



UPPSALA
UNIVERSITET

Ökad halt av stresshormon under
graviditeten kan orsaka negativa
förändringar i avkommans hjärna

Magdalena Neijd

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2015
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Ökad halt av stresshormon under graviditeten kan orsaka negativa förändringar i avkommans hjärna

Magdalena Neijd

Självständigt arbete i biologi 2015

Sammandrag

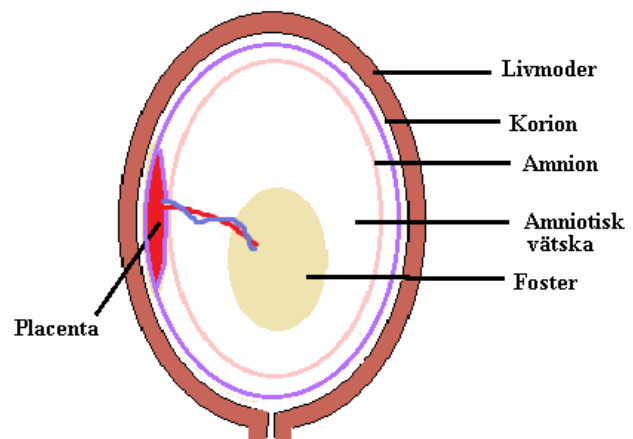
I däggdjur utvecklas fostret i honans livmoder, och är där helt beroende av syre- och näringstillförsel från mammans blodomlopp. Utbytet mellan modern och fostret sker genom kapillärer i placentan. Det finns dock ett antal ämnen som inte bör överföras till fostret, bland annat för höga halter av stresshormon. Kortisol är en glukokortikoid, vilket är en typ av stresshormon. Normalt hindras för höga halter av kortisol att nå fostrets blodomlopp genom enzymet 11 β -hydroxysteroid dehydrogenas typ 2 (11 β -HSD2), som omvandlar kortisol till inaktivt kortison. Överdriven stressrespons hos modern eller hämmande effekter på enzymet och placentans funktioner kan emellertid rubba den skyddande barriären mellan modern och fostret. Fettrik mat, undernäring, proteinbegränsning, infektion, inflammation och mental ohälsa hos modern är faktorer som kan leda till överdriven stressrespons, och på så sätt öka halten av glukokortikoider i moderns blodomlopp. Lakrits och koffein har en inhiberande effekt på 11 β -HSD2. De mest studerade effekterna av de ökade halterna är minskad födelsevikt på fostret och kortare graviditetstid. Konsekvenser på avkommans hjärna, i form av negativ påverkan på nervcellsmorfologin och minskat antal celler, har påvisats i bland annat hippocampus, amygdala, hjärnbarken, hjärnbalken och hypotalamus. Förändringarna i hjärnan har kunnat kopplas till hypoteser kring bland annat autism, schizofreni och depression hos barnet senare i livet.

Inledning

Stress är något som vi upplever varje dag i olika situationer, exempelvis innan ett uppträdande eller när bussen till jobbet är sen. Vanliga reaktioner i sådana situationer är handsvett och ökad puls. Andra stressfaktorer som vår kropp utsätts för och som vi kanske inte tänker på, är exempelvis kyla, rökning, svält, fetma, rädsla och så vidare. Faktorerna har gemensamt att de orsakar förändring i kroppens normala tillstånd, homeostasen. Som svar på de här faktorerna skickas signaler, i form av hormoner, ut i kroppen som då inducerar eller hämmar vissa mekanismer i kroppen. Stressstimulit påverkar först hypotalamus i hjärnan som skickar ut kortikotropin-avsöndrande hormon (eng; corticotropin-releasing hormone, CRH), som sedan får den främre hypofysen att utlösa adrenokortikotropiskt hormon (eng; adrenocorticotropic hormone, ACTH). ACTH når sedan binjuren som svarar genom att syntetisera kortikosteroider, exempelvis glukokortikoider, som är så kallade stresshormon. Hos människor är kortisol den huvudsakliga glukokortikoiden som frisätts och svarar genom att bryta ned icke-kolhydratiska molekyler, exempelvis proteiner, till glukos, som då kan användas som energikälla (Reece *et al.* 2011). Stressresponsystemet bildas redan under

fosterutvecklingen i livmodern, men är då väldigt känsligt för stora förändringar i glukokortikoidhalt. På grund av att mängden i moderns blodomlopp är många gånger högre än i fostrets blodomlopp måste det finnas ett filter mellan de två omloppen, och det finns i placentan, moderkakan i mer allmänt tal. Placentan är stationerad mellan två membran, korion och amnion, innanför livmoderns väggar (Figur 1). I placentan sker utbyte av gaser, näringsämnen och restprodukter mellan modern och fostret, eftersom att fostret själv inte kan utföra dessa funktioner. Placentan är ett tillfälligt organ som bildas några dagar efter att en befruktning har skett, och består i stora drag av två delar, en del från mamman och en del från fostret. Mellan de här delarna finns en region bestående av fostrets blodkärl. Ute i kapillärerna på blodkärlen sker överföring mellan modern och fostret. Diffusion av respiratoriska gaser sker effektivt på grund av att fostrets hemoglobin har högre affinitet för syre än mammans hemoglobin, och tvärtom för koldioxid. Glukos är den största energikällan som överförs till fostret via placentan, och det sker med hjälp av transportproteiner. Även aminosyror, lipider, vitaminer, mineraler och vatten överförs till fostret. Placentans hormonella funktioner innefattar både att bilda och reglera hormon. För att bibehålla graviditeten bildas progesteron och östrogener som hindrar moderns immunsystem att stöta ut fostret. Östrogenerna fungerar även som tillväxthormon för moderns reproduktionsorgan, exempelvis bröst och livmoder (Latendresse & Founds 2015).

Syftet med litteraturstudien är att undersöka glukokortikoiders egenskaper och hur placentan fungerar som ett filter för dessa. Vilka faktorer leder vanligast till förhöjda halter i moderns och fostrets blodomlopp och kan det påverka utvecklingen av hjärnan i fostret? Kan förändringarna orsaka senare mental ohälsa för barnet under uppväxten och i det vuxna livet? Grunden till mental ohälsa är svår att definiera på grund av att det förekommer många olika påverkande faktorer, och behöver alltså inte bara grundas i hur mycket glukokortikoider som fostret blivit exponerad för i livmodern. Därför kommer resultaten i den här litteraturstudien att betraktas som hypoteser, och inte självklara orsaker.



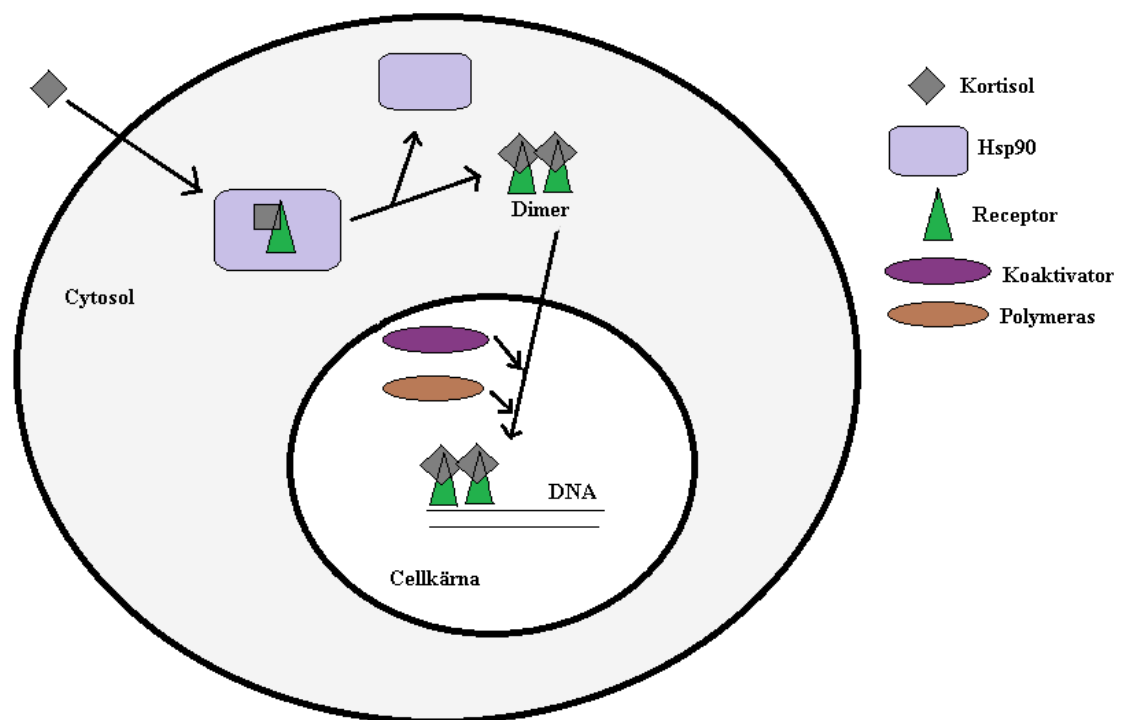
Figur 1. Fostret utvecklas i livmodern och ligger i den amniotiska vätskan. Två membran, korion och amnion, omsluter även fostret. I placentan sker utbytet mellan moderns och fostrets blodomlopp.

Glukokortikoider

Egenskaper och receptorer

Glukokortikoiden kortisol bildas genom hypotalamus-hypofys-binjure systemet (HPA-axeln),

en av kroppens stora stressresponsystem. Kortisol transporteras till sin målvävnad med hjälp av transportproteinet transkortin, även kallad kortikosteroid-bindande globulin (CBG). Det är först när CGB släpper som kortisol kan bli aktivt, och därför kan mängden av detta protein påverka hur mycket fritt och aktivt kortisol det finns i blodomloppet (Sivukhina & Jirikowski 2014). Glukokortikoider tillhör familjen steroidhormoner. Steroidhormoner är av hydrofobisk karaktär och kan därmed diffundera över plasmamembran in i celler i sin målvävnad. Inne i cellen binder de till intracellulära receptorer i cytosolen. Receptorerna tillhör proteinfamiljen ”nuclear receptor superfamily” och har domäner för hormonbindning, DNA-bindning och transkriptionell aktivering. Då receptorn och hormonet binder kan det antingen aktivera eller inhibera genuttrycket av målgenen. Glukokortikoidreceptorn är normalt bunden till Hsp90-chaperoner, men då en glukokortikoidmolekyl binder sker en konformationsändring, Hsp90 släpper och det sker en homogen dimerisering av två receptorer. Dimeren transporteras in i cellkärnan och binder till en DNA sekvens, polymeras och en koaktivator med en aktivitet som inducerar transkription av målgenen (Figur 2) (Cooper & Hausman 2013).

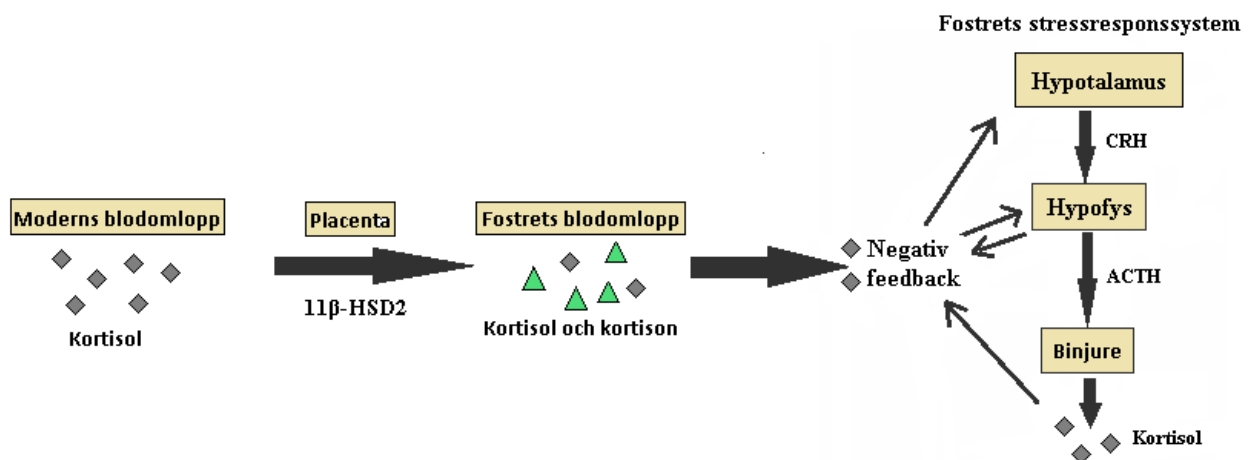


Figur 2. Kortisol diffunderar genom cellmembranet och binder receptorer i cytosolen. Receptorn ändrar struktur och släpper den tidigare bundna Hsp90-molekylen. När Hsp90 släpper kan receptorn dimerisera med en annan receptor. Komplexet transporteras in i cellkärnan, där de även binder en koaktivator och polymeras, och kan verka på målgenen genom att antingen aktivera eller inhibera uttrycket av genen.

Omvandling av kortisol till inaktivt kortison

Filtret som skyddar fostret mot för höga halter av glukokortikoider består av enzymet 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase typ 2 (11 β -HSD2) som återfinns i placentan. Enzymet omvandlar större delen av kortisolet i moderns blodomlopp till dess inaktiva metabolit

kortison som sedan överförs till fostret. De kortisolmolekyler som inte omvandlas till kortison blir en del av fostrets negativa feedback på HPA-axeln, vilket gör att mindre kortisol syntetiseras av fostrets binjure och bidrar således också till att fostret skyddas mot förhöjda halter (Figur 3) (O'Donnell *et al.* 2009). Rollen av 11 β -HSD2 i regleringen av halten glukokortikoider som överförs från modern till fostret undersöktes av Benediktsson med kollegor i slutet av 90-talet (Benediktsson *et al.* 1997). De omhändertog slumpmässigt utvalda placentor direkt efter förlossning (undantag för mammor med högt blodtryck, HIV, hepatit B eller som rökt under graviditeten) och kopplade sedan till ett konstgjort moder-fosteromlopp. De tidigare existerande glukokortikoiderna i placentan sköljdes bort. Till ”moderns” omlopp tillsattes sedan olika mängder av kortisol. Resultatet blev en ökning av den inaktiva metaboliten kortison i ”fostrets” blodomlopp, och även en liten ökning av kortisol. De tillsatte även glycyrrhizinsyra, vilket är en inhibitor till 11 β -HSD2, och resultatet blev en kraftig minskning av enzymaktiviteten och kortisolhalten ökade i fostrets omlopp. Utsätts modern för vissa stressfaktorer, exempelvis en infektion, kan det även negativt påverka omvandlingen på grund av minskad mängd av enzymet, vilket leder till att fostret får förhöjda halter av kortisol (Johnstone *et al.* 2005, Zamudio *et al.* 2006). Benediktsson med kollegor drog utifrån sina resultat slutsatsen att 11 β -hydroxysteroid dehydrogenas typ 2 är den huvudsakliga omvandlaren av kortisol till kortison i placentan, och är således viktig i barriären mellan modern och fostret (Benediktsson *et al.* 1997).



Figur 3. I moderns blodomlopp finns högre halter av kortisol än i fostrets blodomlopp och därför är det viktigt att en del omvandlas till kortison. Enzymet 11 β -hydroxysteroid dehydrogenas typ 2 finns i placentan och är ansvarig för reaktionen. Den kortisol som inte omvandlas blir en del av den negativa feedbacken som sker på fostrets HPA-axel, och gör att mindre kortisol syntetiseras av fostrets binjure, vilket bidrar till att skydda fostret från förhöjda halter av kortisol.

Glukokortikoider i fosterutvecklingen

Glukokortikoider spelar en viktig roll i utvecklingen av fostret för att klara ett liv utanför livmodern. Under graviditeten ökar gradvis kortisolhalten hos modern, men fostret skyddas av de förhöjda halterna av 11 β -HSD2. Under tredje trimestern (vecka 28 av graviditeten fram till förlossning) minskar kraftigt mängden av det skyddande enzymet och fostret blir exponerad av de höga halterna av kortisol. Processen är nödvändig för att fostrets lungor ska mogna och övrig förberedelse inför ett liv utanför livmodern (Davis & Sandman 2010). För att lungorna ska mogna behövs lungsurfaktanter som utsöndras av alveolepitelceller som har i uppgift att sänka ytspänningen i alveolerna, och på så sätt minska risken för kollaps. Då glukokortikoiderna i fostrets omlopp ökar under sista delen av graviditeten induceras genuttrycket för ett enzym som är involverad i syntesen av fettsyror. Fettsyrorna behövs i tillverkan av fosfolipider, som är en del av surfaktanterna. Glukokortikoiderna inducerar även strukturell ändring i lungorna, exempelvis att väggarna i alveolerna blir tunnare (Garbrecht *et al.* 2006). Glukokortikoiderna aktiverar dessutom enzym i magen och påverkar utvecklingen av fostrets hjärna, lever och andra organ (Seckl & Holmes 2007). I placentan finns likaså det isomera enzymet 11 β -hydroxysteroid dehydrogenas typ 1 (11 β -HSD1) som kan utföra samma reaktion som 11 β -HSD2, men även göra den omvända, det vill säga göra om inaktivt kortison till aktivt kortisol (Bellisario *et al.* 2015). Under större delen av graviditeten är uttrycket av enzymet 11 β -HSD1 minimalt, men ökar under sista delen. Detta bidrar därför till de ökade mängderna av kortisol under den kritiska perioden då fostret ska utvecklas för ett liv utanför livmodern (Bellisario *et al.* 2015).

Orsaker till förhöjda halter av glukokortikoider i moderns och fostrets blodomlopp

Det finns många faktorer som kan påverka halten av glukokortikoider i moderns och fostrets blodomlopp. Stress på fostret under graviditeten som leder till förhöjda halter av glukokortikoider kallas prenatal stress. Faktorerna kan vara av naturlig karaktär, exempelvis näringsintag, inflammation och infektion, eller artificiella genom behandling av syntetiska glukokortikoider vid exempelvis astma och allergier. Negativ påverkan på placentan kan även göra att barriären mot glukokortikoider försämras (Seckl & Holmes 2007).

Näringsintag under graviditeten

Resultaten från ett flertal studier på djur som blivit utfodrade med olika typer av föda under graviditeten har gett upphov till att kvinnor får tips om vad de borde och inte borde äta under sin graviditet både från barnmorska och olika sidor på nätet, bland annat Livsmedelverket.

Fettrik mat

Dräktiga möss matade med fettrik mat påvisar en ökad aktivitet av HPA-axeln och därmed ökade mängder glukokortikoider i moderns blodomlopp. Likaså har minskad mängd 11 β -HSD2 aktivitet och uttryck av 11 β -HSD1 i placentan påvisats. Både placenta och fostertillväxt har visats sig bli mindre jämfört med kontrollgruppen, men graviditeterna

generellt längre (Bellisario *et al.* 2015). Att placentan blir mindre kan bero på att oxidativ stress orsakar förlorande av trofoblast, en typ av celler, i placentan och även nekros av endotelceller (Liang *et al.* 2010). Forskargruppen som erhållit resultatet ovan diskuterar om den längre graviditeten kan bero på att kompensera för den minskade vikten av fostret, då de fick ungar med samma vikt som kontrollgruppen vid födseln. De tolkar det minskade uttrycket av 11 β -HSD1 som en kompensation för att fostret ska utvecklas långsammare och därför förlänga graviditeten (Bellisario *et al.* 2015). Deras resultat går emellertid emot tidigare studier som har påvisat både minskad fostervikt och minskad vikt hos avkommorna vid födseln (Flint *et al.* 2005, Connor *et al.* 2012, Bellisario *et al.* 2014).

Undernäring och begränsat proteinintag

Som motsats till ovanstående fettrika diet har studier gjorts med näringsbegränsad föda. En ökad halt av glukokortikoider som konsekvens av undernäring har påvisats hos får. Resultat blev ett ökat uttryck av glukokortikoidreceptorer och 11 β -HSD1 enzymet, men en dämpning av 11 β -HSD2 hos nyfödda lamm (Whorwood *et al.* 2001). Undernäring tycks också ge ökad aktivitet av HPA-axeln, vilket leder till förhöjda halter av glukokortikoider. Råttor som utsätts för födobegränsning under sista veckan av graviditeten får en minskad mängd CBG, vilket ökar halten av fritt kortikosteron i moderns blodomlopp. Undernäring leder även till reducerad mängd 11 β -HSD2 i placentan, vilket även bidrar till ökad halt av kortikosteron i fostret (Lesage *et al.* 2001).

Inhibitorer på 11 β -HSD2

11 β -HSD2 har en viktig roll i regleringen av kortisol i fostrets blodomlopp, och inhibering av enzymet skulle därför kunna leda till farliga halter av kortisol. En potentiell inhibitor till 11 β -HSD2 är glycyrrhezinsyra. Det är ett ämne som går att hitta i roten i laktriplantan (Kratschmar *et al.* 2011). Även koffein kan ha en likande effekt på enzymet. Det har länge varit känt att koffein reducerar tillväxten av foster, och gravida kvinnor får därför rådet att dricka en begränsad mängd kaffe under graviditeten. Sharim med flera kunde för första gången 2012 påvisa en inhiberande effekt av koffein på 11 β -HSD2 (Sharmin *et al.* 2012).

Infektion och inflammation

Infektion och inflammation är en typ av stress, och inducerar därför moderns HPA-axel och ökar halterna av kortisol i blodomloppet. De inverkan också på uttrycket av 11 β -HSD1 och 11 β -HSD2 genom att typ 1 ökar och typ 2 minskar i placentan, vilket också bidrar till ökade halter i fostrets blodomlopp (Westover & Moss 2012). Korioamnionit är en infektion som kan drabba kvinnor under graviditeten. Infektionen angriper membranerna, amnion och korion, som omsluter fostret, och även den amniotiska vätskan som fostret ligger i (Figur 1). Bakterierna härstammar ofta från moderns genitala delar och sprids sedan till livmodern. Infektionen kan sedan leda till kraftig inflammation av membranerna, och på så sätt inducera stressrespons (Tita & Andrews 2010).

Mental ohälsa under graviditeten

Moderns psykiska hälsa under graviditeten antas ha en effekt på fostrets exponering av glukokortikoider. Mental ohälsa korreleras till ökad HPA-axel-aktivitet och därmed ökad utsöndring av kortisol i moderns blodomlopp. Fysiskt och psykiskt friska gravida kvinnor, undantag för depression och ångest, och som inte upplevt komplikationer eller intagit några droger under graviditeten får ökad halt av kortisol i urinen om de lider av depression, ångest eller om de upplevt mycket problematik under graviditeten. Det här resultatet påvisade Diego med kollegor vid en undersökning av 98 gravida kvinnor i graviditetsveckorna 16 till 29 (Diego *et al.* 2006). Även salivtest visar en ökad halt av kortisol hos kvinnor med depressionsliknande symptom (DLS). Resultatet erhöles då gravida kvinnor med och utan DLS fick se en film om en förtvivlad och ledsen bebis, och detta ska då efterlikna ett stressmoment. Skillnad mellan gruppen med DLS och kontrollgruppen kunde bara påvisas efter att de sett filmen, och således skulle ett rimligt antagande vara att kvinnor med depression påverkas mer kraftigt av stressmoment och får en högre halt av kortisol jämfört med friska kvinnor (Murphy SE *et al.* 2015).

Syntetiska glukokortikoider

Glukokortikoider är vanliga i behandling vid ledinflammationer och olika inflammatoriska sjukdomar, exempelvis astma och allergi. För att undvika att exponera fostret för de höga halterna som mamman då får i sig försöker man behandla med glukokortikoider som har minst möjlighet att transporteras genom placentan till fostret, bland annat prednisone, prednisolon och metylprednisolon. Om steroiden kan transporteras genom placentan behöver 11 β -HSD2 omvandla den till inaktiv metabolit för att skydda fostret. Möjligheten för 11 β -HSD2 att omvandla olika syntetiska steroider har därför testats. Murphy med flera (2007) undersökte hur bra beclomethasone, budesonide, fluticasone, prednisolone, dexamethasone (DEX) och betamethasone kan tas om hand av placentan, genom att mäta halten av deras inaktiva metabolit i fostret. De erhöles ett resultat som påvisade att mer eller mindre kunde omvandlas, förutom budesonide och fluticasone. Trots att fyra av de sex syntetiska steroiderna omvandlades, skedde inte det inte lika stor procentandel som vanligt kortisol (Murphy VE *et al.* 2007). Detta beror på att de syntetiska steroiderna skiljer sig mer eller mindre från kortisol och enzymet har inte lika bra affinitet för dem (Marciniak *et al.* 2011). Budesonide som inte kan omvandlas av 11 β -HSD2 undersöktes i en svensk studie på 2968 graviditeter där mamman inhalerat denna syntetiska steroid. Resultatet visade ingen negativ effekt på graviditetslängden, fostrets födelsevikt och längd och heller ingen ökad mängd dödsfödslar (Norjavaara & De Verdier 2003).

Fostret kan i vissa fall behöva behandlas med glukokortikoider för att förebygga vissa sjukdomar och syndrom, exempelvis adrenogenitalt syndrom. Gravida kvinnor kan även tillhandahållas glukokortikoider om det finns en risk att barnet föds för tidigt och hormonerna ska då främja lungmognad. Vanliga glukokortikoider i de fallen är DEX och betamethason, som utan större problem kan överföras från modern till fostret. Kvinnor kan bli administrerade olika typer av steroider. Effekterna av steroider som inhaleras tycks skilja från

de som tas oralt. Inhalerade syntetiska steroider ger inte någon negativ effekt på fostrets födelsevikt eller liknande (Murphy VE *et al.* 2007), medan Braken *et al.* 2003 påvisar att kvinnor behandlade med orala steroider i genomsnitt får en 2.22 veckor kortare graviditet än obehandlade kvinnor. De negativa effekterna som kan uppkomma gör att en del mammor överväger att inte ta mediciner mot sin astma under graviditeten. Dessvärre kan den syrebrist som uppkommer vid obehandlad astma ge liknande effekter på placentans effektivitet genom att negativt påverka cellerna (Bracken 2003).

Ökade mängder av vissa syntetiska steroider (dexamethasone, betamethasone och prednisolone) kan hos vuxna råttor hindras att nå hjärnans glukokortikoidreceptorer genom ATP-bindande kassett, subfamily B, typ 1 (ABCB1). Dessvärre har foster alldeles för låga mängder av ABCB1 för att detta ska kunna skydda. Inte förrän 60 dagar efter födseln ökar mängden ABCB1 (Tegethoff *et al.* 2009).

Påverkan på fostret

Det finns många studier som påvisar en negativ effekt på fostrets vikt, organutveckling och graviditetslängd som konsekvens av förhöjda halter av glukokortikoider i moderns och fostrets blodomlopp. Processen kallas utvecklingsprogrammering (Reynolds *et al.* 2009). Det har likaså blivit aktuellt att undersöka effekterna på barnets hjärna av glukokortikoider, både anatomiskt och fysiologiskt, och som kan påverka barnets kognition och mentala hälsa. Lammfoster som dissekerades efter halva graviditeten hade mindre totalvikt på hjärnan om deras mamma utsatts för näringsbegränsning mellan början och mitten av graviditeten jämfört med kontrollgruppen enligt Heasman med kollegor (1999). Om mammorna sedan matades med normal mängd föda under sista delen av graviditeten kunde ingen skillnad påvisas mellan grupperna, vilket indikerar att fostrets hjärna är väldigt föränderlig och påverkas tämligen lätt av olika förhållanden. Trots att forskargruppen kunde påvisa att hjärnan efter födseln inte influerades fysiskt av näringsbegränsningen, så är det mycket möjligt att funktioner och struktur i hjärnan kan påverkas negativt, vilket gruppen inte undersökte (Heasman *et al.* 1999). HPA-axelns första och andra steg, hypotalamus respektive hypofysen, är beläget i hjärnan. Eftersom att glukokortikoider både är en produkt av och agerar negativ feedback på HPA-axeln borde de kunna påverka den utvecklande hjärnan i fostret.

Fysiologiska och anatomiska effekter på fostrets hjärna

Hjärnan är ett komplext organ som består av många olika delar och regioner som kommunicerar genom nervceller, gliaceller och granulära celler. Receptorer till glukokortikoider finns i hela hjärnan, i mer eller mindre densitet. Hypotalamus, hjärnbarken och hypofysen har visats ha högst mängd av receptorerna i studier gjorda på apor (Sanchez *et al.* 2000). Nervcellerna behöver en viss mängd av glukokortikoider för att mogna (Trejo *et al.* 1995) och resultat som stödjer detta har erhållits genom dräktiga möss som utsatts för kortare stressmoment. Avkommorna fick en främjande effekt på uppbyggnaden av nervceller

(Fujioka *et al.* 1999). För höga halter av glukokortikoider kan emellertid orsaka skador och degeneration av nervceller och andra typer av celler i hjärnan.

Hippocampus

Hippocampus är viktig för minne och inläring. Neurogenes, bildandet av nya nervceller (Bergmann & Frisé 2013), sker i gyrus dentatus, vilket är en del av hippocampus som består av granulära celler. Hos gnagare sker den huvudsakliga bildningen (85 %) av granulära celler efter födseln medan samma mängd bildas under graviditeten hos primater (Charil *et al.* 2010). Förhöjda halter av den syntetiska glukokortikoiden DEX inducerades genom injicering i apor under dag 132 av graviditeten (sista tredjedelen av graviditeten). Fostrets hjärna och visceral organ undersöktes genom dissektion i dag 135. För att mäta kortisolhalten togs blodprov på modern både innan och efter DEX-injektioner, samt både på fostret och modern vid förlossningen. Den här dagen valdes för att fostrets lungor fortfarande är underutvecklade och det är under den här perioden syntetiska steroider brukar ges till gravida kvinnor för att främja lungmognad hos foster som riskerar för tidig födsel. Samma procedur gjordes på apor som fick gå hela graviditeten ut (162 dagar) för att se om nervskador som utvecklats i fostret blev kvar hela graviditeten ut. Resultatet visade en negativ morfologisk förändring av nervcellerna och en delvis degeneration av hippocampus hos foster som undersöktes på dag 135, medan foster som undersöktes på dag 162 visade en kraftig minskning av hippocampusregionen. Det förmodas att nervceller med fler receptorer är mer känsliga, och på så sätt påverkas mer. Dosmängden som givits till aporna är cirka 16 gånger högre än doser som ges till kvinnor, och effekterna på mänskliga foster skulle därför kunna bli betydligt mindre (Uno *et al.* 1990).

Det har även gjorts studier då dräktiga apor utsätts för en mer ”naturlig” stressfaktor, i form av akustik i ett mörkt rum. Stressinduceringen skedde klockan 14.30 till 16.00 fem dagar i veckan i sex veckor i antingen början eller slutet av graviditeten. De här perioderna valdes på grund av att det sker viktiga utvecklingssteg i fostrets celltillväxt och synaptogenes. Efter sex veckor fick honan återgå till sin normala livsmiljö och fick genomgå en naturlig förlossning. Avkomman blev naturligt uppfostrad av mamman i sju månader och förflyttades sedan till en mindre grupp med lika gamla individer, och fick leva under normala omständigheter. Vid två till tre års ålder mättes volymen av hippocampus, neurogenes i gyrus dentate samt kortisolhalter. De kunde påvisa en cirka tio procentig minskning av hippocampusvolymen hos ungen och en inhibering av neurogenesen i gyrus dentatus (Coe *et al.* 2003). Minskning av hippocampusvolymen hittades även i tre månaders musungar av både honligt och hanligt kön, vars mamma blivit utsatt för stress tre gånger dagligen i 30 minuter under dagarna 15 till 18 av graviditeten. Stress-induceringen skedde i form av immobilisering i ett genomskinligt plaströr (Szuran *et al.* 1994). När de dräktiga honorna utsattes för samma stressfaktor som ovan men under kortare tid (20 minuter endast under dag 18 av graviditeten) hittades minskad mängd granulära celler hos honliga ungar jämfört med kontrollgruppen, men ingen skillnad hos de hanliga ungarna. Det här skulle kunna innebära en könsskillnad i effekterna av prenatal stress på hippocampus (Schmitz *et al.* 2002). Liknande studier har även gjorts på

människor, men där har hälften av studierna påvisat en reducering av volymen, medan de andra inte har kunnat bevisa detta. Emellertid finns en minskad aktivitet i hippocampus hos personer med post-traumatisk stress syndrom (PTSD), vilket indikerar att funktionen av hippocampus hos människor påverkas av stress (Charil *et al.* 2010).

Amygdala

Amygdala antas ha en känslomässig funktion både gällande positiva och negativa känslor och har även en roll i minnesfunktioner (Charil *et al.* 2010). Amygdala tycks påverkas av prenatal stress på liknande sätt som hippocampus. Musungar, sju och 25 dagar gamla, vars mamma utsatts för stress under graviditetsdagarna 14 och 21 fick mindre volym på amygdalan, och likaså färre nervceller och glia celler jämfört med kontrollgruppen (Kraszpulski *et al.* 2006).

Tvärbana mellan höger- och vänster hjärnhalva

Bryggan mellan höger- och vänster hjärnhalva kallas hjärnbalken och består av gliaceller och myelinomslutna axoner. Den uppkommer vid olika tidpunkter under graviditeten jämfört mellan gnagare (graviditetsdag 18), apor (graviditetsdag 72) och människor (graviditetsvecka 13 till 24) (Charil *et al.* 2010). Dräktiga apor som utsatts för akustisk stress, gav olika resultat mellan ungar av hon- och hankön. Hanar fick en generellt mindre hjärnbalksarea medan honor fick en större (Coe *et al.* 2002). En förändrad struktur i hjärnbalken har kunnat associeras med autism, schizofreni och ADHD, vilket skulle kunna kopplas till resultatet på aporna. En annan studie har undersökt effekten på hjärnbalken som konsekvens av undernäring. Dräktiga råttor fick väl med föda fram till sju dagar efter befruktning, då matintaget begränsades till endast 40 % av det normala födointaget. Avkommorna till de födobegränsade honorna erhöll en minskad totalarea av hjärnbalken, och även reduceringar i specifika delar av balken. Ingen könsskillnad kunde påvisas. (Olivares *et al.* 2012).

Hjärnbarken

Hjärnbarken är, som namnet antyder, det yttre skiktet av hjärnan. Den består av grå substans, det vill säga nervcellskroppar, och kapillärer. Hjärnbarken är involverad i funktioner gällande minne, planering, problemlösning, frivilliga muskelrörelser och språk. I hjärnbarken finns mikroglia som har en fagocyterande funktion. Mikroglia spelar roll i det medfödda immunsystemet av hjärnan. Det finns hypoteser att prenatal stress skulle kunna påverka dessa celler och inducera depressions-liknande symptom. Mikrogliaceller medverkar i integreringen av nya nervcellerna till det existerande nätverket i hjärnbarken, och har även i uppgift att rensa bort överflödiga celler. Under utvecklandet av hjärnan både före och efter födseln reglerar de likaså synapsstruktur och antal synapser. En forskargrupp (Slusarczyk *et al.* 2015) har undersökt hur dessa celler påverkas av prenatal stress genom att utsätta dräktiga råttor för stressmoment tre gånger dagligen i form av att flytta dem till en plastlåda och öka ljusintensiteten i 45 minuter. Avkommorna dissekerades vid tre månaders ålder för att inspektera förändringar i hjärnan. De upptäckte mikrogliaceller med förändrad morfologi och överdriven aktivitet, vilket kan leda till inflammation i hjärnan (Slusarczyk *et al.* 2015). Hos människor kan ångest under graviditeten påverka den grå substansen i hjärnbarken. Det här har undersökts hos barn i nio årsåldern genom MRI, där mammans ångest blivit graderad på

en tiogradig skala under graviditeten. Kvinnor som upplevt mycket ångest under graviditeten fick barn med minskad volym av grå substans i hjärnbarken, vilket skulle kunna vara en konsekvens av överaktiva mikroglia-cellerna. Grå substans i andra delar av hjärnan påverkades också, och de kunde se att delar som är aktiva i den kognitiva förmågan var de som påverkades mest, exempelvis lillhjärnan (Buss *et al.* 2010).

Lillhjärnan

Motoriska rörelser, koordination och samordning av sinnesintryck är en del av lillhjärnans funktioner. Senare studier har även påvisat att lillhjärnan kan medverka i kognitiva funktioner och känslor. Ett samband har hittats mellan lillhjärnan och olika psykiska sjukdomar, exempelvis autism, schizofreni, ADHD och ångest (Charil *et al.* 2010). Ulupinar och Yucel (2005) konstaterade en ändring i morfologi i form av minskad diameter hos de granulära cellerna i lillhjärnan hos ungar som konsekvens av stress hos modern under graviditeten. Den minskade diametern ger en lägre densitet, vilket bidrar till en försvårad signalöverföring mellan cellerna (Ulupinar & Yucel 2005). Hos människor har minskad densitet och volym av grå substans påvisats i barn i nioårsåldern vars mamma upplevde mycket ångest under graviditeten. De kunde se att delar involverade i den kognitiva förmågan var de som påverkades mest negativt, bland annat lillhjärnan (Buss *et al.* 2010).

Hypotalamus

Hypotalamus är, som beskrivet tidigare, en del av HPA-axeln och reglerar ämnesomsättning, blodtryck, kroppstemperatur och sömn. Utöver det har den även funktioner inom sexuellt beteende hos hanar. Dessa funktioner är koncentrerade till SDN-POA, som är en del av hypotalamus. Regionen är dubbelt så stor hos män jämfört med kvinnor, och skillnaden uppkommer vid fyra års ålder då cellerna i regionen börjar minska hos kvinnor (Charil *et al.* 2010). Prenatal stress hos möss inducerar en kraftig minskning av cellerna i den här regionen hos hanliga ungar, men ger ingen effekt på honliga ungar. Reduceringen gör att hanarnas region krymper till samma storlek som hos honorna. En annan effekt av prenatal stress, där mamman infångades i ett rör i 240 minuter, blev en kraftig ökning av apoptos, programmerad celledöd, i den paraventrikulära regionen (PVN) av hypotalamus. PVN innehåller nervceller som aktiveras vid stress eller fysiologiska förändringar, och avger hormon till hypofysen, exempelvis kortikotropin-avsöndrande hormon.

Psykiska effekter

Hypoteser kring psykiska sjukdomar kopplade till förhöjda halter av glukokortikoider har studerats i över 20 år. 1995 gjordes en pilotstudie av Trautman *et al.* som undersökte beteende och kognitiv förmåga hos barn i åldrarna sex månader till fem och ett halvt år, vars mamma blev behandlad med DEX under graviditeten för att behandla adrenogenitalt syndrom hos fostret. Resultaten blev en liten, men signifikant, skillnad i beteende. De DEX-behandlade barnen upplevdes mer blyga, emotionella och mindre sociala än obehandlade barn (Trautman *et al.* 1995). Sedan dess har många studier gjorts på både syntetiska och naturliga glukokortikoiders påverkan på barns beteende. Rökning och stress oberoende av varandra under graviditeten verkar båda kunna bidra till utvecklandet av ADHD hos barn, där pojkar

verkar vara mer känsliga än flickor (Rodriguez & Bohlin 2005). Flickebarn verkar istället drabbas hårdare än pojkar av depressions-liknande symptom (DLS) under tonåren om mamman haft mycket ångest under graviditetsveckorna 12 till 22. Forskarna i den här studien diskuterar om ångesten under graviditeten ger en överaktivitet av fostrets HPA-axel som på så sätt inducerar DLS hos barnet (Van den Bergh *et al.* 2007). Förlorar modern en nära anhörig under första trimestern av graviditeten löper barnet en signifikant större risk att drabbas av schizofreni (Khashan *et al.* 2008).

Diskussion

Att helt undvika stressmoment i vardagen under graviditeten är inte realistiskt. Gravida kvinnor kommer mer eller mindre utsättas för olika prövningar som ger ökad halt av kortisol i blodet. Dock borde kvinnorna informeras om de olika faktorerna som kan orsaka dessa höga halter och på så sätt försöka förebygga det. Vi lever i en vardag med fler och fler drabbade av astma och allergier som behöver behandlas med syntetiska steroider. Trots att astmamedicin har tillverkats och utvecklats i många årtionden råder fortfarande osäkerhet om deras påverkan på foster. Det har konstaterats att ett flertal syntetiska steroider ger en minskad födelsevikt och kortare graviditetslängd, och även hypoteser kring effekter på barnets mentala hälsa har lagts fram. Ofta får kvinnor förvånade besvär av sin astma under graviditeten, och det kan dels bli farligt för modern men även ge en negativ effekt på placentan. Hur ska en kvinna kunna ta ställning om att ta eller inte ta medicin då båda alternativen kan ge farliga konsekvenser på fostret? En mamma vill inte riskera sitt barns fysiska och mentala hälsa i framtiden. Det är därför otroligt viktigt att informera kvinnor om olika astmamediciner, deras överföringsförmåga till fostret och de potentiella effekterna. De behöver även upplysas om den tänkbara negativa effekt på placentan som konsekvens av syrebrist under astma eftersom att detta också kan ge ökad halt av kortisol i fostrets blodomlopp.

En alternativ behandling skulle kunna vara att tillsätta ABCBA1 till fostret. Detta ämne är det som hindrar att vuxna från att få för mycket glukokortikoider binda in i hjärnan, men tyvärr har inte foster tillräckligt stora mängder för att det ska kunna skyddas. Om fostret behandlas med ABCB1 samtidigt som mamman tar astmamedicin, kanske det skulle kunna lindra effekterna på hjärnan. Mental ohälsa är inte bara ett problem för den enskilda individen utan även för anhöriga och för samhället. Trots att psykisk ohälsa inte bara behöver grundas i exponeringen av glukokortikoider under fostertiden, kan det vara en bidragande faktor. Därför skulle en alternativ behandlingsmetod med ABCB1 kunna hjälpa till i vissa fall och till viss mån då förhöjda halter av glukokortikoider är svåra att undvika.

Studier på fysiologiska, psykologiska, biokemiska och molekylära mekanismer i samband med näringsintag och andra faktorer under graviditet kan vara oetiskt att undersöka på människor, och därför har andra däggdjur varit nödvändiga för att klargöra dessa faktorer. Vanligast är det att göra studier på råttor och får, men båda har dessvärre sina nackdelar.

Studier gjorda på får kan vara svåra att tolka och dra slutsatser kring på grund av de stora skillnaderna matspjälkningssystem jämfört med människor, och gnagare kan ha en nackdel eftersom att hjärnan, endokrina system och organ vid födseln är mycket mindre välutvecklade än hos människor. En annan aspekt är att gnagares huvudsakliga glukokortikoid under stressrespons är kortikosteron, till skillnad från människor som använder kortisol. Kortikosteron omvandlas också till inaktiva metaboliter av samma enzym som kortisol (11 β -HSD2) (Lesage *et al.* 2001). Att göra undersökningar på apor är idealt, men är begränsade också på grund av etiska aspekter. Gris har blivit en aktuell djurmodell på senaste tiden på grund av de stora likheterna i matspjälkningssystem, både gällande fysiologi och anatomi. Även fostrets utvecklingsgrad vid födseln är likartad som hos människor (Almond *et al.* 2012).

Många personer har som ett stort mål i livet att bilda familj. För modern börjar omsorgen av barnet redan i livmodern då exempelvis näring och syre ska överföras till fostret. Sedan fortsätter omsorgen under barnets uppväxt och i den vuxna åldern. En permanent skada som uppkommit under graviditeten är något som kan besvära barnet hela livet, och borde i största mån beaktas och reflekteras under graviditeten. I en del fall kan det tänkas vara brist på kunskap som orsakar onödigt prenatal stress och kan kanske undvikas. Information till gravida kvinnor och vidare forskning på stressfaktorer och förebyggande åtgärder för dessa är viktigt eftersom att vissa stressfaktorer kan vara en stor del av många vardag.

Tack

Stort tack till handledarna Åsa Kondradsson Geuken och Åsa Mackenzie för vägledning och engagemang. Tack även till studentåterkopplare Frida Ronquist och Michaela Lundin samt till resten av studentgruppen.

Referenser

- Almond K, Bikker P, Lomax M, Symonds ME, Mostyn A. 2012. The influence of maternal protein nutrition on offspring development and metabolism: the role of glucocorticoids. *Proc Nutr Soc* 71: 198–203.
- Bellisario V, Berry A, Capoccia S, Raggi C, Panetta P, Branchi I, Piccaro G, Giorgio M, Pelicci PG, Cirulli F. 2014. Gender-dependent resiliency to stressful and metabolic challenges following prenatal exposure to high-fat diet in the p66(Shc $^{-/-}$) mouse. *Front Behav Neurosci* 8: 285.
- Bellisario V, Panetta P, Balsevich G, Baumann V, Noble J, Raggi C, Nathan O, Berry A, Seckl J, Schmidt M, Holmes M, Cirulli F. 2015. Maternal high-fat diet acts as a stressor increasing maternal glucocorticoids' signaling to the fetus and disrupting maternal behavior and brain activation in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology* 60: 138–150.

- Benediktsson R, Calder AA, Edwards CRW, Seckl JR. 1997. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: A key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46: 161–166.
- Bergmann O, Frisé J. 2013. Why Adults Need New Brain Cells. *Science* 340: 695–696.
- Bracken M. 2003. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 102: 739–752.
- Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, Sandman CA. 2010. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6–9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology* 35: 141–153.
- Charil A, Laplante DP, Vaillancourt C, King S. 2010. Prenatal stress and brain development. *Brain Res Rev* 65: 56–79.
- Coe CL, Kramer M, Czéh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, Fuchs E. 2003. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile Rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 54: 1025–1034.
- Coe CL, Lulbach GR, Schneider ML. 2002. Prenatal disturbance alters the size of the corpus callosum in young monkeys. *Dev Psychobiol* 41: 178–185.
- Connor KL, Vickers MH, Beltrand J, Meaney MJ, Sloboda DM. 2012. Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. *J Physiol* 590: 2167–2180.
- Cooper GM, Hausman RE. 2013. *The Cell: A Molecular Approach*, 6:e uppl. Sinauer Associates, Inc., Sunderland.
- Davis EP, Sandman CA. 2010. The Timing of Prenatal Exposure to Maternal Cortisol and Psychosocial Stress is Associated with Human Infant Cognitive Development. *Child Dev* 81: 131–148.
- Diego MA, Jones NA, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Gonzalez-Garcia A. 2006. Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. *Psychosom Med* 68: 747–753.
- Flint DJ, Travers MT, Barber MC, Binart N, Kelly PA. 2005. Diet-induced obesity impairs mammary development and lactogenesis in murine mammary gland. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 288: E1179–E1187.
- Fujioka T, Sakata Y, Yamaguchi K, Shibasaki T, Kato H, Nakamura S. 1999. The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. *Neuroscience* 92: 1079–1088.
- Garbrecht MR, Klein JM, Schmidt TJ, Snyder JM. 2006. Glucocorticoid Metabolism in the Human Fetal Lung: Implications for Lung Development and the Pulmonary Surfactant System. *Biol Neonate* 89: 109–119.

- Heasman L, Clarke L, Stephenson TJ, Symonds ME. 1999. The influence of maternal nutrient restriction in early to mid-pregnancy on placental and fetal development in sheep. *Proc Nutr Soc* 58: 283–288.
- Johnstone JF, Bocking AD, Unlugedik E, Challis JRG. 2005. The Effects of Chorioamnionitis and Betamethasone on 11β , Hydroxysteroid Dehydrogenase Types 1 and 2 and the Glucocorticoid Receptor in Preterm Human Placenta. *J Soc Gynecol Investig* 12: 238–245.
- Khashan A, Abel K, McNamee R. 2008. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry* 65: 146–152.
- Kraszpulski M, Dickerson PA, Salm AK. 2006. Prenatal stress affects the developmental trajectory of the rat amygdala. *Stress Int J Biol Stress* 9: 85–95.
- Kratschmar DV, Vuorinen A, Da Cunha T, Wolber G, Classen-Houben D, Doblhoff O, Schuster D, Odermatt A. 2011. Characterization of activity and binding mode of glycyrrhetic acid derivatives inhibiting 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J Steroid Biochem Mol Biol* 125: 129–142.
- Latendresse G, Founds S. 2015. The Fascinating and Complex Role of the Placenta in Pregnancy and Fetal Well-being. *J Midwifery Womens Health* 60: 360–370.
- Lesage J, Blondeau B, Grino M, Breant B, Dupouy JP. 2001. Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamopituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology* 142: 1692–1702.
- Liang C, DeCourey K, Prater MR. 2010. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice. *Metab-Clin Exp* 59: 943–950.
- Marciniak B, Patro-Malysza J, Poniedzialek-Czajkowska E, Kimber-Trojnar Z, Leszczyska-Gorzela B, Oleszczuk J. 2011. Glucocorticoids in Pregnancy. *Curr Pharm Biotechnol* 12: 750–757.
- Murphy SE, Braithwaite EC, Hubbard I, Williams KV, Tindall E, Holmes EA, Ramchandani PG. 2015. Salivary cortisol response to infant distress in pregnant women with depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health* 18: 247–253.
- Murphy VE, Fittock RJ, Zarzycki PK, Delahunty MM, Smith R, Clifton VL. 2007. Metabolism of Synthetic Steroids by the Human Placenta. *Placenta* 28: 39–46.
- Norjavaara E, De Verdier MG. 2003. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 111: 736–742.
- O'Donnell K, O'Connor TG, Glover V. 2009. Prenatal Stress and Neurodevelopment of the Child: Focus on the HPA Axis and Role of the Placenta. *Dev Neurosci* 31: 285–92.

- Olivares R, Morgan C, Pérez H, Hernández A, Aboitiz F, Soto-Moyano R, Gil J, Ortiz A, Flores O, Gimeno M, Laborda J. 2012. Anatomy of corpus callosum in prenatally malnourished rats. *Biol Res* 45: 87–92.
- Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. 2011. *Cambell Biology*, 9:e uppl. Pearson Education, San Francisco.
- Reynolds L., Borowicz PP, Caton JS, Vonnahme KA, Luther JS, Hammer CJ, Maddock Carlin KR, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. 2009. Developmental programming: the concept, large animal models, and the key role of uteroplacental vascular development. *J Anim Sci* 88: E61–72.
- Rodriguez A, Bohlin G. 2005. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry* 46: 246–254.
- Rondó PHC, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MCN, Lobert H, Artes R. 2003. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 57: 266–272.
- Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. 2000. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: Relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci* 20: 4657–4668.
- Schmitz C, Rhodes ME, Bludau M, Kaplan S, Ong P, Ueffing I, Vehoff J, Korr H, Frye CA. 2002. Depression: reduced number of granule cells in the hippocampus of female, but not male, rats due to prenatal restraint stress. *Mol Psychiatry* 7: 810-3
- Seckl JR, Holmes MC. 2007. Mechanisms of Disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 479–488.
- Sharmin S, Guan H, Williams AS, Yang K. 2012. Caffeine Reduces 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression in Human Trophoblast Cells through the Adenosine A2B Receptor. *PLoS ONE* 7:e38082.
- Sivukhina EV, Jirikowski GF. 2014. Adrenal steroids in the brain: Role of the intrinsic expression of corticosteroid-binding globulin (CBG) in the stress response. *Steroids* 81: 70–73.
- Slusarczyk J, Trojan E, Glombik K, Budziszewska B, Kubera M, Lason W, Popiolek-Barczyk K, Mika J, Wedzony K, Basta-Kaim A. 2015. Prenatal stress is a vulnerability factor for altered morphology and biological activity of microglia cells. *Front Cell Neurosci* 9: 82.
- Szuran T, Zimmermann E, Welzl H. 1994. Water Maze Performance and Hippocampal Weight of Prenatally Stressed Rats. *Behav Brain Res* 65: 153–155.
- Tegethoff M, Pryce C, Meinlschmidt G. 2009. Effects of Intrauterine Exposure to Synthetic Glucocorticoids on Fetal, Newborn, and Infant Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Humans: A Systematic Review. *Endocr Rev* 30: 753–789.

- Tita ATN, Andrews WW. 2010. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 37: 339–354.
- Trautman P, Meyerbahlburg H, Postelnek J, New M. 1995. Effects of Early Prenatal Dexamethasone on the Cognitive and Behavioral-Development of Young-Children - Results of a Pilot-Study. *Psychoneuroendocrinology* 20: 439–449.
- Trejo J, Machin C, Arahuetes R, Rua C. 1995. Influence of Maternal Adrenalectomy and Glucocorticoid Administration on the Development of Rat Cerebral-Cortex. *Anat Embryol (Berl)* 192: 89–99.
- Ulupinar E, Yucel F. 2005. Prenatal stress reduces interneuronal connectivity in the rat cerebellar granular layer. *Neurotoxicol Teratol* 27: 475–484.
- Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz J, Engle M, Roecker E, Farrell P. 1990. Brain-Damage Induced by Prenatal Exposure to Dexamethasone in Fetal Rhesus Macaques .1. Hippocampus. *Dev Brain Res* 53: 157–167.
- Van den Bergh BRH, Van Calster B, Smits T, Van Huffel S, Lagae L. 2007. Antenatal Maternal Anxiety is Related to HPA-Axis Dysregulation and Self-Reported Depressive Symptoms in Adolescence: A Prospective Study on the Fetal Origins of Depressed Mood. *Neuropsychopharmacology* 33: 536–545.
- Westover AJ, Moss TJM. 2012. Effects of intrauterine infection or inflammation on fetal lung development. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 39: 824–830.
- Whorwood CB, Firth KM, Budge H, Symonds ME. 2001. Maternal Undernutrition during Early to Midgestation Programs Tissue-Specific Alterations in the Expression of the Glucocorticoid Receptor, 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Isoforms, and Type 1 Angiotensin II Receptor in Neonatal Sheep. *Endocrinology* 142: 2854–2864.
- Zamudio S, Baumann MU, Illsley NP. 2006. Effects of chronic hypoxia in vivo on the expression of human placental glucose transporters. *Placenta* 27: 49–55.

Ökad halt av stresshormon under graviditeten kan orsaka negativa förändringar i avkommans hjärna: etisk bilaga

Magdalena Neijd

Självständigt arbete i biologi 2015

Samhällets hantering

Många personer har som ett stort mål i livet att bilda familj. För modern börjar omsorgen av barnet redan i livmodern då exempelvis näring och syre ska överföras till fostret. För höga halter av stresshormon som överförs från mamman kan dock vara skadligt för fostrets utvecklande hjärna och de höga halterna kan bero på ett flertal faktorer. Exempel på sådana faktorer är fettrik mat, infektion, mental ohälsa, näringsbegränsning eller olika mediciner som ges vid behandling av astma och allergier. Faktorerna som kvinnan utsätts för kan skiljas åt mellan olika delar av världen, där fattiga områden i första hand kanske behöver rikta sina resurser till att försörja de blivande mammorna med näringsrik mat och kunskap om infektioner, medan kvinnor i andra delar av världen snarare behöver informeras om konsekvenserna vid exempelvis fettrik mat och koffein. I de fallen då kvinnan kan göra ett aktivt val, det vill säga gällande mat och vissa mediciner, borde hon få reda på alla de olika alternativen och deras potentiella konsekvenser. Jag anser att det är kvinnans rätt att få vetskap om hur barnet kan påverkas och vilka alternativ som finns. I fallen då kvinnan inte kan göra ett aktivt val, exempelvis vid behandling med nödvändiga mediciner eller vid mental ohälsa borde emellertid detta förmedlas på ett försiktigt sätt så att kvinnan inte känner sig dömd till att vara en sämre mamma. Att förmedla på ett pedagogiskt och respektfullt sätt gäller självklart för alla gravida kvinnor för att undvika missförstånd och överdriven oro. På grund av denna försiktighet bör informationen lämpligast ges under besök hos barnmorska. Informationen bör inte skickas ut på posten då det finns stor risk för missförstånd och oro, däremot skulle en affisch med de viktigaste budskapen, exempelvis näringsrik mat, kunna sättas upp i barnmorskans rum för att väcka ett intresse hos den blivande mamman och barnmorskan har då ett underlag att informera kring. I fattigare områden där största fokus är att försörja de blivande mammorna med näringsrik mat och information gällande infektioner kan gruppträffar startas där kvinnorna får diskutera dessa aspekter tillsammans med en barnmorska. På träffarna kan passande näringstillskott delas ut tillsammans med informationsblad. I vissa fall skulle bidrag från andra länder eller hjälporganisationer behövas för att kunna genomföra gruppträffarna.

Forskningsetik

Det här forskningsområdet är otroligt stort och även aktuellt. Det har inte varit vidare svårt att hitta referenser inom området, vilket till en början kändes väldigt bra. Allt eftersom blev jag mer och mer kritisk till mina källor, och jag upplevde vid några tillfällen att det var svårt att sovra ut de mest relevanta och tillförlitliga. I ett flertal fall har jag nått originalartikeln genom att gå via reviewer och andra artiklar. Källorna är publicerade i många olika tidskrifter men de flesta har gemensamt att de riktar in sig på neurovetenskap, psykologi eller endokrinologi. Ett par av källorna är från 90-talet, men dessa har jag ansett vara nödvändiga för förståelse och överblick inom området. Många av de andra referenserna är publicerade inom ett tio års spann för att täcka den senaste forskningen. Målet har varit att ge beskrivande fakta inom området genom att presentera olika studier som gjorts på möss, råttor, apor och människor.

Studierna har granskats kritiskt så gott som det går baserat på den förkunskap jag har, fakta har refererats på ett korrekt sätt och mina egna och artikelförfattarnas slutsatser har tydligt skilts åt.

Referenser

Neijd, M. 2015. Ökad halt av stresshormon under graviditeten kan orsaka negativa förändringar i avkommans hjärna. Självständigt arbete i biologi 2015. Uppsala universitet.