

# **Raskausajan psykologisen stressin vaikutus lapsen hermoston kehitykseen**

Turun yliopisto

Biologian tutkinto-ohjelma (Fysiologia ja genetiikka)

Kandidaatintutkielma

Tessa Valasti

18.5.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu  
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

**Tutkinto-ohjelma, oppiaine:** Biologia, Fysiologia ja genetiikka

**Tekijä:** Tessa Valasti

**Otsikko:** Raskausajan psykologisen stressin vaikutus lapsen hermoston kehitykseen

**Ohjaaja:** Eeva-Riikka Vehniäinen

**Sivumäärä:** 30 sivua

**Päivämäärä:** 18.5.2026

Sikiön hermoston kehitys on tarkasti säädelty prosessi. Geenien lisäksi myös monet ympäristötekijät voivat vaikuttaa yksilönkehitykseen. Äidin lisääntyneen raskausajan stressin on havaittu aiheuttavan muutoksia sikiön hermoston kehitykseen. Tässä tutkielmassa käsitellään äidin kokeman psykologisen stressin aiheuttamia muutoksia lapsen keskushermoston keskeisiin rakenteisiin. Tutkielmassa esitellään myös mahdollisia vaikutusmekanismeja, sukupuolten välisiä eroja sekä pitkäaikaisia vaikutuksia.

Raskausajan stressin on havaittu vaikuttavan esimerkiksi lapsen mantelitumakkeen, hippokampuksen ja prefrontaalisen aivokuoren kehittymiseen. Muutoksia on havaittu esimerkiksi tumakkeiden tilavuuksissa ja aivoalueiden välisissä yhteyksissä. Näillä muutoksilla voi olla pitkäaikaisia seurauksia, kuten mielenterveyden ja käyttäytymisen ongelmia. Raskausajan stressin vaikutusmekanismeja yksilönkehitykseen ei tunneta vielä tarkasti, mutta sen on arveltu liittyvän esimerkiksi epigeneettisiin muutoksiin, kortisoliaineenvaihduntaan, tulehdustekijöihin, verenkierron häiriöihin ja suolistomikrobiomiin. Myös sukupuolten välillä on havaittu eroja, joita on pyritty selittämään esimerkiksi geneettisillä eroilla sekä istukan erilaisella toiminnalla sukupuolten välillä.

**Avainsanat:** raskausajan stressi, yksilönkehitys, sikiön kehitys, hermoston kehitys

## SISÄLLYS

1. Johdanto .....	1
2. Hermoston normaali kehitys .....	2
3. Stressivaste .....	5
4. Raskausajan stressin vaikutukset lapsen aivoihin .....	6
4.1 Manteliumake .....	7
4.1 Hippokampus .....	9
4.2 Prefrontaalinen aivokuori .....	9
5. Vaikutusmekanismit .....	10
5.1 Epigeneettiset muutokset .....	11
5.2 Glukokortikoidit .....	11
5.3 Tulehdustekijät .....	13
5.4 Verenkierron muutokset .....	13
5.5 Mikrobiomin vaikutus .....	14
6. Sukupuolten välisistä eroista .....	15
7. Pitkäaikaiset vaikutukset .....	18
7.1 Mielensterveys .....	18
7.2 Kognitiiviset kyvyt ja käyttäytyminen .....	20
8. Yhteenveto .....	21
LÄHTEET: .....	23

# 1. JOHDANTO

Stressi on ihmiselle luonnollinen reaktio, joka auttaa yksilöä selviytymään haastavista tilanteista. Varsinkin modernissa yhteiskunnassa on kuitenkin jatkuvasti läsnä monia stressiä aiheuttavia tekijöitä, kuten melua ja kiirettä. Ei siis olekaan ihme, että stressin määräkin on kasvussa ja yhä useampi ihminen on kroonisesti, eli pitkäaikaisesti, stressaantunut.

Stressin vaikutukset ovat erityisen mielenkiinnon kohteena niin mediassa kuin lääketieteellisissä tutkimuksissakin. Lisääntyneen stressin vaikutuksia yksilön terveyteen, niin henkiseen kuin fyysiseen hyvinvointiin, on tutkittu jo pitkään. Tiedetään, että krooninen stressi voi aiheuttaa painonnousua, uniongelmia sekä mielenterveydellisiä haasteita. Kroonisen stressin lisäksi myös mielenterveysongelmien, kuten masennuksen ja ahdistuksen, määrä on kasvussa.

Myös raskauden aikana koetaan stressiä, itseasiassa yksilön kokeman stressin määrä voi hyvin todennäköisesti jopa kasvaa raskauden aikana. Lasta odottavien vanhempien tulee valmistautua lapsen syntymään, mikä voi aiheuttaa lisää päänvaivaa ja huolta. Itse raskaus ja synnytyskin ovat ihmisen keholle ja mielelle hyvin rankkoja kokemuksia, ja monella vanhemmalla nämä kokemukset voivat oireilla mielenterveysongelmina. Koska lisääntyneen stressin haittavaikutuksista stressiä kokevaan yksilöön ollaan jo hyvin tietoisia, on haluttu selvittää myös, miten äidin raskausaikana kokema stressi vaikuttaa kohdussa kehittyvään yksilöön. Useat tutkimukset ovat keskittyneet erityisesti siihen, miten raskausajan stressi vaikuttaa sikiön hermoston kehitykseen. Hermoston kehitys on hyvin herkkä ja tarkasti säädelty prosessi, johon kohdun epänormaalit olosuhteet voivat vaikuttaa.

Tässä kandidatiokielmassa käsittelen äidin raskausajan lisääntyneen psykologisen stressin vaikutusta kohdussa kehittyvän lapsen hermoston kehitykseen. Lisääntyneellä stressillä tarkoitan korkeampaa stressitasoa kuin mitä jokapäiväiseen elämään normaalisti kuuluu. Tässä tutkielmassa stressillä tarkoitan psykologista stressiä, joka voi oireilla esimerkiksi lisääntyneenä masentuneisuutena tai ahdistuneisuutena.

## 2. HERMOSTON NORMAALI KEHITYS

Ihmisen hermoston kehittyminen on hyvin monimutkainen ja pitkä prosessi. Hermosto alkaa kehittyä jo hyvin varhain hedelmöityksen jälkeen, ja sen kehitys jatkuu vielä pitkälle aikuisuuteen. Varsinkin varhaista kehitystä ohjaavat pääasiassa geenit, mutta myös ympäristöllä on vaikutus hermoston kehitykseen. Tämän takia jo kohdun olosuhteet voivat vaikuttaa yksilöön tämän loppuelämän ajan.

Ihmisellä alkiokausi kestää noin kahdeksan viikkoa hedelmöityksestä. Kahden viikon jälkeen hedelmöityksestä alkio on kaksikerroksinen, ja se koostuu epiblasti- ja hypoblastisoluista. Epiblastin soluista muovautuu kantasoluja ja hypoblastista esimerkiksi sikiön osa istukasta. Kolmannen viikon lopussa tapahtuvan gastrulaation aikana alkio muodostuu kolmikerroksiseksi. Gastrulaation alussa epiblastiin muodostuu alkeisjuova, jota kohti epiblastin solut lähtevät vaeltamaan. Vaeltavat solut siirtyvät alkeisjuovan läpi ja muodostavat kerroksia saapumisjärjestyksessä. Syvimmälle päässeet solut korvaavat hypoblastin solut muodostaen endodermaalisen kantasolukerroksen, josta muodostuu myöhemmin suolisto- ja hengityselimistöä. Seuraavasta kerroksesta muodostuu mesodermaalinen kantasolukerros, josta muodostuu esimerkiksi tuki- ja verisuonisoluja. Näiden päälle jäävää kerrosta kutsutaan epidermiksi, ja siitä muodostuu niin iho- kuin hermosolujakin. (Stiles & Jernigan, 2010.)

Kolmannen viikon aikana muodostuu myös hermostoputki. Hermoston kantasoluja sisältävää aluetta kutsutaan hermostolevyksi, ja se sijaitsee epidermissä rostraali–kaudaali-suunnassa. Hermostoputken kehittyminen alkaa kahden ”kummun” nousemisella hermostolevystä. Muutaman seuraavan päivän aikana nämä kummut nousevat, kaartuvat sisäänpäin ja yhtyvät muodostaen hermostoputken. Hermostoputki jatkaa sen jälkeen kasvuaan rostraaliseen ja kaudaaliseen suuntaan ja sulkeutuu raskauspäivien 25 ja 27 aikana. Juuri ennen sulkeutumistaan hermostoputken rostraalipää alkaa laajentua muodostaen kolme primääristä aivorakkulaa: etuaivot, keskiaivot ja taka-aivot. Alkiokauden loppuun mennessä nämä kolme aivorakkulaa jakaantuvat edelleen viideksi sekundääriseksi aivorakkulaksi. Etuaivot jakautuvat iso- ja väliaivoiksi ja taka-aivot jakautuvat ydinjatkeeksi ja taka-aivoiksi. Hermostoputken kaudaalipäähän muodostuu selkäydin. (Stiles & Jernigan, 2010.)

Ihmisen sikiökausi alkaa yhdeksänneltä raskausviikolta ja jatkuu raskauden loppuun saakka. Alkiokaudella muodostunut pinnaltaan sileä ja rakenteeltaan melko alkeellinen

hermostorakenne kehittyy sikiökauden aikana monimutkaiseksi ja poimuttuneeksi rakenteeksi. Poimujen ja uurteiden kehittyminen on tarkasti ohjattu tapahtuma. Primääriset uurteet kehittyvät tarkasti säännellyille alueille. Näistä haarautuu sekundäärisiä uurteita ja näistä edelleen tertiäärisiä. Aivopuoliskot toisistaan erottavan ensimmäisen pitkittäisen aivourteen (eng. fissure) kehitys alkaa rostraalialueilla jo viikolla kahdeksan ja on valmis viikolla 22. Muut primääriset uurteet kehittyvät viikkojen 14 ja 26 välillä, sekundääriset viikkojen 30 ja 35 välillä ja tertiääriset viikosta 36 vielä synnytyksenkin jälkeiseen aikaan. (Stiles & Jernigan, 2010.)

Hermosolujen määrän kasvattaminen alkaa hermokantasolujen määrän kasvattamisella. Gastrulaation päättymisen ja raskauspäivän 42 välissä tapahtuvaa kantasolujen määrän kasvua kutsutaan symmetriseksi solunjakautumiseksi ja siinä yhdestä kantasolusta muodostuu kaksi identtistä kantasolua. Raskauspäivän 42 jälkeen solunjakautuminen muuttuu epäsymmetriseksi, jolloin yhdestä kantasolusta muodostuu yksi kantasolu ja yksi hermosolu. Tämä hermosolujen syntyminen tapahtuu usein niin kutsutulla ventrikulaarisella alueella. Ventrikulaariseksi alueeksi kutsutaan aivokammioiden eli aivoventrikkeliä. (Stiles & Jernigan, 2010.) Suurin osa hermosoluista syntyy viikkojen 12 ja 18 välillä. Joka sekunti syntyy noin 100 000 uutta hermosolua, vaikkakin merkittävä osa näistä karsitaan pois sikiökauden aikana. (Linderkamp ym., 2009.)

Suuri osa hermosoluista syntyy siis aivojen sisäosissa lähellä aivokammioita. Sisäosista hermosolujen tulee kuitenkin siirtyä eri puolille aivoja, jotta ihmiselle tyypilliset aivorakenteet voivat muodostua. Hermosolujen siirtymistavat on yleisesti jaettu radiaaliseen ja tangentialiseen siirtymiseen (Moffat ym., 2015). Radiaaliseen siirtymiseen lasketaan myös somaattinen siirtyminen (eng. somal translocation), jota käyttävät ensimmäiseksi kehittyneet hermosolut, joiden tarvitsee liikkua vain lyhyt matka kehittyvälle aivokuorelle. Tämä lyhyen matkan liikkuminen tapahtuu solusta kasvavan ulokkeen avulla, joka tarttuu kehittyvän aivokuoren uloimpaan mahdolliseen pintaan, pehmeäkalvoon. Tämän jälkeen myös hermosolun tuma siirtyy perässä ventrikulaariselta alueelta kehittyvälle aivokuorelle. (Nadarajah & Parnavelas, 2002.) Erityisesti pyramidisolut käyttävät toista tapaa radiaalisesta siirtymisestä. Ne käyttävät ”oppinaan” radiaalisia gliasoluja, jotka ylettyvät ventrikulaariselta alueelta aivokuoren pinnalle. Hermosolut kiinnittyvät tähän ”opasnuoraan” ja siirtyvät sen avulla oikealle paikalleen aivokuorelle. (Moffat ym., 2015.) Kaikki hermosolut eivät kuitenkaan synny ventrikulaarisella alueella. Esimerkiksi kortikaaliset interneuronit syntyvät ventraalisella puolella etuaivoja, alueella, josta myöhemmin muotoutuu tyvitumakkeiden alue

(Stiles & Jernigan, 2010). Täällä muodostuneet hermosolut joutuvat siis kulkemaan pidemmän matkan kehittyvälle aivokuorelle ja ne käyttävät tähän tangentialista siirtymistä, joka perustuu fyysisten ”opasnuorien” sijaan kemiallisiin merkkiaineisiin (Nadarajah & Parnavelas, 2002).

Aivokuori kehittyy sisältä ulospäin, eli ensimmäisenä syntyneet hermosolut muodostavat aivokuoren syvimmän kerroksen ja seuraavaksi syntyneet solut siirtyvät aina niiden ohi ulommalle aivokuorelle (Cooper, 2008). Ennen näiden virallisten kerrosten muodostumista ensimmäiset ventrikulaariselta alueelta välivyöhykkeen kautta (eng. intermediate zone) siirtyvät hermosolut muodostavat aivokuoren esilevy-rakenteen (eng. preplate). Seuraavaksi saapuvat hermosolut rikkovat esilevyn reuna-alueeksi (eng. marginal zone) ja välilevyksi (eng. subplate), joiden väliin muodostuu aivokuoren levy (eng. cortical plate). Tästä rakenteesta alkaa muodostua aivokuoren syvin, eli kuudes, kerros. (Stiles & Jernigan, 2010.) Reuna-alueella sijaitsee Cajal-Retzius-soluja, jotka tuottavat Reelin signaalimolekyyliä. Reelin saa hermosolut pysähtymään oikealle kerrokselle ja se vaikuttaa täten siis merkittävästi aivokuoren oikeanlaiseen kerrostumiseen. (Cooper, 2008.) Lopullisessa aivokuoressa ei ole nähtävissä moniakaan edellä mainittuja rakenteita. Jäljellä on vain kerrokset I-VI sekä valkoiseksi aineeksi muuttunut välivyöhyke. (Stiles & Jernigan, 2010.) Ihmisillä kortikaalinen neurogeneesi on valmis noin raskauspäivänä 108 (Clancy ym., 2001).

Jotta hermosolut voivat toimia sujuvasti yhtenä verkkona, tarvitaan niiden välille synapseja. Synapsien muodostuminen alkaa jo kahdeksannella raskausviikolla, mutta niiden määrä alkaa merkittävästi kasvaa vasta viikolla 24. Edellä mainittu välilevy on erittäin tärkeässä roolissa synapsien muodostumisessa niin aivokuoren sisäisten yhteyksien kuin muidenkin aivoalueiden välisten yhteyksien muodostumisessa. Sen hermosolut erittävät välittäjäaineita, jotka houkuttelevat aksoneita talamuksesta ja dendriittejä aivokuorelta. Kun välilevy ja sen hermosolut kuolevat, talamuksen ja aivokuoren hermosolujen välille muodostuu talamokortikaaliset radat (eng. thalamo-cortical tracts). (Linderkamp ym., 2009.) Talamokortikaaliset radat välittävät sensorista ja motorista tietoa esimerkiksi silmien ja ihon reseptoreista aivokuorelle talamuksen kautta (Stiles & Jernigan, 2010).

Gliasolut ovat välttämättömiä hermoston tehokkaalle toiminnalle. Ne tukevat ja tarjoavat ravinteita hermosoluille sekä nopeuttavat hermosolujen sähköistä viestintää eristämällä aksonin myeliinillä. Schwannin solut tuottavat myeliiniä ääreishermostossa ja oligodendrosyytit keskushermostossa. Glia-solut, kuten oligodendrosyytit ja astrosyytit, kehittyvät aikaisemmin

mainituista radiaalisista gliasoluista (Rowitch & Kriegstein, 2010). Keskushermoston myelinisaatio kestää ihmisellä pidemmän aikaa syntymisen jälkeen kuin muilla lajeilla. Tämän voidaan olettaa johtuvan siitä, että myeliini vaikuttaa inhibitoivasti synaptogeneesiin ja hermoston plastisuuteen. (Silbereis ym., 2016.)

Tarpeettomien synapsien karsimisen lisäksi myös tarpeettomien hermosolujen karsimista tapahtuu jo ennen syntymää. Suuri osa synapsien ja gliasolujen muutoksista tapahtuu vasta syntymän jälkeen, mutta tarpeettomien hermosolujen karsiminen tapahtuu yleisesti jo kohdussa. Nekroottisesta solukuolemasta poiketen apoptoosi on tarkasti säädelty ja hallittu solukuoleman muoto. Apoptoosia ohjaa tarkasti säädelty kaskadi, joka päättyy lopulta solun DNA:n pilkkoutumiseen ja solun hajoamiseen. Solukuolemaa esiintyy esimerkiksi väliaikaisissa aivorakenteissa, kuten välilevyssä. (Stiles & Jernigan, 2010.) Apoptoosi onkin hyvin yleistä kehittyvän ihmisen aivoissa: jopa 50 % alkio- ja sikiökauden aikana muodostuneista hermosoluista eliminoidaan ja täysiaikaisesti syntyvällä yksilöllä on jäljellä noin 100 miljardia hermosolua (Linderkamp ym., 2009).

### 3. STRESSIVASTE

Stressi on elimistön luonnollinen reaktio, joka auttaa yksilöä selviämään vaikeasta tilanteesta, jossa voimavarat ovat koetuksella. Stressin aiheuttaja voi olla henkinen, kuten ihmissuhdeongelmat, tai fyysinen, kuten akuutti hengenvaara. Stressin seurauksena ihmisen elimistö alkaa erittää useita stressihormoneja, kuten kortisolia, adrenaliinia ja noradrenaliinia. Adrenaliinin vaikutus on usein nopea, kun taas kortisolin melko pitkäaikainen. Tämän takia kroonisessa stressissä erityisesti kortisolin pitoisuudella on merkitystä, ja sitä voidaan pitää stressin indikaattorina.

Kortisoli on glukokortikoidi, joka osallistuu esimerkiksi vireystilan, verenpaineen ja aineenvaihdunnan säätelyyn. Se on siis ihmiselle elintärkeä hormoni. Kortisolin pitoisuus vaihtelee normaalisti päivän mittaan, ja sen määrä verenkierrossa on korkeimmillaan aamuisin. Pitkittynyt stressitila voi kuitenkin johtaa jatkuvaan kortisolin korkeaan pitoisuuteen, millä voi olla monia negatiivisia seurauksia, kuten verenpaineen ja painon nousua sekä uniongelmia. Syy on mahdollisesti se, että stressaantuneet ihmiset tekevät terveytensä kannalta huonompia elämäntapavalintoja, kuten syövät epäterveellisesti ja liikkuvat vähemmän. Stressihormonit aktivoivat myös sympaattista hermostoa aiheuttaen ainakin hetkellisesti kohonnutta sykettä

sekä verisuonten supistumista, eli vasokonstriktiota, ja näin ollen verenpaineen kasvua. Kortisoli nostaa myös verensokeria, jotta elimistöllä olisi käytettävissään enemmän energiaa stressaavasta tilanteesta selviämiseen. Tästä voi seurata aineenvaihdunnan ongelmia, kuten painonnousua.

Kortisolia erittyy lisämunuaisen kuorikerroksesta HPA-akselin säätelyn alaisena. HPA-akseli, eli hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akseli, on endokriininen säätelyjärjestelmä, joka osallistuu stressivasteen säätelyyn. Stressitilanne aktivoi hypotalamusta, joka alkaa erittää kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH). CRH stimuloi aivolisäkkeessä adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) eritystä, joka aiheuttaa kortisolin eritystä lisämunuaisen kuorikerroksesta. Eritys muodostaa negatiivisen takaisinkytkennän niin, että korkea kortisolipitoisuus estää hypotalamusta tuottamasta lisää CRH:ta.

Stressi hillitsee myös immuunijärjestelmän toimintaa, sillä stressaavassa tilassa yksilön selviytymisen kannalta tärkeintä on panostaa vain tästä hetkestä selviytymiseen. Tämän takia krooninen stressi aiheuttaa usein myös matala-asteista tulehdusta. Matala-asteinen tulehdus on yhdistetty myös moniin mielenterveysongelmiin, kuten masennukseen.

Interleukiinit ovat sytokiineja, joiden tehtävänä on tukea immuunipuolustuksen toimintaa. Ne toimivat tulehduksen välittäjäaineina, jolloin niitä voidaan käyttää diagnostiikassa tulehdusten havaitsemiseen. Tiedetään myös, että psykologinen stressi voi lisätä interleukiinien määrää verenkierrossa.

#### 4. RASKAUSAJAN STRESSIN VAIKUTUKSET LAPSEN AIVOIHIN

Raskausajan lisääntyneen stressin on havaittu vaikuttavan sikiön aivojen kehitykseen. Muutoksia on havaittu erityisesti ihmisen normaalille toiminnalle keskeisten aivoalueiden suhteen. Näihin lukeutuvat esimerkiksi mantelitumake, hippokampus sekä prefrontaalinen aivokuori.

Tutkimustulokset aiheesta kuitenkin vaihtelevat jonkin verran, sillä aiheen kvantitatiivinen tutkiminen on hyvin haastavaa. Useissa tutkimuksissa äidin kokeman stressin mittaamiseen on käytetty kyselykaavakkeita ja huonoimmassa tapauksessa kyselyt on suoritettu vasta vuosia raskauden jälkeen. Ihmisen muisti on herkkä ja usean vuoden takaisten asioiden muistelu voi

tuottaa vääristyneitä tuloksia. Stressin kokeminen on myös hyvin subjektiivinen kokemus, jolloin saman tilanteen läpikäyneet äidit voivat kokea tilanteen hyvinkin eri tavalla. Joitakin tutkimuksia on kuitenkin suoritettu myös kortisolimitauksien avulla, jolloin kehon kortisolipitoisuutta on pidetty psykologisen stressin indikaattorina. Useimmissa tutkimuksissa lapsia on tutkittu magneettikuvausta hyödyntäen, mutta vain harvassa tutkimuksessa on käytetty vastasyntyneitä, jolloin myös syntymän jälkeiset olosuhteet voivat vaikuttaa aivojen muutoksiin ja kausaalisesti raskaudenaikaisesta stressistä voi olla vaikeaa todistaa aukottomasti. Kaikissa tutkimuksissa on kuitenkin pyritty kontrolloimaan ulkopuolisia tekijöitä, kuten äidin ikää ja synnytyksen jälkeisiä mielenterveyshaasteita.

#### *4.1 Mantelitimake*

Mantelitimakkeet (eng. amygdala) ovat ihmisen tyypilliselle aivotoiminnalle välttämättömiä rakenteita. Ne ovat osa limbistä järjestelmää, jolla on suuri rooli esimerkiksi tunteiden käsittelyssä ja muistin toiminnoissa. Mantelitimakkeen tehtävänä onkin erityisesti ihmiselle olennaisten tunteiden, kuten pelon ja ahdistuksen, prosessointi. Ihmisellä on kaksi mantelitimaketta, jotka sijaitsevat ohimolohkojen sisällä lähellä hippokampusta. Ne ovat nimensä mukaisesti mantelinmuotoisia tumakkeita, eli hermosolujen soomien keskittymiä. Mantelitimakkeen kehittyminen alkaa jo varhain, sillä sen alustava rakenne on erotettavissa jo kahdeksan viikon ikäisissä alkioissa (Nikolić & Kostović, 1986). Mantelitimakkeessa on erotettavissa 13 alatumaketta, joilla on hieman erilaisia tehtäviä. Tätä työnjakoa ei kuitenkaan vielä tunneta kovinkaan tarkasti. Raskaudenaikaisen lisääntyneen stressin on havaittu vaikuttavan lapsen mantelitimakkeisiin. Vaikutuksia on havaittu niin tilavuuden muutoksina kuin myös mantelitimakkeen ja muiden aivoalueiden yhteyksien välillä.

Raskaudenaikaisen stressin vaikutusta mantelitimakkeen tilavuuteen on tutkittu melko paljon, mutta tulokset eivät ole olleet täysin yhteneväisiä. Useissa tutkimuksissa on havaittu sukupuolesta riippuvia vaikutuksia mantelitimakkeen kokoon. Alkuraskauden korkea kortisolipitoisuus on yhdistetty tyttöjen oikean mantelitimakkeen tilavuuden kasvuun, mutta pojilla vastaavaa vaikutusta ei havaittu (Buss ym., 2012). Myös tulehdusmarkkerien yhteyttä mantelitimakkeen muutoksiin on tutkittu. Korkean raskaudenaikaisen interleukiini-6-pitoisuuden on havaittu korreloivan positiivisesti vastasyntyneiden vauvojen oikean

mantelitimakkeen tilavuuden kanssa sukupuolesta riippumatta (Graham ym., 2018). Näyttäisikin siis siltä, että varsinkin oikea mantelitimake on erityisen alttiina muutoksille. Joissain tutkimuksissa on kuitenkin havaittu sukupuolesta riippumaton negatiivinen korrelaatio raskaudenaikaisen stressin ja mantelitimakkeen koon välillä nuorena aikuisena. Pienentynyt tilavuus havaittiin erityisesti basolateraalisen (eng. accessory nucleus) ja kortikaalisen (eng. cortical nucleus) alatumakkeiden alueilla. Tutkimuksessa spekuloidaan kuitenkin, että yksi mahdollinen syy sille, miksei tuloksissa havaittu eroa sukupuolten välillä, voi johtua pienestä otoskoosta. Tätä demonstroi myös se, ettei sukupuolten välillä löydetty eroa edes masentuneisuuden suhteen, vaikka yleinen ajatus on, että masennusoireet ovat nuorilla naisilla miehiä yleisempiä. (Mareckova, Marecek, ym., 2022.)

Näitä kaikkia tutkimuksia ja tuloksia kuitenkin yhdistää se, että vaikutus on havaittu erityisesti alkuraskauden aikaisen stressin seurauksena. Tämä selittyy varmastikin sillä, että mantelitimake alkaa kehittyä jo hyvin varhaisella sikiökaudella ja vaikka sen muovautuminen jatkuu pitkälle syntymän jälkeenkin, on kehityksen varhainen aika erityisen herkkä ympäristötekijöille. On myös mahdollista, että tilavuuden muutoksia tapahtuu eri osissa mantelitimaketta, jolloin kokonaistilavuuden muutos voi jäädä huomaamatta. Tulevissa tutkimuksissa olisikin tärkeää pyrkiä erottamaan, missä mantelitimakkeen osissa muutoksia tapahtuu.

Raskaudenaikaisen korkean kortisolipitoisuuden on havaittu vaikuttavan myös mantelitimakkeen ja muiden aivoalueiden välisiin yhteyksiin. Vaikutuksia havaittiin esimerkiksi sensorisen prosessoinnin ja tunteiden käsittelyyn vaikuttavien alueiden välillä. Mielenkiintoista on, että vaikutukset näihin yhteyksiin olivat päinvastaisia sukupuolten välillä; poikavauvoilla vaikutus yhteyksiin oli negatiivinen ja tytöillä positiivinen. (Graham ym., 2019.) Myös nuorilla miehillä on havaittu alkuraskauden stressin vaikutuksia mantelitimakkeen ja muiden aivoalueiden välisiin yhteyksiin. Esimerkiksi mantelitimakkeen ja hippokampuksen väliset yhteydet olivat heikentyneet. (Mareckova, Miles, ym., 2022.)

Kuuden kuukauden ikäisillä vauvoilla havaittiin, että raskausajan lisääntynyt masentuneisuus lisäsi mantelitimakkeen ja aivoalueiden välisiä yhteyksiä. Mantelitimakkeen vahvistuneet yhteydet havaittiin esimerkiksi vasempaan ohimolohkoon, prefrontaaliseen aivokuoreen, aivosaareskeeseen (eng. insula) sekä pihtipoimun etuosiin (eng. bilateral anterior cingulate). Nämä yhteydet ovat merkittäviä niin sanotussa ylhäältä–alas-prosessoinnissa (eng. top-down

processing), joka on vastuussa esimerkiksi tunne-elämän hallinnasta ja stressivasteista. Samanlaisia yhteysmuutoksia on havaittu masentuneilla aikuisilla. (Qiu ym., 2015.) Tämä näyttäisi havainnollistavan sitä, että mielenterveysongelmat voisivat mahdollisesti periytyä sikiöajan ohjelmoinnin kautta.

#### *4.1 Hippokampus*

Hippokampukset, eli aivotursot, on ihmiselle erityisen tärkeitä aivoalueita. Manteliumakkeen kaltaisesti ihmisellä on niitä kaksi kappaletta ja ne sijaitsevat molemminpuolisesti ohimolohkoissa. Hippokampuksella on merkittävä rooli esimerkiksi oppimisen ja muistin normaalin toiminnan kannalta ja manteliumakkeen tapaan se on myös osa limbistä järjestelmää. Hippokampuksen kehittyminen alkaa jo varhain ja raskausviikkojen 18–20 aikana se alkaa muistuttaa rakenteeltaan aikuisen hippokampusta (Kier ym., 1997). Useissa tutkimuksissa on havaittu raskausajan stressin vaikuttavan kehittyvän yksilön hippokampukseen.

On havaittu, että loppuraskaudessa koettu stressi voi vaikuttaa sikiön hippokampuksen tilavuuteen negatiivisesti. Tulokset havaittiin erityisesti vasemmalla puolella. (Wu ym., 2020.) Toisessa tutkimuksessa raskaudenaikaista ahdistuneisuutta kokeneiden äitien vastasyntyneillä lapsilla ei havaittu muutoksia hippokampuksen tilavuudessa, mutta lasten hippokampuksen tilavuuden kasvu oli hidastunut ensimmäisen puolen vuoden aikana. Tutkimuksessa huomattiin kuitenkin, että äidin kokema synnytyksen jälkeinen ahdistuneisuus vaikutti hippokampuksen kasvuun jopa päinvastaisesti, eli sen nopeampana kasvuna. (Qiu ym., 2013.) Tämä tutkimus demonstroi sitä, kuinka vaikeaa aiheen tutkiminen luotettavasti on, sillä kohdun olosuhteiden lisäksi myös syntymän jälkeinen aika vaikuttaa lapsen hermoston kehitykseen merkittävästi aivojen suuren plastisuuden kautta. Tässäkin tutkimuksessa tulokset olisivat voineet olla hyvin erilaiset, ellei synnytyksen jälkeisiä mielenterveyden haasteita olisi otettu huomioon.

#### *4.2 Prefrontaalinen aivokuori*

Prefrontaalinen aivokuori (eng. prefrontal cortex, PFC) on nimensä mukaisesti otsalohkon etuosassa sijaitseva aivokuori, joka osallistuu moniin tärkeisiin kognitiivisiin toimintoihin. Se

koostuu harmaasta aineesta (eng. grey matter), joka sisältää pääosin neuronien soomaosia ja dendriittejä. PFC:n tehtävänä on vastata esimerkiksi päätöksenteosta, impulssikontrollista, työmuistista sekä tarkkaavaisuudesta. PFC on hyvin plastinen ja sen kehitys jatkuu pitkälle aikuisuuteen: sen kehityksen uskotaan olevan valmis vasta noin 25-vuotiailla. Koska PFC vastaa hyvin monesta ihmiselle keskeisestä toiminnosta, myös sen vauriot voivat aiheuttaa monenlaisia terveysongelmia. PFC:n poikkeava toiminta on yhdistetty esimerkiksi masennukseen, aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriöön (eng. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) sekä pakko-oireiseen häiriöön (obsessive-compulsive disorder, OCD). Raskausajan stressin on tutkittu vaikuttavan lapsen prefrontaaliseen aivokuoreen.

Tutkimuksissa on havaittu raskausajan stressin aiheuttamia muutoksia otsalohkon ja ohimolohkon poimuttumistasossa (eng. gyrification index) jo sikiöaikana. Korkeat raskausajan stressitasot korreloivat positiivisesti näiden poimuttumistasojen kanssa. (Wu ym., 2020.)

Raskaudenaikaisen masennuksen on havaittu olevan yhteydessä prefrontaalisen aivokuoren ohenemiseen 6–9-vuotiailla lapsilla. Viikolla 25 koetulla masennuksella oli suurin vaikutus, joka kohdistui erityisesti aivokuoren oikealle puolelle. Muutoksia havaittiin myös esimerkiksi motorisen ja somatosensorisen aivokuoren alueilla. (Sandman ym., 2015.)

Vaikutukset voivat näkyä myös pitkälle aikuisuuteen. 28-vuotiailla tehdyissä kokeissa havaittiin, että niillä aikuisilla, joiden äidit olivat kokeneet suurta stressiä alkuraskauden aikana, oli muutoksia PFC:n yhteyksissä. Heikentyneitä yhteyksiä havaittiin erityisesti mediaalisen PFC:n ja alimman otsalohkopoimun (eng. inferior frontal gyrus) sekä vasemman lateraalisen PFC:n ja vasemman somatosensorisen motorisen poimun (eng. somatosensory motor gyrus) välillä. (Turk ym., 2023.) On mielenkiintoista, että muutoksia havaittiin erityisesti vasemmalla puolella. Tätä on pyritty selittämään sillä, että tutkimuksissa on havaittu aivojen vasemman puolen kehittyvän alkuraskaudessa nopeammin kuin oikean (Andescavage ym., 2017).

## 5 VAIKUTUSMEKANISMIT

Raskausajan lisääntyneen stressin aiheuttamien keskushermoston muutosten vaikutusmekanismia ei tunneta vielä kunnolla. Vaikutusta on pyritty selittämään monella eri mekanismilla, mutta yhtäkään tiettyä tekijää ei vielä suoraan ole pystytty yhdistämään muutosten selitykseksi. Tämä voisikin viitata siihen, että stressi laukaisee äidin elimistössä monia eri reaktioita, jotka saattavat yhdessä vaikuttaa sikiön hermoston kehitykseen.

## *5.1 Epigeneettiset muutokset*

Epigeneettisillä muutoksilla tarkoitetaan geeniekspression muutoksia, jotka ovat ympäristötekijöiden aikaansaamia. Tällöin itse DNA-sekvenssi ei muutu, vaan geeniaktiivisuutta muutetaan muokkaamalla DNA:n pakkaamista. Solujen tumassa DNA on pakattu tiiviisti histoniproteiinien ympärille. Kyseistä rakennetta kutsutaan kromatiiniksi ja se voidaan jakaa tiiviisti pakattuun, transkriptionaalisesti inaktiiviseen, heterokromatiiniin ja löyhästi pakattuun, aktiiviseen, eukromatiiniin. Yleisimmät mekanismit ovat DNA:n tai histoniproteiinien metylaatio tai asetylaatio. Metylaation seurauksena geenin ilmentäminen vaimenee, kun taas vastakohtaisesti asetylaation seurauksena kromatiinirihma löysenee ja geenien ilmentäminen aktivoituu.

Epigeneettinen säätely on hyvin tärkeää, sillä sen avulla eliö pystyy reagoimaan ympäristöönsä nopeammin kuin DNA-sekvenssin mutatoitumisen aiheuttamana adaptaationa. Epigeneettisiä muutoksia onkin pidetty yhtenä todennäköisenä mekanismina selittämään raskaudenaikaisen stressin vaikutuksesta tapahtuvia muutoksia sikiön hermostossa, sillä ne voivat joissakin tapauksissa myös periytyä seuraaville sukupolville. Esimerkiksi äidin sodalle altistumisen ja kroonisen stressin on havaittu aiheuttavan metylaatiomuutoksia sekä äidin että sikiön kudosten HPA-akseliin liittyvissä geneeissä (Kertes ym., 2016). Nämä HPA-akselin metylaatiomuutokset voivat siis mahdollisesti myös periytyä lapselle ja näin ollen selittää stressialttiutta myös lapsen kohdalla.

## *5.2 Glukokortikoidit*

Raskausaikana glukokortikoidiaineenvaihdunta muuttuu huomattavasti. Raskauden aikana myös istukka tuottaa CRH:ta, mutta hypotalamuksen CRH:n tuotosta poiketen kortisolin lisääntynyt määrä stimuloi istukan CRH-geenien ekspressiota ja muodostaa positiivisen takaisinkytkennän (King ym., 2001).

Glukokortikoidit ovat välttämättömiä myös yksilönkehitykselle. Ne vaikuttavat esimerkiksi kudosten ja elinten, kuten keuhkojen, kehitykseen. Tämän takia sikiön kortisolipitoisuuden tuleekin nousta loppuraskaudesta ja glukokortikoidihoitoa saatetaan antaa äideille, joilla on kasvanut riski synnyttää ennenaikaisesti. Glukokortikoidihoito saattaa pelastaa keskosien

hengen, mutta hoidolla on havaittu olevan myös mahdollisia haittavaikutuksia lapsen käyttäytymiseen ja psykologiseen kehitykseen liittyen (Räikkönen ym., 2022).

Korkean kortisolipitoisuuden on havaittu muuttavan sikiön aivojen hermosolujen geeniekspressiota (Salaria ym., 2006). Äidin verenkierrosta kortisoli pääsee kohtuun pääasiallisesti istukan kautta. Tämän takia onkin tärkeää, että istukka kykenee tarvittaessa tehokkaasti rajoittamaan kortisolin pääsyä sikiölle. Istukassa esiintyykin paljon suojaavia entsyymejä, jotka muuntavat sikiölle haitallisia yhdisteitä vaarattomiksi.

Istukassa on normaalisti runsaasti 11-beeta-hydroksisteroidi-dehydrogenaasi-entsyymiä (11 $\beta$ -HSD2), joka muuntaa sikiölle haitallista kortisolia inaktiiviseksi kortisoniksi. Entsyymi ei kuitenkaan toimi täydellisenä esteenä, jolloin äidin ja sikiön kortisonipitoisuuksien on havaittu korreloivan. (Davis & Sandman, 2010.) 11 $\beta$ -HSD2:ta koodaa HSD11B2-geeni, jonka ekspressiota voidaan mitata. Masentuneilla ja ahdistuneilla äideillä HSD11B2-ekspressio oli alhaisempaa kuin kontrolliryhmillä. (Seth ym., 2015.) Näyttäisi siis siltä, että äidin kokema stressi, kuten ahdistuneisuus tai masentuneisuus, voisi vaikuttaa 11 $\beta$ -HSD2:n määrään istukassa ja täten lisätä kortisolin pääsyä sikiöön. Aiheen tiimoilta on suoritettu myös eläinkokeita, joissa 11 $\beta$ -HSD2-poistogeenisillä hiirillä on havaittu esimerkiksi kevyempää syntymäpainoa ja lisääntyntä ahdistuneisuutta aikuisena (Holmes ym., 2006). Vaikka hiirimalleilla tehdyistä kokeista ei voidakaan vetää suoria johtopäätöksiä ihmisen yksilönkehitykseen liittyen, on mahdollista, että istukan vähäinen tai olematon 11 $\beta$ -HSD2:n määrä stressaavan raskauden aikana selittäisi jälkeläisten mielenterveydellisiä haasteita myös ihmisillä.

Kortisolin pitoisuuden kuuluu siis vaihdella raskauden aikana. Alkuraskaudesta alhaisille kortisonipitoisuuksille ja loppuraskaudesta korkeille pitoisuuksille altistuneet lapset pärjäisivätkin yksivuotiaina hyvin kognitiivisia kykyjä tutkivissa testeissä (Davis & Sandman, 2010). Lapsen normaalille hermostonkehitykselle näyttäisikin olevan tärkeää CRH:n, kortisolin ja 11 $\beta$ -HSD2:n avulla tarkasti säädelty yhteisvaikutus.

### *5.3 Tulehdustekijät*

Tutkimuksissa on havaittu, että korkea interleukiini-6-pitoisuus on yhteydessä esimerkiksi mantelitimakkeen muutokseen (Graham ym., 2018). Sytokiinit, kuten interleukiini-6, säätelevät JAK-STAT-reittiä (Janus-kinaasi -signaalinvälittäjä ja transkriptioaktivaattori -reitti). Ainakin hiirillä on havaittu, että JAK-STAT-reitin aktiivisuus vaikuttaa siirtymään neurogeneesistä gliogeneesiin, eli siirtymään hermosolujen synnystä hermotukisolujen syntyyn. Reitin poikkeava inhibointi ja aktivointi voi siis johtaa aikaisempaan tai myöhäisempään gliogeneesiin. JAK-STAT-reitin inhibointi estä esimerkiksi astrosyyttien normaalin erilaistumisen. (He ym., 2005.) Astrosyytit ovat tärkeitä esimerkiksi synapsien muodostumiselle. Astrosyyttien läsnäolo lisäsi valmiiden (eng. mature) synapsien määrää noin seitsemänkertaisesti ja niiden läsnäolo oli välttämätöntä synapsien normaalille toiminnalle in vitro. (Ullian ym., 2001.) Sytokiinien pitoisuuden kasvu voi siis vaikuttaa negatiivisesti hermosolujen välisiin yhteyksiin. Näin ollen tulehdustekijät voisivat selittää lapsilla havaittuja aivoalueiden välisten yhteyksien muutoksia.

Onkin siis hyvin mahdollista, että itse stressi, ja sen seurauksena erittyvä kortisoli, ei ole ainoa selitys lapsen keskushermoston muutoksille. Voi olla, että stressi aiheuttaakin matala-asteista tulehdusta, jonka seurauksena erittyvät sytokiinit vaikuttavat sikiön hermoston kehitykseen.

### *5.4 Verenkierron muutokset*

Raskausajan stressin aiheuttamia hermoston muutoksia on pyritty selittämään myös verenkierron muutoksilla. Tiedetään, että kroonisen stressin oireena voi yksilölle aiheutua korkea verenpainetta. Lisääntynyt vasokonstriktio voisi näin ollen vaikuttaa myös sikiöön johtaviin verisuoniin.

Kohtuvaltimo kuljettaa nimensä mukaisesti verta kohtuun. Raskauden aikana kohtuvaltimon verenkierto lisääntyy, mikä tukee istukan normaalia toimintaa. Istukasta kehittyvässä napanuorassa kulkee kaksi napavaltimoa ja yksi napalaskimo. Napavaltimot kuljettavat vähähappista verta sikiöltä istukkaan ja napalaskimo happipitoista verta istukasta sikiölle. Kohtuvaltimon ja napavaltimoiden virtausnopeutta sekä toimintaa voidaan tutkia ultraäänitutkimuksilla raskauden aikana. Myös sikiön keskimmäisen aivovaltimon (eng. fetal

middle cerebral artery) ultraäänitutkimus voi olla tärkeää riskiraskauksien kohdalla, sillä se voi kertoa esimerkiksi hapenpuutteesta aivoissa.

Raskausajan normaalia korkeampi ahdistuneisuus on yhdistetty lisääntyneeseen resistanssiin kohtuvaltimossa viimeisen raskauskolmanneksen aikana (Teixeira ym., 1999). Tämän seurauksena on mahdollista, että kasvava sikiö ei saa esimerkiksi tarpeeksi ravinteita tai happea. Tämän on spekuloitu aiheuttavan alentunutta syntymäpainoa ja mahdollisesti jopa muutoksia aivorakenteissa, mutta korrelaatiota ei ole vielä tutkittu riittävästi. Äidin kokema korkea stressitaso viimeisen raskauskolmanneksen aikana lisäsi myös napavaltimon resistanssia, mutta vähensi sikiön keskimmäisen aivovaltimon resistanssia (Sjöström ym., 1997). Tämä taas viittaisi siihen, että sikiö pystyy reagoimaan stressistä aiheutuviin verenkierron muutoksiin. Näyttäisi siis siltä, että sikiö priorisoi aivojen riittävää verenkiertoa.

### *5.5 Mikrobiomin vaikutus*

Kasvanut kiinnostuneisuus ihmisen mikrobiomia kohtaan on johtanut myös sen laajojen vaikutusten selvittämiseen. Erityisesti äidin suolistomikrobiomin yhteyttä sikiön ja lapsen kehitykseen on pohdittu. Stressi voi muuttaa suolistomikrobiomia, esimerkiksi ylipainon välityksellä epäsuorasti. Lapsi perii äitinsä mikrobistoa alatesynnytyksen ja äidinmaidon kautta, joten äidin muuttunut mikrobiomi voi vaikuttaa myös lapsen mikrobiomiin.

Suolistomikrobit tuottavat monia välittäjäaineita sekä neuromodulaattoreita, kuten serotoniinia ja gamma-aminovoihappoa (GABA) (Basak ym., 2022). Suolistomikrobiomin muutokset voivat siis mahdollisesti johtaa välittäjäaineiden ja neuromodulaattorien pitoisuuksien muutoksiin myös aivoissa. Välittäjäaineet osallistuvat keskeisesti aivoalueiden viestintään ja niiden välisien yhteyksien ylläpitoon ja muutoksiin, eli plastisuuteen.

Ainakin hiirillä suolistomikrobiomi on yhteydessä aivojen kehitykseen ja toimintaan. Mikrobittomilla hiirillä (eng. germ-free, GF) on havaittu muutoksia esimerkiksi ahdistuneisuuteen ja motoriseen aktiivisuuteen liittyen (Diaz Heijtz ym., 2011). Myös ihmisillä on havaittu, että bakteerikantojen *L. helveticus* R0052 ja *B. longum* R0175 yhteiskäyttö vähensi ahdistusoireita (Messaoudi ym., 2011).

GF-hiirillä ilmenee myös prefrontaalisen aivokuoren hypermyelinisaatiota, joka johtuu myelinisaatiosta vastaavien geenien liiallisesta aktiivisuudesta. Mielenkiintoista oli kuitenkin myös se, että mikäli hiiriin istutettiin tämän havainnon jälkeen normaali mikrobisto, geeniaktiivisuus ja myelinisaatio muuttui normaaliksi. (Hoban ym., 2016.) Vaikka myeliini onkin siis hermosoluille tärkeä rakenne, liiallinen myelinisaatio voi aiheuttaa ongelmia hermoimpulssin kulkeutumisessa. Myös liian aikainen myelinisaatio voi aiheuttaa kehitysongelmia, sillä se heikentää aivojen plastisuutta.

## 6 SUKUPUOLTEN VÄLISISTÄ EROISTA

Raskausajan stressi näyttäisi vaikuttavan eri tavalla eri sukupuoliin. Rakennemuutoksista varsinkin mantelimumakkeen muutokset näyttäisivät olevan sukupuolesta riippuvaisia. Syytä tälle erolle on pyritty selittämään monin eri keinoin, mutta lopullista selitystä ilmiölle ei ole vielä löydetty. Onkin hyvin todennäköistä, että ilmiön taustalla on useita tekijöitä, joiden yhteisvaikutuksesta erot sukupuolten välillä syntyvät.

Tiedetään, että stressaavissa olosuhteissa, kuten sodan tai nälänhädän aikana, syntyy usein enemmän tyttöjä (McCarthy, 2019). Evoluutiivisesti tätä on pyritty selittämään kelpoisuuden (eng. fitness) avulla. Kelpoisuus määrittyy siis yksilön kyvyllä tuottaa lisääntymiskykyisiä jälkeläisiä. Huonoissa olosuhteissa on äidin kelpoisuuden kannalta järkevämpää synnyttää ”heikkolaatuinen” tytär kuin ”heikkolaatuinen” poika, sillä tällaisella miehellä mahdollisuudet päästä lisääntymään ovat pienet. Tämä tunnetaan Trivers–Willard-hypoteesina. (Trivers & Willard, 1973.)

Eli vaikka yleisesti näyttäisikin siltä, että varsinkin tytöt ovat alttiina raskaudenaikaisen stressin aiheuttamille keskushermoston rakennemuutoksille, voi olla, että vaikutus onkin vain näennäinen. On spekuloitu, että vaikka stressi vaikuttaisikin yhtä voimakkaasti molempiin sukupuoliin, ei muutoksia välttämättä nähtäisi kuin tytöillä, sillä poikasikiöt eivät kestä näitä vakavia muutoksia samalla tavalla kuin tyttösikiöt, vaan abortoituvat jo raskauden aikana. Tämän seurauksena näyttäisi siis siltä, että tytöillä havaitaan enemmän esimerkiksi mantelimumakkeen merkittäviä rakenteellisia muutoksia.

Vallitseva teoria onkin, että poikasikiöt eivät ole yhtä adaptoituneita raskausajan stressiin kuin tyttösikiöt, vaan siitä aiheutuu pojille vakavia terveyshaasteita, kehitysvammoja tai jopa

kuolemaa. Monet vakavammat kehityshäiriöt ja mielenterveysongelmat, kuten autismi ja skitsofrenia, ovatkin pojilla yleisempiä. Tyttösikiöt taas kestävät enemmän stressiä, mutta tytöille voi tämän seurauksena yleisemmin aiheutua vähemmän vakavia terveystaasteita, kuten masennusta tai ahdistusta.

Yleisesti on ajateltu, että tyttölapsilla joidenkin aivoalueiden kehitys on nopeampaa kuin pojilla. Tämäkin voi siis mahdollisesti aiheuttaa vääriä johtopäätöksiä tietynikäisten lasten aivokuvantamisen, käytöksen ja sukupuolten välisten erojen tulkinnassa. Naisten ja miesten aivoissa voi olla myös jo luonnostaan hieman eroavaisuuksia, mikä voi vaikeuttaa aiheen tutkimusta.

Erot voivat selittyä myös X- ja Y-kromosomiin liittyneillä geneettisillä tekijöillä. Istukan sikiönpuoleinen osa kehittyy hedelmöittyneestä munasolusta, jolloin siinä ekspressoituu sikiön sukupuolen mukaisia kromosomeja. Tämän takia onkin ehdotettu, että sukupuolten väliset erot selittyisivät istukan erilaisella toiminnalla, joka perustuu siinä ekspressoituihin geeneihin. On ajateltu, että XX-kromosomisto turvaa istukan toimintaa paremmin. Sillä vaikka toiselta vanhemmalta peritty X-kromosomi olisi joidenkin geenien suhteen viallinen, voi toiselta vanhemmalta peritty kopio olla toimiva ja mahdollistaa normaalin toiminnan. Miehillä on vain yksi X-kromosomi, joten jos sen sisältämissä geeneissä on ongelmia, ongelmat myös luultavasti ekspressoituvat.

XX-kromosomistoa kantavien ihmisten kudoksissa tapahtuu normaalisti hyvin aikaisessa kehitysvaiheessa toisen X-kromosomin inaktivaatio epigeneettisten muutosten seurauksena. Inaktivoitava X-kromosomi valitaan ihmisellä pääosin sattumanvaraisesti. Inaktivaatiota ohjaa erityisesti Xist-geeni (eng. X-inactivation specific transcript), joka koodaa Xist-RNA:ta. Inaktivaation käynnistyessä nämä molekyylit hakeutuvat inaktivoitavan molekyylin ympärille ja peittävät sen. Ne houkuttelevat myös muita molekyylejä, jotka muokkaavat X-kromosomin histoneita ja metyloivat sen DNA:ta niin, että kromosomi muuttuu inaktiiviseksi. Tämä inaktivaatio periytyy aina solunjakautumisen yhteydessä.

Ihmisen istukan X-kromosomien inaktivaatio on ennemminkin ”läikikästä” (eng. patchy) kuin mosaiikkimaista niin kuin muissa kudoksissa. Tämä tarkoittaa sitä, että istukassa on osia, joissa aktiivinen X-kromosomi on peritty äidiltä, ja osia, joissa se on peräisin isältä. Mielenkiintoista oli myös, että vaikka X-kromosomin inaktivaatio näyttäisi olevan ihmisillä satunnaista, niissä

harvoissa näytteissä, joissa esiintyi vain toiselta vanhemmalta perittyä X-kromosomia, oli se yleisemmin peräisin äidiltä. Paternaalisen X-kromosomin hiljentäminen on eläinmaailmassa melko yleistä. Istukassa havaittiin esiintyvän myös useita geenejä, jotka välttyvät X-kromosomin inaktivaatiolta, toisin kuin muissa aikuisen ihmisen kudoksissa. (Phung ym., 2022.)

X-kromosomissa esiintyy esimerkiksi O-linkitetty N-asetyyli-glukoosiamiinitransferaasi-geeni (eng. O-linked N-acetylglucosamine transferase (OGT)). Sen uskotaan säätelevän kromatiinirakenteen muutoksia ja näin ollen geeniekspressiota esimerkiksi istukassa. Poikasikiöiden istukassa geeniä ekspresoidaan vähemmän kuin tyttöjen, ja geenin uskotaankin välttyvän toisen X-kromosomin inaktivaatiolta istukassa. On myös havaittu, että geenin ekspressio vähenee raskausajan stressin seurauksena. Hiirikokeissa havaittiin, että hypothalamukseen liittyvien geenien ekspressio vastasyntyneiden aivoissa oli muuttunut istukan OGT-hemitsygoottisilla hiirillä. (Howerton ym., 2013.) Hemitsygoottisella tarkoitetaan siis sitä, että geenistä on vain yksi toimiva kopio, eli esimerkiksi miehet ovat siis normaalisti hemitsygoottisia X-kromosomiin liittyneiden geenien suhteen. OGT:n toiminta näyttäisi siis olevan sukupuolispesifistä. Koska raskausajan stressi voi vähentää sen ekspressiota, näkyvät nämä muutokset erityisesti pojilla, joilla geenin määrä on jo lähtökohtaisesti pienempi kuin tytöillä.

Tyttösikiöt näyttäisivät adaptoituvan raskauden aikaiseen stressiin ja kohdun muuttuviin olosuhteisiin paremmin kuin poikasikiöt. On havaittu, että kun kohdun olosuhteet muuttuvat epäoptimaaliseksi äidin astman seurauksena, tyttösikiöt adaptoituvat hidastamalla kasvunopeuttaan, mutta poikasikiöt jatkavat normaalia kasvuaan (Clifton & Murphy, 2004; Murphy ym., 2003, 2005). Tämä voisi viitata siihen, että tyttösikiöt pyrkivät selviytymään kohdun haastavista olosuhteista, vaikka siitä aiheutuisikin kustannuksia, kuten alentunutta syntymäpainoa. Päinvastaisesti poikasikiöt priorisoivat kasvua, vaikka sillä saattaisikin olla fataalejakin seuraamuksia. Tämä tukisi myös Trivers–Willard-hypoteesia.

Kuten kortisolia käsittelevässä osassa mainittiin, voidaan glukokortikoidihoitoa määrätä äideille, joilla on riski synnyttää enneaikaisesti. Hiirikokeissa havaittiin, että glukokortikoidihoito näyttäisi vaikuttavan eri tavalla eri sukupuolten istukkaan. Glukokortikoidihoito vähensi istukassa esiintyviä glykogeenivarastoja naarassikiöillä, mutta ei koirassikiöillä (O'Connell ym., 2013). Tämä voisi viitata siihen, että naaraspuolisilla sikiöillä

istukan glykogeeniä muutetaan glukoosiksi sikiölle, ja näin varmistetaan sikiön riittävä ravinnonsaanti. Tämä demonstroisi jälleen siltä, että naarassikiöt, ja niiden istukat, ovat herkempiä adaptoimaan toimintaansa stressin seurauksena ja kestävät näin epäoptimaalisia kohdun olosuhteita paremmin kuin koiraat.

Äidin syljen kortisolipitoisuuksissa näyttäisi luontaisesti olevan eroa riippuen sikiön sukupuolesta. Viimeisen raskauskolmanneksen alussa poikia odottavilla äideillä oli keskimääräisesti korkeampi kortisolipitoisuus kuin tyttöä odottavilla, mutta viimeisen kolmanneksen lopulla tilanne kääntyi päinvastaiseksi niin, että tyttöjä odottavilla äideillä kortisolipitoisuus oli korkeampi kuin poikia odottavilla. Tämä muutos tapahtui raskausviikolla 30. (DiPietro ym., 2011.) Tämä ero voisi kertoa sikiöiden luontaisista maturaatioeroista sekä sikiön sukupuolen ja äidin HPA-akselin toiminnasta. Voi siis olla, että eri sukupuolilla on myös erilaiset herkkyysaikaikkunat, jolloin stressi vaikuttaa niihin voimakkaimmin.

Myös epigeneettiset muutokset raskausajan stressin seurauksena voivat olla sukupuolesta riippuvaisia. Äidin kokeman stressin seurauksena tyttöjen istukan geeneistä 59:n ekspressio muuttui, kun taas pojilla vain kuuden geenin ekspressiossa havaittiin muutoksia (Clifton, 2010). Tyttösikiöiden istukka näyttäisi siis olevan herkempi epigeneettisille muutoksille.

## 7 PITKÄAIKAISET VAIKUTUKSET

Historian saatossa on jo pitkään ajateltu, että äidin mielentila raskauden aikana vaikuttaa myös kehittyvän lapsen persoonallisuuteen ja käytökseen. Myös nykyaikaiset tutkimukset tukevat tätä väitettä. Aiheen tutkiminen voi kuitenkin olla haastavaa, sillä tiedetään, että myös lapsuusajan kasvuympäristö vaikuttaa pitkäaikaisesti lapsen mielenterveyteen ja käyttäytymiseen. On myös hyvä muistaa, että lasten aivot ovat hyvin plastiset. Vaikka kohdun olosuhteet siis vaikuttavatkin hermoston kehitykseen, ja ikään kuin luovat kehitykselle raamit, ensimmäiset elinvuodet ovat myös erittäin merkittäviä lapsen kognitiivisten kykyjen, pitkäaikaisen käytöksen ja mielenterveyden kehityksen suhteen.

### *7.1 Mielenterveys*

Lisääntynyt raskausajan stressi on yhdistetty myös pitkäaikaisiin mielenterveydellisiin haasteisiin. Näyttäisikin siis siltä, että raskausajan stressistä aiheutuneet muutokset keskeisten

aivoalueiden rakenteissa ja yhteyksissä voivat altistaa lasta mielenterveysongelmille. Näistä useimmiten havaittuja ongelmia ovat lisääntynyt ahdistuneisuus ja masennus.

Mantelimumakkeen tilavuuden muutokset on yhdistetty moniin mielenterveysongelmiin. Esimerkiksi 7-vuotiailla tytöillä oikean mantelimumakkeen suurempi tilavuus on yhdistetty mielenterveyden haasteisiin, kuten lisääntyneeseen masentuneisuuteen (Buss ym., 2012). Toisaalta myös mantelimumakkeen pientyminen voi aiheuttaa ongelmia, sillä niin suuri kuin myös pieni mantelimumakkeen koko voi vaikuttaa masennusoireiden ilmentymiseen (Mareckova, Marecek, ym., 2022).

Myös tunteiden säätelyyn osallistuvien alueiden välisten yhteyksien voimistuminen näyttäisi aiheuttavan lisääntynyttä ahdistuneisuutta ja masentuneisuutta. Jo 2-vuotiailla tytöillä mantelimumakkeen ja aivokuoren välisten lisääntyneiden yhteyksien havaittiin liittyvän lisääntyneeseen ahdistuneisuuteen ja masentuneisuuteen (eng. internalizing behavior), mutta pojilla, joilla yhteydet olivat heikentyneet, ei tätä vaikutusta havaittu (Graham ym., 2019). Lisääntyneiden yhteyksien on ajateltu stimuloivan useammin mantelimumaketta, eli aivojen pelkokeskusta. Tämä jatkuva mantelimumakkeen aktivoituminen voi johtaa lisääntyneeseen ahdistuneisuuteen. Esimerkiksi vasen ohimolohko ja aivosarekke osallistuvat pelkoa havainnollistavien ilmeiden käsittelyyn. Koska raskaudenaikainen lisääntynyt masentuneisuus aiheuttaa mantelimumakkeen ja edellä mainittujen aivoalueiden funktionaalisten yhteyksien lisääntymistä, voi tällä olla merkittäviä mielenterveydellisiä seurauksia. (Qiu ym., 2015.) Näiden yhteyksien voimistuminen saattaa siis johtaa siihen, että ihminen havaitsee ja tulkitsee hyvin herkästi muiden ihmisten pelon tunteita. Koska pelolla on tapana myös tarttua, voi havainnoijakin tuntea olonsa pelokkaaksi ja varautuneeksi.

Myös aivokuoren rakenteellisia muutoksia on yhdistetty esimerkiksi masennusoireiden ilmaantumiseen. Oikean aivokuoren ohentuminen on yhdistetty kasvaneeseen riskiin sairastua masennukseen (Peterson ym., 2009). Raskausajan lisääntynyt stressi on yhdistetty lapsen ohentuneeseen aivokuoreen 7-vuotiaana ja edelleen masennusoireiden lisääntymiseen 12-vuotiaana, vaikka aukotonta kausaliteettia ei tutkimuksessa voitukaan todistaa (Davis ym., 2020).

Raskausajan stressistä voi seurata lapselle myös vakavampia mielenterveysongelmia, kuten skitsofreniaa. Raskausajan lisääntynyt stressi on yhdistetty esimerkiksi lapsen aivokuoren

kasvaneeseen poimuttumistasoon. Suuri otsa- ja ohimolohkon poimuttumistaso (eng. hypergyria) on yhdistetty aikuisilla skitsofreniaan (Falkai ym., 2007).

## *7.2 Kognitiiviset kyvyt ja käyttäytyminen*

Lisääntyneen raskausajan stressin on arveltu vaikuttavan myös lapsen kognitiivisiin kykyihin. Kognitiivisten kykyjen heikkenemisen on epäilty olevan seurausta esimerkiksi hippokampuksen ja prefrontaalisen aivokuoren muutoksista. Nämä rakenteet osallistuvat keskeisesti erityisesti oppimiseen ja muistin normaaliin toimintaan.

Tutkimuksissa havaittiin, että raskausajan stressi oli yhteydessä sikiön pienempään hippokampuksen kokoon ja mahdollisesti tätä kautta 1,5-vuotiaiden heikentyneisiin kognitiivisiin kykyihin (Wu ym., 2022). Äidin altistuminen luonnonkatastrofille raskauden aikana näyttäisi vaikuttavan myös 2-vuotiaiden lasten kielellisiin taitoihin ja yleisälykkyyteen (eng. general intellectual ability) negatiivisesti. Vaikutus havaittiin erityisesti alkuraskaudesta altistuneiden lasten kohdalla. (Laplante ym., 2004.) Sikiön aivokuoren poimuttumisen lisääntyminen on myös yhdistetty 1,5-vuotiaiden lasten heikentyneisiin sosioemotionaalisiin taitoihin (Wu ym., 2022).

Raskausaikana stressille altistuneilla lapsilla on havaittu olevan myös käytökseen liittyviä vaikutuksia. Esimerkiksi suurempi oikean manteliumakkeen tilavuus ja vasemman manteliumakkeen lisääntyneet yhteydet vastasyntyneillä näyttivät vaikuttavan negatiivisesti 2-vuotiaiden impulssikontrolliin (Graham ym., 2018). Miehillä pienentynyt manteliumakkeen tilavuus on yhdistetty myös lisääntyneeseen aggressiivisuuteen, mutta kausaliiteettia ei ole voitu todistaa (Pardini ym., 2014).

On kuitenkin hyvä huomata, että raskausajan stressistä mahdollisesti seuraavat muutokset voivat olla myös positiivisia tai, että niiden syvempi evolutiivinen merkitys on pyrkiä parantamaan lapsen selviytymismahdollisuuksia. On havaittu esimerkiksi, että suurempi manteliumakkeen tilavuus näyttäisi korreloivan myös sosiaalisen piirin koon kanssa (Bickart ym., 2011). Voikin olla, että ihminen, joka tulkitsee helposti kasvoista muiden tunteita, on tehokkaasti muita huomioiva ja tätä kautta suositumpi ystävä. Raskausajan tehtävänä on valmistella syntyvää yksilöä selviytymään kohdun ulkopuolella. Syntyvän lapsen tulee siis olla

fysiologisesti kykenevä pysymään hengissä ilman napanuoran kautta saatavia yhdisteitä, kuten happea. Raskausajan tehtävänä on kuitenkin valmistella lasta myös psykologisesti. Evolutiivisesta näkökulmasta äidin stressialttiuden tai esimerkiksi ahdistuneisuuden siirtyminen myös lapseen voi olla hyödyllistä lapsen selviytymisen kannalta. Ahdistunut äiti on viestittänyt sikiölle, että ympäröivässä maailmassa tulee olla jatkuvasti tarkkaavainen ja varovainen. Tällaisessa tilanteessa syntyvän lapsen selviytymisen kannalta voikin olla hyödyllistä olla herkkä esimerkiksi ympärillä olevien ihmisten pelkoa havainnollistaville ilmeille.

Tutkimukset ovat todistaneet, että sikiön kehitys näyttäisi ohjelmoituvan niin, että syntyvä lapsi olisi mahdollisimman hyvin sopeutunut syntymän jälkeiseen ympäristöön. Tutkimuksissa havaittiin, että mikäli raskaudenaikainen ja syntymän jälkeinen ympäristö olivat samankaltaisia, lapsen motorinen ja kognitiivinen kehitys ensimmäisen elinvuoden aikana oli myös nopeampaa. Eli jos äiti koki raskaudenaikaista stressiä, niin lapsi kehittyi jopa nopeammin stressaavissa olosuhteissa kuin stressittömässä ympäristössä. (Sandman ym., 2012.) Lapsen kehitykselle voikin siis olla hyvin tärkeää odotusten, eli raskaudenaikaisten olosuhteiden, ja todellisuuden, eli syntymän jälkeisten olosuhteiden, yhteensovitus. Tietystikään stressaavissa olosuhteissa kasvaminen ei pidemmän päälle ole lapsen kehitykselle hyväksi, mutta lyhyessä mittakaavassa näin näyttäisi olevan. Evolutiivisesti selviytymisen kannalta on järkevämpää panostaa juuri käsillä olevaan hetkeen kuin tulevaisuuteen, jota ei ole tiedossa ilman tästä hetkestä selviytymistä.

## 8 YHTEENVETO

Raskausajan stressillä on siis havaittu olevan vaikutusta lapsen hermoston kehittymiseen. Muutoksia on havaittu useissa aivojen osissa, kuten mantelitulmakkeessa, hippokampuksessa ja etuaivolohkossa. Muutoksia tapahtuu mahdollisesti monien eri mekanismien, kuten kortisoliaineenvaihdunnan häiriöiden, tulehdustekijöiden, verenkierron häiriöiden sekä suolistomikrobiomin, vaikutuksesta.

On kuitenkin tärkeää muistaa, että lyhytaikainen stressi kuuluu ajoittain jokaisen elämään, eikä se ole vaarallista. Ihmisen aivot ovat myös hyvin plastiset, varsinkin ensimmäisten elinvuosien aikana. Tämän takia onkin syytä huomata, että vaikka raskausajan stressi olisikin aiheuttanut vastasyntyneelle keskushermoston muutoksia, voivat nämä muutokset mahdollisesti myös

kumoutua turvallisen ja kehitystä positiivisesti tukevan lapsuusajan seurauksena. Ei voida siis olettaa, että stressaantuneelle vanhemmalle syntyisi aina stressaantunut lapsi, josta kasvaisi stressaantunut aikuinen.

Tutkimusten tarkoituksena ei olekaan pelotella raskaana olevia äitejä, vaan ennemminkin valottaa sitä, kuinka tärkeää riittävä raskaudenaikainen tuki on. Kun tiedämme, kuinka kauaskantoisia seuraamuksia äidin kroonisella stressillä voi olla syntymättömän lapsen elämään, voimme mahdollisesti yhteiskunnankin tasolla kohdentaa enemmän resursseja äidin raskausajan henkisen hyvinvoinnin tukemiseen.

## LÄHTEET:

Andescavage, N. N., du Plessis, A., McCarter, R., Serag, A., Evangelou, I., Vezina, G., Robertson, R., & Limperopoulos, C. (2017). Complex Trajectories of Brain Development in the Healthy Human Fetus. *Cerebral Cortex*, 27(11), 5274–5283. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw306>

Basak, S., Das, R. K., Banerjee, A., Paul, S., Pathak, S., & Duttaroy, A. K. (2022). Maternal Obesity and Gut Microbiota Are Associated with Fetal Brain Development. *Nutrients*, 14(21), 4515. <https://doi.org/10.3390/nu14214515>

Bickart, K. C., Wright, C. I., Dautoff, R. J., Dickerson, B. C., & Barrett, L. F. (2011). Amygdala volume and social network size in humans. *Nature Neuroscience*, 14(2), 163–164. <https://doi.org/10.1038/nn.2724>

Buss, C., Davis, E. P., Shahbaba, B., Pruessner, J. C., Head, K., & Sandman, C. A. (2012). Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(20). <https://doi.org/10.1073/pnas.1201295109>

Clancy, B., Darlington, R. B., & Finlay, B. L. (2001). Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience*, 105(1), 7–17. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00171-3)

Clifton, V. L. (2010). Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta*, 31 Suppl, S33-39. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.11.010>

Clifton, V. L., & Murphy, V. E. (2004). Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific effects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth. *Placenta*, 25 Suppl A, S45-52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.01.004>

Cooper, J. A. (2008). A mechanism for inside-out lamination in the neocortex. *Trends in Neurosciences*, 31(3), 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.003>

Davis, E. P., Hankin, B. L., Glynn, L. M., Head, K., Kim, D. J., & Sandman, C. A. (2020). Prenatal Maternal Stress, Child Cortical Thickness, and Adolescent Depressive Symptoms. *Child Development*, 91(2), e432–e450. <https://doi.org/10.1111/cdev.13252>

Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development*, 81(1), 131–148. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01385.x>

Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M. L., Forsberg, H., & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3047–3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>

DiPietro, J. A., Costigan, K. A., Kivlighan, K. T., Chen, P., & Laudenslager, M. L. (2011). Maternal salivary cortisol differs by fetal sex during the second half of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 588–591. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.09.005>

Falkai, P., Honer, W. G., Kamer, T., Dustert, S., Vogele, K., Schneider-Axmann, T., Dani, I., Wagner, M., Rietschel, M., Müller, D. J., Schulze, T. G., Gaebel, W., Cordes, J., Schönell, H., Schild, H. H., Block, W., Träber, F., Steinmetz, H., Maier, W., & Tepest, R. (2007). Disturbed frontal gyrification within families affected with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(10), 805–813. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.018>

Graham, A. M., Rasmussen, J. M., Entringer, S., Ben Ward, E., Rudolph, M. D., Gilmore, J. H., Styner, M., Wadhwa, P. D., Fair, D. A., & Buss, C. (2019). Maternal Cortisol Concentrations During Pregnancy and Sex-Specific Associations With Neonatal Amygdala Connectivity and Emerging Internalizing Behaviors. *Biological Psychiatry*, 85(2), 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.023>

Graham, A. M., Rasmussen, J. M., Rudolph, M. D., Heim, C. M., Gilmore, J. H., Styner, M., Potkin, S. G., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Fair, D. A., & Buss, C. (2018). Maternal Systemic Interleukin-6 During Pregnancy Is Associated With Newborn Amygdala Phenotypes and

Subsequent Behavior at 2 Years of Age. *Biological Psychiatry*, 83(2), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.027>

He, F., Ge, W., Martinowich, K., Becker-Catania, S., Coskun, V., Zhu, W., Wu, H., Castro, D., Guillemot, F., Fan, G., de Vellis, J., & Sun, Y. E. (2005). A positive autoregulatory loop of Jak-STAT signaling controls the onset of astroglialogenesis. *Nature Neuroscience*, 8(5), 616–625. <https://doi.org/10.1038/nm1440>

Hoban, A. E., Stilling, R. M., Ryan, F. J., Shanahan, F., Dinan, T. G., Claesson, M. J., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2016). Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Translational Psychiatry*, 6(4), e774. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.42>

Holmes, M. C., Abrahamsen, C. T., French, K. L., Paterson, J. M., Mullins, J. J., & Seckl, J. R. (2006). The Mother or the Fetus? 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Null Mice Provide Evidence for Direct Fetal Programming of Behavior by Endogenous Glucocorticoids. *The Journal of Neuroscience*, 26(14), 3840–3844. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4464-05.2006>

Howerton, C. L., Morgan, C. P., Fischer, D. B., & Bale, T. L. (2013). O-GlcNAc transferase (OGT) as a placental biomarker of maternal stress and reprogramming of CNS gene transcription in development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(13), 5169–5174. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300065110>

Kertes, D. A., Kamin, H. S., Hughes, D. A., Rodney, N. C., Bhatt, S., & Mulligan, C. J. (2016). Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child Development*, 87(1), 61–72. <https://doi.org/10.1111/cdev.12487>

Kier, E. L., Kim, J. H., Fulbright, R. K., & Bronen, R. A. (1997). Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 18(3), 525–532.

King, B. R., Nicholson, R. C., & Smith, R. (2001). Placental Corticotrophin-releasing Hormone, Local Effects and Fetomaternal Endocrinology. *Stress*, 4(4), 219–233. <https://doi.org/10.3109/10253890109014747>

Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Du Fort, G. G., Meaney, M. L., Saucier, J.-F., Zelazo, P. R., & King, S. (2004). Stress During Pregnancy Affects General Intellectual and Language Functioning in Human Toddlers. *Pediatric Research*, 56(3), 400–410. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44>

Linderkamp, O., Janus, L., Linder, R., & Skoruppa, D. B. (2009). Time Table of Normal Foetal Brain Development. *Int. J. Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*.

Mareckova, K., Marecek, R., Andryskova, L., Brazdil, M., & Nikolova, Y. S. (2022). Impact of Prenatal Stress on Amygdala Anatomy in Young Adulthood: Timing and Location Matter. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 7(2), 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.07.009>

Mareckova, K., Miles, A., Liao, Z., Andryskova, L., Brazdil, M., Paus, T., & Nikolova, Y. S. (2022). Prenatal stress and its association with amygdala-related structural covariance patterns in youth. *NeuroImage. Clinical*, 34, 102976. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.102976>

McCarthy, M. M. (2019). Stress during pregnancy: Fetal males pay the price. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(48), 23877–23879. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916909116>

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., & Cazaubiel, J.-M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *The British Journal of Nutrition*, 105(5), 755–764. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>

Moffat, J. J., Ka, M., Jung, E.-M., & Kim, W.-Y. (2015). Genes and brain malformations associated with abnormal neuron positioning. *Molecular Brain*, 8(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s13041-015-0164-4>

Murphy, V. E., Gibson, P. G., Giles, W. B., Zakar, T., Smith, R., Bisits, A. M., Kessell, C. G., & Clifton, V. L. (2003). Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(11), 1317–1323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-374OC>

Murphy, V. E., Gibson, P., Talbot, P. I., & Clifton, V. L. (2005). Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 106(5 Pt 1), 1046–1054. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000185281.21716.02>

Nadarajah, B., & Parnavelas, J. G. (2002). Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 423–432. <https://doi.org/10.1038/nrn845>  
Nikolić, I., & Kostović, I. (1986). Development of the lateral amygdaloid nucleus in the human fetus: Transient presence of discrete cytoarchitectonic units. *Anatomy and Embryology*, 174(3), 355–360. <https://doi.org/10.1007/BF00698785>

O’Connell, B. A., Moritz, K. M., Walker, D. W., & Dickinson, H. (2013). Treatment of pregnant spiny mice at mid gestation with a synthetic glucocorticoid has sex-dependent effects on placental glycogen stores. *Placenta*, 34(10), 932–940. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.06.310>

Pardini, D. A., Raine, A., Erickson, K., & Loeber, R. (2014). Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biological Psychiatry*, 75(1), 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.003>

Peterson, B. S., Warner, V., Bansal, R., Zhu, H., Hao, X., Liu, J., Durkin, K., Adams, P. B., Wickramaratne, P., & Weissman, M. M. (2009). Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(15), 6273–6278. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805311106>

Phung, T. N., Olney, K. C., Pinto, B. J., Silasi, M., Perley, L., O’Bryan, J., Kliman, H. J., & Wilson, M. A. (2022). X chromosome inactivation in the human placenta is patchy and distinct from adult tissues. *HGG Advances*, 3(3), 100121. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100121>

Qiu, A., Anh, T. T., Li, Y., Chen, H., Rifkin-Graboi, A., Broekman, B. F. P., Kwek, K., Saw, S.-M., Chong, Y.-S., Gluckman, P. D., Fortier, M. V., & Meaney, M. J. (2015). Prenatal maternal depression alters amygdala functional connectivity in 6-month-old infants. *Translational Psychiatry*, 5(2), e508–e508. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.3>

Qiu, A., Rifkin-Graboi, A., Chen, H., Chong, Y.-S., Kwek, K., Gluckman, P. D., Fortier, M. V., & Meaney, M. J. (2013). Maternal anxiety and infants' hippocampal development: Timing matters. *Translational Psychiatry*, 3(9), e306. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.79>

Rowitch, D. H., & Kriegstein, A. R. (2010). Developmental genetics of vertebrate glial–cell specification. *Nature*, 468(7321), 214–222. <https://doi.org/10.1038/nature09611>

Räikkönen, K., Gissler, M., Tapiainen, T., & Kajantie, E. (2022). Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Psychological Developmental and Neurosensory Disorders in Children. *JAMA Network Open*, 5(8), e2228518. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28518>

Salaria, S., Chana, G., Caldara, F., Feltrin, E., Altieri, M., Faggioni, F., Domenici, E., Merlo-Pich, E., & Everall, I. P. (2006). Microarray analysis of cultured human brain aggregates following cortisol exposure: Implications for cellular functions relevant to mood disorders. *Neurobiology of Disease*, 23(3), 630–636. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.05.003>

Sandman, C. A., Buss, C., Head, K., & Davis, E. P. (2015). Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood. *Biological Psychiatry*, 77(4), 324–334. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.025>

Sandman, C. A., Davis, E. P., & Glynn, L. M. (2012). Prescient human fetuses thrive. *Psychological Science*, 23(1), 93–100. <https://doi.org/10.1177/0956797611422073>

Seth, S., Lewis, A., Saffery, R., Lappas, M., & Galbally, M. (2015). Maternal Prenatal Mental Health and Placental 11 $\beta$ -HSD2 Gene Expression: Initial Findings from the Mercy Pregnancy and Emotional Wellbeing Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(11), 27482–27496. <https://doi.org/10.3390/ijms161126034>

Silbereis, J. C., Pochareddy, S., Zhu, Y., Li, M., & Sestan, N. (2016). The Cellular and Molecular Landscapes of the Developing Human Central Nervous System. *Neuron*, 89(2), 248–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.008>

Sjöström, K., Valentin, L., Thelin, T., & Marsál, K. (1997). Maternal anxiety in late pregnancy and fetal hemodynamics. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 74(2), 149–155. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(97\)00100-0](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(97)00100-0)

Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327–348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>

Teixeira, J. M., Fisk, N. M., & Glover, V. (1999). Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: Cohort based study. *BMJ*, 318(7177), 153–157. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7177.153>

Trivers, R. L., & Willard, D. E. (1973). Natural Selection of Parental Ability to Vary the Sex Ratio of Offspring. *Science*, 179(4068), 90–92. <https://doi.org/10.1126/science.179.4068.90>

Turk, E., van den Heuvel, M. I., Sleurs, C., Billiet, T., Uyttebroeck, A., Sunaert, S., Mennes, M., & Van den Bergh, B. R. H. (2023). Maternal anxiety during pregnancy is associated with weaker prefrontal functional connectivity in adult offspring. *Brain Imaging and Behavior*, 17(6), 595–607. <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00787-1>

Ullian, E. M., Sapperstein, S. K., Christopherson, K. S., & Barres, B. A. (2001). Control of synapse number by glia. *Science*, 291(5504), 657–661. <https://doi.org/10.1126/science.291.5504.657>

Wu, Y., Espinosa, K. M., Barnett, S. D., Kapse, A., Quistorff, J. L., Lopez, C., Andescavage, N., Pradhan, S., Lu, Y.-C., Kapse, K., Henderson, D., Vezina, G., Wessel, D., du Plessis, A. J., & Limperopoulos, C. (2022). Association of Elevated Maternal Psychological Distress, Altered Fetal Brain, and Offspring Cognitive and Social-Emotional Outcomes at 18 Months. *JAMA Network Open*, 5(4), e229244. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.9244>

Wu, Y., Lu, Y.-C., Jacobs, M., Pradhan, S., Kapse, K., Zhao, L., Niforatos-Andescavage, N., Vezina, G., du Plessis, A. J., & Limperopoulos, C. (2020). Association of Prenatal Maternal Psychological Distress With Fetal Brain Growth, Metabolism, and Cortical Maturation. *JAMA Network Open*, 3(1), e1919940. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19940>