige atferden korrelerte med en polymorfisme i promotoren til monoaminoksidase-A-genet. Dette genet koder for et enzym som metaboliserer serotonin (5-HT, hydroksytryptamin), dopamin og noradrenalin. Hos gutter som var bærere av lavaktivitetsallelet for monoaminoksidase-A-genet, var mishandling en signifikant risikofaktor for utvikling av antisosial atferd. For bærere av

høyaktivitetsallelet var mishandling ingen risikofaktor. De biokjemiske konsekvensene av høy monoaminoksidase-A-aktivitet så altså ut til å være tilstrekkelige til å beskytte hjernen mot langtidseffekten av mishandling i barndommen. Studien er senere gjentatt av en annen gruppe, som fant det samme (9). I en annen studie der man fulgte samme kohort, så man at belastende livshendelser i barndommen i høy grad virket inn på risikoen for utvikling av alvorlig depresjon i voksen alder. Dette gjaldt imidlertid kun for individer som var bærere av en polymorfisme i promotoren til 5-HT-transportgenet, som transporterer serotonin (8). Korte alleler økte risikoen for utvikling av depresjon, lange alleler gjorde det ikke. Predisposisjonen for depresjon var ikke ytterligere modifisert av monoaminoksidase-A-polymorfismen. Altså er det sannsynligvis forskjellige molekylære mekanismer for monoaminoksidase-A- og 5-HT-transportgenmediert sårbarhet.

En variant av promotoren til 5-HT-transportgenet er også knyttet til økt angstberedskap både hos barn og voksne (10). Promotoren har én enkelt repeterende sekvens som påvirker lengden av allelet. Omtrent 32% av kaukasiere er bærere av to korte alleler. Denne gruppen har redusert cellulær aktivitet av 5-HT-transportgenet og skårer høyere på angstrelaterte mål.

Disse genetiske variasjonene er også beskrevet hos aper (11). Bærere av to korte alleler har økt tendens til engstelig atferd, men dette er avhengig av oppvekstmiljøet. Hos apeunger som vokser opp sammen med moren, er det ingen økt tendens til engstelig atferd, uansett genotype. De som vokser opp atskilt fra mor og samtidig er bærere av korte alleler, viser en økt tendens til engstelig atferd. Det vil si at i hvilken grad polymorfismen uttrykkes, avhenger av tidlige interaksjoner med mor og med miljøet.

Posttraumatisk stressyndrom er et annet eksempel på en psykisk lidelse som modifiseres av genetiske faktorer. Etter et alvorlig traume utvikler omtrent 25% denne lidelsen (12). Hos disse ses det gjennomgående redusert volum av hippocampus, en viktig struktur når det gjelder hukommelsesfunksjoner og læring. Hippocampus er sårbar for stress – stress fører til atrofi av hippocampale dendritter og celledød (13). Man har tidligere antatt at den kroniske belastning posttraumatisk stressyndrom innebærer, resulterer i redusert volum (14, 15). En nyere tvillingstudie (40 tvillingpar med eller uten kamperfaring fra Vietnamkrigen) viser imidlertid at det reduserte hippocampusvolumet var til stede for traumet, men at individer med redusert hippocampusvolum var mer sårbare for stress og lettere utviklet posttraumatisk stressyndrom (16). Man vet ikke om volumforskjellen innen tvillingparene var genetisk bestemt eller miljøbestemt. En sterk korrelasjon monozygote tvillinger imellom tyder likevel på at arv er viktig.

Hos pattedyr dannes hippocampus fra midten av svangerskapet. Det er kjent at det hos mennesker skjer en modning og modellering av hippocampus til opp i voksen alder (17). Det er derfor rimelig å anta at denne strukturen er sårbar for ytre påvirkninger gjennom hele barndoms- og ungdomstiden. Forskning viser at redusert hukommelse når det gjelder tidligere positive erfaringer er typisk for mange deprimerte mennesker (18). Det er også funnet at hippocampus har redusert størrelse hos personer med unipolar depresjon. Om dette er en medvirkende årsak til eller en følge av depresjonen, vet vi ikke sikkert (13).

I studier der man har kartlagt integrering av hukommelsesfunksjoner, fant man at forsøkspersoner som hadde vært utsatt for traumer som barn, hadde markant dårligere evne til dette. Funnene var mest uttalt hos gutter (6, 19).

I Rutters omfattende studier av adopterte barnehjemsbarn fra Romania fremkommer det at tidlig alvorlig deprivasjon kan føre til alt fra ikke-diskriminerende atferd, kognitiv svikt og pseudoautisme til AD/HD-liknende tilstander. De psykiske vanskene kan manifeste seg i åreis selv om miljøet endres til det bedre, avhengig av hvor lenge deprivasjonen varer og hvor alvorlig den er (20, 21). Dette kan tyde på at det skjer en nevrobiologisk programmering som opprettholdes over tid selv om miljøbetingelsene endres til det bedre. Med andre ord – situasjonen tidlig i livet kan sette varige spor i hjernens fungering, avhengig av barnets sårbarhet.

Konsekvenser for barne- og ungdomspsykiatrien

De studiene der det er vist sammenheng mellom tidlige negative livshendelser og hjernens utvikling og funksjoner, er relativt nye. Dette er et forskningsområde i rivende utvikling, og det vi i dag vet, oppleves som en dør på gløtt inn i en kompleks og dynamisk verden. Våre oppfatninger vil trolig modifiseres og utvikles i årene som kommer. Spesielt viktig er det å få kunnskap om sentralnervesystemets evne til over tid å modifisere de anatomiske og biokjemiske strukturer og funksjoner som utvikles i et samspill mellom biologiske forhold og miljøforhold.

Allikevel kan vi trekke noen konklusjoner: Miljøfaktorer, spesielt i de første leveår, kan ha varig effekt på psykososial fungering, avhengig av barnets genetiske utrustning.

Det er viktig å se med fornyet interesse på barnets psykologiske miljø første leveår. Der vi har grunn til å tro at det foreligger en biologisk sårbarhet, må vi være ekstra aktpågivende og bruke kunnskap til å sette inn forebyggende tiltak tidlig.

Like viktig er det å ha realistiske forventninger til utviklingspotensialet hos sårbare barn med spesielt negative livsbetingelser. Ikke alt kan repareres av forståelsesfulle voksne.

I tidligere forklaringsmodeller for psy-

kisk sykdom la man i stor grad vekt på psykologiske eller sosiale forhold. Det har gitt forventninger om at man kan fjerne effekten av traumer ved å arbeide seg bakover i tid og bearbeide hendelsene, slik man har hatt som mål i psykoanalytisk arbeid. Barns reaksjoner vil vise stor variasjon, bl.a. på grunn av ulik genetisk sårbarhet. De sosiale forklaringsmodellene kan for ensidig ha forklart psykiske avvik hos barn med dårlig foreldreomsorg eller dårlig miljø.

På den annen side kan en biologisk forklaring lett føre til en opplevelse av at det er nyteløst med psykologiske og sosiale intervensjoner. Det er like feil. Den nye kunnskapen endrer ikke behovet for å tilrettelegge tilværelsen for barn med problemer. Behovet for god omsorg er like stort. Fortsatt vil terapeutiske samtaler kunne bedre et barns funksjon, ikke minst ved å endre barnets og familiens oppfatning av og mestring av vansker.

Vi må innse at noen barn vil være alvorlig og vedvarende skadet når det gjelder psykososial fungering. Man må sette inn hjelp der man tar høyde for dette. Til nå har man lett sett på et tiltak som mislykket hvis det ikke har ført til tilnærmet normalisering av funksjon. I kjølvannet av slike tilsynelatende «nederlag» har følelsen av oppgitthet rådet. Store forventninger har vært knyttet til bedre tverretattlig samarbeid. Nå vet vi at noen av de barna vi møter har alvorlige og permanente avvik, og forventningene til bedring må nyanseres.

Barn med avvikende psykososial fungering krever i høy grad god koordinering og tett samarbeid mellom etater. Selv om livet har satt sine uutslettelige spor, er muligheten for vekst alltid til stede. Men samarbeidet blir best hvis forventningene til resultatet av innsatsen er samstemte og realistiske.

Manuskriptet ble godkjent 17.11. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Berit Grøholt har fått honorar for forelesninger av Lederle og Lundbeck. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Hamer D. Genetics. Rethinking behavior genetics. *Science* 2002; 298: 71–2.
- Rutter M, Silberg J. Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 463–90.
- Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 545–52.
- Brodal P. Sentralnervesystemet. Oslo: Tano, 2001.
- Rice D, Barone S jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 3): 511–33.
- Teicher MH, Andersen SL, Polcari A et al. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 33–44.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851–4.
- 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; 301: 386–9.
- Foley DL, Eaves LJ, Wormley B et al. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 738–44.
- Lesch KP. Molecular foundation of anxiety disorders. *J Neural Transm* 2001; 108: 717–46.
- Bennett AJ, Lesch KP, Heils A et al. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 118–122.
- Cohen JA. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 4S–26S.
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957–66.
- Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996; 273: 749–50.
- Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 1999; 45: 797–805.
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A et al. Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1242–7.
- Maguire EA, Spiers HJ, Good CD et al. Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus* 2003; 13: 250–9.
- Williams JM, Ellis NC, Tyers C et al. The specificity of autobiographical memory and imageability of the future. *Mem Cognit* 1996; 24: 116–25.
- De Bellis MD. Developmental traumatology: the psychobiological development of maltreated children and its implications for research, treatment, and policy. *Dev Psychopathol* 2001; 13: 539–64.
- Rutter M. Environmentally mediated risks for psychopathology: research strategies and findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 3–18.
- Rutter M, O'Connor TG. Are there biological programming effects for psychological development? Findings from a study of Romanian adoptees. *Dev Psychol* 2004; 40: 81–94.