



Mona Bekkhus

Kan barn være utsatt for risiko før de er født?

Om prenatale virkningsmekanismer

Mye av forskningen på atferdsvansker de siste femti-årene har fokusert på hvordan en risiko i miljøet henger sammen med barnets atferd. Dette bilde av årsak og virking er kanskje for enkelt? Nyere forskning har vist at noen risikofaktorer virker på barnet allerede før det er født, men hvordan kan vi skille mellom prenatale risikofaktorer og postnatale risikofaktorer? Og hvilke underliggende mekanismer kan forklare hvordan en prenatal risiko virker på barnets atferd? Dette er noen av de spørsmålene denne artikkelen vil diskutere.

De siste femti-årene har mye av forskningen dreid seg om å forstå hvordan risikofaktorer i oppvekstmiljøet til barnet kan virke på atferd (Academy of Medical Sciences Report, 2007). For eksempel, på 50-tallet satte Bowlbys forskning barnets omsorgssituasjon på dagsordenen (Bowlby, 1951), og familieforhold samt psykiske helse hos mor ble sett på som viktige forklaringer på atferdsproblemer (Cummings, 1994; Fergusson, 1992). Nyere forskning har

imidlertid vist at enkelte risikofaktorer kan virke på barnet allerede før barnet er født (Talge, 2007), og helsemyndighetene har satt gravide mødres helse og vaner på dagsordenen. I dag får gravide mødre mange formaninger om kosthold, men hvorvidt en risiko i svangerskapet kan ha langtidseffekter på utviklingen har vært mye debattert (Barret, 2006; Hey, 2007; Oates, 2002). Det er usikkerhet om hvordan en prenatal risiko virker på barnets atferd. Hvilke underliggende

Mona Bekkhus, PhD, førsteamanuensis, Psykologisk institutt, UiO Doktorgrad i psykologi fra Universitetet i Oslo. Har jobbet som pedagogisk/psykologisk pådgiver i PP-tjenesten og miljøterapeut i Rusmiddeletaten og som forsker ved Atferdssenteret.

Hun har jobbet med barn og unge, og hennes forskningsarbeid har vært rettet mot å forstå hvordan risikofaktorer virker på barns utvikling, med særlig fokus på de første leveårene. Hun samarbeider med internasjonale forskere i London, Canada og Australia.

mekanismer kan forklare langtidseffekter av en prenatal risiko? Hvordan kan forskningen skille mellom prenatal - og postnatal risiko?

Denne artikkelen vil gi noen empiriske eksempler på prenatal risiko og hvilke underliggende mekanismer som kan tenkes å forklare hvordan en slik risiko henger sammen med atferdsvansker. Videre vil artikkelen gi eksempler på hvordan forskningsdesign kan hjelpe til å differensiere prenatal risiko fra postnatal risiko og genetisk risiko.

PRENATALE RISIKOFAKTORER

Det er flere risikofaktorer som er postulert å kunne virke på fosteret og ha sammenheng med helse senere i livet. Alkohol, røyking, kaffe, stress, opiat, ernæring, vitaminer og andre sykdommer (epilepsi) har alle vært undersøkt som en mulig risiko for atferdsvansker (Barker, 1994; Bekkhus, Skjøthaug, Nordhagen, & Borge, 2010; Devinsky, 1994; Gray & Henderson, 2006; Moe, 2002; Stene-Larsen, 2009; Stonehouse, 2003). The Academy of Medical Sciences Report (Academy of Medical Sciences Report, 2007), har gjennomgått en rekke studier som har påstått kausale sammenhenger. Noen typer risiko, for eksempel alkohol eksponering, har en klar sammenheng med senere vansker og utgjør derfor en alvorlig risiko, mens for andre faktorer, for eksempel røyking, er funnene svært inkonsistente. Den kausale sammenhengen er derfor uklart.

For eksempel, i en systematisk rapport om eksponering for alkohol under svangerskapet fant Gray og Henderson (Gray & Henderson, 2006) at høyt inntak av alkohol tidlig i svangerskapet var assosiert med FAS-Fetal Alcohol Syndrom. FAS er karakterisert av spesifikke ansiktstrekk, neurologiske problemer og er ofte kormorbid med mental retardasjon, oppmerksomhetsvansker og hyperaktivitet. Til sammenligning har eksponering for høyt inntak av alkohol tidlig i svangerskapet også blitt funnet i dyreeksperimenter, og har sammenheng med både dose og

timing (Gray & Henderson, 2006). Altså hvor stor dose og når i svangerskapet fosteret er eksponert har stor betydning for hvordan risikoen virker.

Ett annet eksempel er ett studiet av Rice og kollegaer (2009) som så på sammenhengen mellom prenatal eksponering for røyking og lav fødselsvekt og senere antisosial atferd. Resultatene viste at det var en kausal sammenheng mellom prenatal eksponering for røyking og lav fødselsvekt, men det var ingen sammenheng mellom røyking under svangerskapet og antisosial atferd (Rice et al., 2009).

Prenatal eksponering for mors stress og atferdsvansker har også vist svært inkonsistente funn (Linnet et al., 2003). For eksempel har flere eksperimentelle dyrestudier vist at stress under svangerskapet kan føre til atferdsproblemer (Schneider, 2000), og enkelte studier har også sett denne sammenhengen hos mennesker. Ett eksempel er funnene fra The Avon Longitudinal study (ALSPAC) av O'Connor og kollegaer. De undersøkte om angst og depresjon hos mor under svangerskapet var assosiert med atferdsvansker hos 4 og 7 år gamle barn (O'Connor, 2003). Andre derimot, har ikke funnet en slik sammenheng (Bekkhus, Rutter, Barker, & Borge, 2011; DiPietro, Novak, Costigan, Atella, & Reusing, 2006; Kim-Cohen, Moffitt, Taylor, Pawlby, & Caspi, 2005).

HVILKE MEKANISMER KAN FORKLARE PRENATAL RISIKO?

Ett viktig spørsmål er hvordan virker en risikofaktor på barnet, og hvordan kan for eksempel mors affektive tilstand «komme inn» i barnet? Hvilke mekanismer ligger bak risikofaktoren vi forsøker å forstå?

Rotte forskning på 1960-tallet viste hvordan under – og feilernæring kan ha negative langtidseffekter på fosteret, og har vært en av forløperne for vår forståelse av hvordan dose og timing virker på fosteret (McCance, 1960). Senere viste Barker og kollegaer (Barker, 1994) hvordan

eksponering under sensitive perioder i svangerskapet var sentrale for økt risiko for diabetes, samt hjerte – og karsykdommer som voksen. Barkers observasjoner av dårlig ernæring under svangerskapet og lav fødselsvekt, førte til den kjente hypotesen «Fetal origins of adult disease» eller «The Barker Hypothesis».

Kritiske perioder

«The fetal origins of adult disease» hypotesen er omtalt som: “biological systems adapt to input from the environment during particularly sensitive periods of development” (Barker, 1994). Altså, man tenker seg at biologiske systemer tilpasser seg stimuli fra miljøet under særlig sensitive perioder av utviklingen. Denne ideen om sensitive perioder er ikke ny. På 1920 tallet ble en slik ide om sensitive perioder lagt frem av Stockard (Stockard, 1921 in (Susser, 2006), som snakket om at organismen gjennomgikk kritiske perioder. Hvor organismens utvikling, fra ett stadium til det neste, var avhengig av en fastsatt utvikling innenfor en forhånds bestemt «tids-vindu». Det betyr at noen teratogens (teratogen betyr en agent eller organisme som hindrer normal utvikling), for eksempel opiat, kun kunne skade fosteret dersom fosteret ble eksponert i ett gitt tidsrom av utviklingen når viktige organer utvikles. For eksempel, utvikles de fleste organer mellom tredje og åttende svangerskaps uke, og eksponering til enkelte teratogens, eller giftstoffer, i denne perioden kan føre til alvorlige skader (Talge., Neal, & Glover, 2007). Ett kjent eksempel er Thalidomid tragedien på 1960 – tallet (Se for eksempel: (Siegler, Deloache, & Eisenberg, 2006). Mange gravide kvinner som tok ett antatt trygt beroligende middel (Thalidomid) mellom fjerde og sjette svangerskapsuke fødte barn med deformerte lemmer. Det ble imidlertid ikke funnet noen skader eller deformasjoner hos barn født av kvinner som hadde tatt dette beroligende middelet senere i svangerskapet. Altså, var effekten av Thalidomid kun skadelig for fosteret under en sensitiv periode mellom fjerde og sjette svangerskapsuke, når lemmene ble utviklet.

Ett tilsvarende eksempel ble funnet for kvinner som ble utsatt for røde hunder tidlig i svangerskapet, og som fødte barn som var blinde og – eller døve (se for eksempel (Hanshaw, Dudgeon, & Marshall, 1985). Altså, dersom mor fikk røde hunder tidlig i svangerskapet, når syn og hørsel utvikles, var det en økt risiko for at barnet ble født med handikap. Derimot, dersom mor fikk røde hunder sent i svangerskapet utgjorde ikke dette noen økt risiko for fosteret. Det er altså enkelte teratogens, eller agent, som kan virke på fosterets utvikling av organer, dersom dette skjer innenfor ett gitt «vindu» i utviklingen.

HPA-aksen og programmering

Hvordan kan for eksempel stress «komme inn» i barnet og virke på barnets atferd? En mulig mekanisme som kan forklare sammenhengen mellom stress og barnets utvikling er programmering av HPA-aksen (se for eksempel: O'Connor et al., 2003; Talge et al., 2007). HPA-aksen, eller «Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical axis», har mange viktige funksjoner hos menneske og styrer bl.a. immunforsvaret, fordøyelsen og det neuroendokrine systemet. Den underliggende mekanismen bak mors stress i svangerskapet og barnets atferdsvansker er postulert å virke via HPA-aksen (Austin, Leader, & Reilly, 2005). Det vil si at angst og stress hos mor aktiverer HPA-aksen, som vil produsere Glucocorticoids eller kortisol, som lett passerer placenta og virker på fosterets utvikling av HPA-aksen. Fosterets tilpassing i en sensitiv periode, hvor utviklingen av HPA-aksen skjer, vil få konsekvenser for barnets senere reguleringsevner (se Talge et al., 2007). Selv om denne mekanismen er plausibel, er det vanskelig å slutte at mors stress og angst under svangerskapet virker på denne måten fordi det er forskningen er svært inkonsistent. For det første kan det være problematisk å skille prenatal risiko fra postnatal risiko. For eksempel er det naturlig å tenke seg at ett foster som er eksponert for mors angst/depresjon under svangerskapet, også er eksponert for den samme risikoen etter fødsel. Det er derfor nærliggende å tenke at pre- og postnatal

risiko henger sammen. For det andre, må man ta høyde for sosial seleksjon. Det vil si at det er naturlig å tenke seg at noen barn er genetisk sårbare for f.eks. angst/depresjon dersom mor selv rapporterer angst/depresjon.

HVILKE DESIGN KAN BIDRA TIL Å SKILLE MELLOM PRENATAL, POSTNATAL, OG GENETISKE FAKTORER?

I en studie av Vibeke Moe (Moe, 2002) ble det benyttet ett adopsjons/fosterbarn design for å skille mellom prenatal risiko og postnatal risiko. I dette studiet undersøkte hun barn som hadde vært eksponert for opiat og andre stoffer under svangerskapet. Hun sammenlignet barn som var eksponert for opiat i svangerskapet med barn som ikke hadde vært eksponert på kognitive skårer ved ett år (Bayley) og fire år (McCarthy). Samtidig ble også barn som var eksponert i svangerskapet, men som ble plassert i fosterhjem eller adoptert sammenlignet med barn som ble værende hos sine biologiske foreldre. Funnene viste at barn som var eksponert for opiat i svangerskapet skåret lavere på de kognitive testene enn kontroll barna, de som ikke hadde vært eksponert i svangerskapet. Resultatene viste også at barn som var eksponert i svangerskapet, men som også fortsatte å bo sammen med sine biologiske foreldre hadde lavere kognitive skårer enn de som hadde blitt adoptert eller som flyttet i fosterhjem. Det vil si at risikoen kom fra både det prenatale og -det postnatale miljøet. Altså, dersom effekten kun var assosiert med en prenatal risiko. Da skulle det ikke vært en forskjell på de eksponerte barna, som ble adoptert eller flyttet i fosterhjem, og de som fortsatte å bo sammen med sine biologiske foreldre.

Det viser seg at dersom man skal studere prenatal risiko, er det nødvendig å se dette i sammenheng med den samme risikoen etter fødsel, postnatalt. Det er derfor behov for longitudinale studier som kan se på den samme risikoen over tid. For eksempel viste Bekkhus og kollegaer (Bekkhus et al., 2011) i ett nasjonalt longitu-

dinelt kohort-design (Den norske mor – og barn studien), at det var stor grad av stabilitet i mors angst/depresjon og familie disharmoni fra tidlig i svangerskapet og til barnet var ca 2 år. Deres design viste at det var vedvarende eksponering for risikoen som utgjorde størst risiko for atferdsvansker, og ikke at det var en spesifikk tids-begrenset effekt. Tilsvarende funn ble også vist i en nylig studie fra ALSPAC-studiet (Barker et al., 2011). Men hvordan kan man skille disse effektene fra genetiske faktorer?

Rice og kollegaer (2009) benyttet ett genetisk design basert på IVF (In Vitro Fertilization/ prøverør), for å undersøke om røyking i svangerskapet hadde en kausal sammenheng med lav fødselsvekt og atferdsvansker. Det vil si at de kunne undersøke prenatal risiko for røyking hos mødre som var enten genetisk relatert til sitt barn, og mødre som ikke var genetisk relatert til sitt barn. På den måten kunne de skille mellom effekten av prenatal risiko og genetiske faktorer. Resultatene fra denne studien viste at det var en kausal sammenheng mellom røyking i svangerskapet og lav fødselsvekt. Fordi denne sammenhengen ble funnet i både beslektede svangerskap og ikke beslektede svangerskap. Derimot, når den samme assosiasjonen ble undersøkt mellom røyking og antisosial atferd, var det ingen kausal sammenheng mellom røyking i svangerskapet og antisosial atferd. Med andre ord, resultatene viste at effekten av røyking i svangerskapet og senere antisosial atferd kun ble funnet i de tilfellene mor var i familie med sitt barn. Mens assosiasjonen mellom røyking i svangerskapet og lav fødselsvekt ble funnet i både beslektede og ikke beslektede svangerskap.

Dette mønsteret ble også funnet i en studie av Carsten Obel (Obel et al., 2007). Obel og kollegaer sammenlignet røyking i svangerskapet og assosiasjonen med ADHD-lignende atferd i to ulike nasjoner (Danmark og Finland) med svært ulik frekvens av røyking. Obel og kollegaer fant at barn som ble født av mødre som røykte under svangerskapet hadde en økt risiko for

ADHD, sammenlignet med barn hvor mødrene ikke røykte i svangerskapet. Dette var tilfelle i begge de to nasjonale kohortene, men det var ikke noen forskjell på tvers av kohortene selv om langt flere gravide mødre røyket i Danmark sammenlignet med Finland. Dette sammenfaller med funnene i studiet til Rice og kollegaer, og indikerer at røyking i svangerskapet er en genetisk indikator, og at det ikke er en kausal sammenheng mellom røyking i svangerskapet og senere atferdsvansker.

KONKLUSJON

Hvordan man analyserer og forstår en risiko er sentralt for å forstå virkningen av en risiko. De siste ti-årene har forskningen beveget seg i større grad fra å se på sammenhenger til å forstå hvordan ulike risikofaktorer virker (Rutter, 2009). Nyere forskning og tenkning bør i større grad fokusere på design, for eksempel naturlige eksperimenter og longitudinelle studier, fremfor å benytte komplekse modeller med mange kontroller for å kunne identifisere hvordan en risiko virker på atferdsvansker.

Referanser:

Academy of Medical Sciences Report. (2007).

Identifying the environmental causes of disease: how should we decide what to believe and when to take action? London: Academy of Medical Sciences.

Austin, M.-P., Leader, L. R., & Reilly, N. (2005).

Prenatal stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and fetal and infant neurobehaviour. Early Human Development, 81(11), 917-926.

Barker, D. J. P. (1994).

Mothers, babies and disease in later life. London: BMJ Publishing Group.

Barret, H. (2006).

Attachment and the perils of parenting. A commentary and a critique. London: National Family and Parenting Institute, 250-254.

Bekkhuis, M., Rutter, M., Barker, E. D., & Borge, A. (2011).

The role of pre- and postnatal timing of family risk factors on child behavior at 36 months. Journal of Abnormal Child Psychology, 39, 611-621.

Bekkhuis, M., Skjøthaug, T., Nordhagen, R., & Borge, A. I. H. (2010).

Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. Acta Paediatrica, 99, 925-928.

Devinsky, O., & Yerby, M.S. (1994).

Women with epilepsy: reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. Neurologic Clinics, 12, 479-495.

DiPietro, J. A., Novak, Matthew F.S.X., Costigan, K. A., Atella, L. D., Reusing, S. P. (2006). *Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two.* Child Development, 77(3), 573-587.

Gray, R., & Henderson, J. (2006).

Review of fetal effects of prenatal alcohol exposure: Report to the department of health: National Perinatal Epidemiology Unit. Oxford.

Hanshaw, J. B., Dudgeon, J. A., & Marshall, W. C. (1985).

Viral diseases of the fetus and newborn (2nd ed.). Philadelphia: W. B. Saunders.

Hey, E. (2007).

Coffee and pregnancy. British Medical Journal, 334, 1.

Kim-Cohen, J., Moffitt, T. E., Taylor, A., Pawlby, S. J., & Caspi, A. (2005).

Maternal Depression and Children's Antisocial Behavior: Nature and Nurture Effects. Archives of General Psychiatry, 62(2), 173-181.

Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., . . . Jarvelin, M.-R. (2003).

Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated behaviors: review of the current evidence. American Journal of Psychiatry, 160(6), 1028-1040.

- McCance, R. A. (1960). *Severe undernutrition in growing and adult animals 1. Production and general effects*. British Journal of Nutrition, 14, 59-79.
- Moe, V. (2002). *Foster-placed and adopted children exposed in utero to opiates and other substances: prediction and outcome at four and a half years*. Development and Behavioral Pediatrics, 23, 330-339.
- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Glover, V., & The ASLPAC Study Team. (2003). *Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in Children: A test of a programming Hypothesis*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 44, 1025-1036.
- Oates, M. R. (2002). *Adverse effects of maternal antenatal anxiety on children: causal effect or developmental continuum?* British Journal of Psychiatry, 180(6), 478-479.
- Obel, C., Linnert, K. M., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., Järvelin, M. R., Kotimaa, A., et al. (2007). *Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring- comparing results from three Nordic cohorts*. International Journal of Epidemiology, 38, 698-705.
- Rice, F., Harold, G. T., Boivin, J., Hay, D. F., van den Bree, M., & Thapar, A. (2009). *Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design*. Proceedings of the National Academy of Sciences. doi: 10.1073/pnas.0808798106
- Rutter, M. (2009). *Understanding and testing risk mechanisms for mental disorders*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 50(1-2), 44-52.
- Schneider, M. L., & Moore, C. F. (2000). *Effect of prenatal stress on development: A nonhuman primate model*. In C. Nelson (Ed.), Minnesota symposium on child psychology (pp. 201-243). New Jersey: Erlbaum.
- Siegler, R., Deloache, J., & Eisenberg, N. (2006). *How children develop (2nd ed.)*. New York: Worth Publishers.
- Stene-Larsen, K., Borge, A. I. H., & Vollrath, M. E. (2009). *Maternal smoking in pregnancy and externalizing behaviour in 18-month-old children: results from a population-based prospective study*. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 48(3), 1-7.
- Stonehouse, A. H., Adachi, M., Walcott, E. C., & Jones, F. S. (2003). *Caffeine Regulates Neuronal Expression of the dopamine 2 receptor gene*. Molecular Pharmacology, 64, 1463-1473.
- Susser, E., Schwartz, S., Morabia, A., & Bromet, E. J. (2006). *Psychiatric Epidemiology: searching for the causes of mental disorders*. New York: Oxford University Press.
- Talge,., Neal, C., & Glover, V. (2007). *Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: How and Why?* . Journal of Child Psychology and Psychiatry, 48, 245-262.

Mona Bekkhus

Psykologisk institutt, UiO

Pb. 1094 Blindern

Telefon 22845229

E-post: mona.bekkhuss@psykologi.uio.no