

**5. årsoppgave MED-3950**

**Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø**



# **Fra barndommens inntrykk til sykdomsuttrykk**

Et litteraturstudium om forholdet mellom oppvekstvilkår og voksenhelse

Kari Øvergård, MK-08, 97571329, [overgk@gmail.com](mailto:overgk@gmail.com)

Veileder: Per Willy Antonsen, universitetslektor v/universitetet i Tromsø og  
avdelingsoverlege BUPA, Nordlandssykehuset-HF

Juni 2013, Bodø

## **Innholdsfortegnelse**

1.0 Resymé.....	2
2.0 Innledning.....	2
2.1 Presentasjon av tema og problemstilling.....	2
2.2 Historisk innføring til tema.....	3
2.3 Emnets aktualitet.....	6
3.0 Materiale og metode.....	7
3.1 Målet med oppgaven.....	7
3.2 Oppgavens oppbygning og metode.....	7
3.3 Begrunnelse for valg av oppgave.....	8
3.4 Datainnsamling og valg av kilder.....	8
3.5 Kildekritikk.....	9
4.0 Resultater og diskusjon.....	9
4.1 Forekomst av vold og mishandling.....	9
4.2 Sammenheng mellom uheldig erfaring i barneår og voksenhelse.....	12
4.3 Årssakssammenheng.....	13
4.3.1 Epigenetikk.....	14
4.3.1 Allostase.....	15
4.3.3 Allostatisk overbelastning.....	17
4.3.4 Biologiske endringer hos barn.....	19
4.3.5 Langtidseffekter av uheldige erfaringer i barndommen.....	27
5.0 Avslutning.....	30
5.1 Oppsummering.....	30
5.2 Konklusjon og avslutning.....	31
6.0 Referanseliste.....	33

## **1.0 Resymé**

Denne oppgaven er et litteraturstudium om hvordan uheldige erfaringer i barndommen kan påvirke helse i voksen alder i form av økt risiko for både psykisk og somatisk sykdom. Det har i de siste år vært en økende interesse og erkjennelse for hvordan stress tidlig i livet, gjennom påvirkning av fysiologiske prosesser i kroppen, kan ha en sammenheng med utvikling av blant annet hjerte-/karsykdom, lungesykdom, kreft og psykiske helseproblemer, samt mer komplekse og diffuse lidelser som fibromyalgi, artritt og metabolsk syndrom. Ny forskning fokuserer i økende grad på hvordan man skal forstå denne forbindelsen, og forsøker å redegjøre for hvilke mekanismer som ligger til grunne for en slik utvikling. Det viser seg at langvarig stress gir en kronisk aktivering av spesialiserte biologiske systemer, som etter hvert fører til en dysregulering i adapteringen til de stadig forandrende miljømessige forhold. For eksempel har man påvist unormale nivåer av kortisol hos voksne som har en historie med omsorgssvikt og mishandling i barndommen, og tilsvarende abnormaliteter kan ses allerede tidlig i livet hos barn som lever under vedvarende stress. Dette vil over tid vil kunne ha uheldige effekter på blodtrykk og metabolisme. Videre viser det seg at et kronisk forhøyet kortisolnivå også kan svekke neurogenesen i viktige områder i hjernen. Nye teknikker, særlig innenfor genforskning og bildediagnostikk, gir oss mulighet til å forstå hvordan miljøet påvirker genuttrykket og på den måten kan endre morfologi og funksjon av organer. Denne forståelsen kan gi grunnlag for nytenkning både når det gjelder diagnostikk og behandling i den medisinske praksis.

## **2.0 Innledning**

### **2.1 Presentasjon av tema og problemstilling**

Den 2. februar 2005 dør en liten gutt i Norge. Et 17 cm langt brudd i skallen er det som får en langvarig og omfattende mishandling fra guttens stefar til å ta slutt. Rettsaken, der stefaren fikk 8 års fengsel, og mor er tiltalt for medvirkning ved at hun ikke grep inn mot mishandlingen, strekker seg over mange måneder. Et aktuelt tema i mediene gjennom denne tiden er hvorfor hendelsene ikke ble stoppet. Hvorfor var det ingen som så, registrerte og varslet sine bekymringer? Hvorfor grep ingen inn? (3) Christoffer Gjerstad Kihle har blitt et symbol på de usynlige barna. De som blir mishandlet av sine nærmeste, som lever i frykt, men som blir oversett og overlatt til seg selv (4). Rettsmedisiner Torleiv Ole Rognum på Rikshospitalet sier i en artikkel i VG at han mistenker at mellom fem og ti barn under tre år dør hvert år som følge av drap, mishandling eller omsorgssvikt. I tillegg kommer sakene som

aldri etterforskes eller oppklares; mørketallene (5). Men hva med dem som overlever? Der det er enda større mørketall fordi verste utfall ikke inntreffer. Der rettsmedisineren blir unyttig. Der overgrepene skjer, men ingen oppdager det. Barna vokser opp, og tiden skjuler tilsynelatende alle spor. Hva har slike erfaringer å si for livet som kommer etter? Når løvetannen presser seg opp gjennom sprekken i asfalten; er den like robust for vær og vind som den som vokser i engen? Hvordan påvirker oppvekstvilkår voksenhelse?

I et forsøk på å forstå hvordan hendelser i barndommen kan påvirke helsestatus ble det i 1992 startet en retrospektiv studie i USA med over 17000 voksne, der man kartla en rekke helsevariabler som ble sammenholdt med journalopplysninger om vonde erfaringer i barne- og ungdomsår. Et forbløffende funn var at slike erfaringer var mye vanligere enn man hadde antatt og trodd. Like viktig var observasjonen at disse opplevelsene hadde en sterk forbindelse med den voksnes helse mange tiår senere (6). I Norge er det Anna Luise Kirkengen som har vært disse menneskenes sterkeste røst innen det medisinske fagmiljøet. Etter 30 år som allmennlege oppdaget hun en sammenheng mellom diffuse overlappende somatiske plager og traumer og negative opplevelser i barneår, og hun har skrevet en rekke artikler og annen faglitteratur om temaet (7). I denne oppgaven vil jeg belyse teorier om hvordan dysfunksjonelle forhold og misbruk i barndommen fører til sykdom og tidlig død. Eller som Anna Luise Kirkengen formulerer nettopp dette spørsmålet i sin bok "Hvordan krenkede barn blir syke voksne": Hvordan kan krenkelser som ikke drepte barnet, likevel drepe den voksne som har vært dette barn? (8).

## **2.2 Historisk innføring til tema**

Traumer, misbruk og mishandling har vært en del av barndommens historie gjennom århundrer, og dagens syn på oppdragelse og hva som kvalifiseres som omsorgssvikt og ugunstige oppvekstvilkår bør, slik jeg ser det, betraktes i lys av historien. Mange faktorer som oppdragelsesidealer, sosiale endringer i tiden, politisk bevissthet og religiøse bevegelser har hatt, og har fortsatt, betydning for synet på den kommende generasjonens betydning i samfunnet (9).

Mens barndommen i antikken ikke ble oppfattet som viktig i seg selv, førte kristendommens tro på at hvert enkelt menneske trenger frelse til at barn fikk en høyere status i middelalderen. I samsvar med dette synet, og i motsetning til grekerne og romerne, mente de kristne at barnedrap var mord, og det ble lovmessig bestemt at alle foreldre skulle sørge for sine barn, og at det å sette dem ut for å dø var straffbart. Men lovene ser imidlertid ikke ut til å ha hatt

noen betydning for denne skikken, og de kristnes holdning til barneutsettelse er faktisk vanskelig å skille fra de hedenske romernes holdning. Det er ikke bare i holdningene til barneutsetting at vi kan se likheter mellom kristne og antikkens hedninger. Bibelens syn å hva som riktig i forholdet mellom foreldre og barn, samsvarte med synsmåter som var utbredt i den hedenske verden. Barn ble pålagt å hedre og adlyde sine foreldre. Fedre fikk formaninger om at ”den som sparer på riset, hater sin sønn, den som elsker han, tukter han tidlig”; et bibelsitat som er flittig sitert for å rettferdiggjøre korporlig avstraffelse. I andre henseender gav imidlertid bibelen det å være barn, og det å være barnslig, status som hederverdig (10).

Innen midten av 1800-tallet hadde en ideologi om barndommen blitt en sterk kraft i middelklassens Europa og Nord-Amerika. I sentrum av denne ideologien lå en fast overbevisning om at måten barneårene ble tilbrakt på, var avgjørende for hva slags person barnet ville bli som voksen. Samfunnet fikk også en økende bevissthet om at barnet hadde sine egne rettigheter og privilegier, og barndommen ble ansett som den beste delen av livet. Store bevegelser i europeisk og amerikansk historie, som for eksempel renessansen, reformasjonen og motreformasjonen, opplysningstiden og romantikken har hatt mye å si for denne overbevisningen. Også enkeltpersoner kan knyttes til tankesettet, f.eks. romantikerne Locke og Rousseau som ofte omtales på som barndommens ”oppfinnere” (11).

På slutten av 1800-tallet og begynnelsen av 1900-tallet står filantropiske bevegelser sentralt. Disse drev hjem for foreldreløse og andre forsømte barn, de oppdrettet barnehager og skoler, de stiftet selskaper til bekjempelse av grusomheter mot barn, og organiserte en rekke besøkstjenester hos fattige. Aktive innenfor filantropisk arbeid begynte å utforme bestemmelser som skulle sørge for barns rettigheter, og særlig sterkt stod retten til beskyttelse. Dette var fullt forenelig med at det offentlige grep sterkere inn i barns liv, og ble den sentrale og koordinerende instansen for barn. Hovedsakelig gjaldt denne beskyttelsen barneutsettelse, barnearbeid, mishandling og overgrep mot barn. En barneorientert politikk som skulle sørge for barns rettigheter og som passet på at barn fikk lov til å være barn i riktige miljø som hjem og skole. Dette var også i samklang med myndighetenes mer overordnede mål – å sørge for videreføring av et samfunn som var konkurransedyktig under det 20 århundres ublide betingelser (12). I andre halvdel av det 20 århundre, hevder noen at barnas rettigheter har fått en funksjon som synes å virke mot den opprinnelige hensikt, ved at de fører dem nærmere de voksnes verden. I juridiske saker og familiediskusjoner forsøker dagens voksne å få tak i og lytte til barnas meninger på en måte som ville vært helt uhørt ved begynnelsen av århundret. Erklæringer om barns rettigheter legger nå ikke bare vekt på at barna skal beskyttes, men også

på at de har rett til en viss grad av selvbestemmelse. Barna har altså oppnådd en grad av emosjonell, økonomisk og juridisk makt i forhold til foreldrene (13). Dette er for eksempel illustrert i norsk helselovgivning ved pasient- og brukerrettighetsloven kapittel 4 §4-3 og § 4-4, der det står at når barnet er fylt 12 år, skal det få si sin mening i alle spørsmål som angår egen helse. Ved fylte 16 år har barnet selvstendig samtykkerett til helsehjelp (14).

Fortidens tanker og idealer trenger ikke være reelle for hvordan barna faktisk vokste opp, og opp gjennom historien er det bevis på traumer, misbruk og omsorgssvikt som kan ses i lys av sosiale og politiske prosesser, men også som har foregått i det skjulte og utenfor samtidens oppfatning av god oppdragelse (15). Man antar at den nystartede naturen av en mer human foreldrepraksis på 1800-tallet kan ha ledet forskere og fagfolk til å bli mer oppmerksom på traumer i barndommen og de patologiske utfallene av disse. I 1860 publiserte den franske legen Ambroise Tardieu den første kjente artikkelen relatert til mishandling av barn. Han fokuserte særlig på fysisk mishandling og følger av dette, og i arbeidet skisserte han 32 caser der majoriteten var barn under 10 år, som ble utsatt for misbruk, vold og omsorgssvikt. Senere samme århundre skjedde det et skifte der litteraturen ble mer dominert av et sentralt fokus på seksuelle overgrep og den etiologiske betydningen av dette. Også Tardieu var med på dette skiftet, og i 1878 gav han ut en bok hvor det blant annet ble beskrevet en studie av seksuelle overgrep mot hundrevis av barn, hovedsakelig gjort av deres fedre. I tråd med at psykologien kjempet for å få fotfeste som fagfelt, kom det på samme tid også en fokusendring fra de fysiske til de psykiske konsekvenser av tidlige traumer. En følge av dette var at en oppfatning som hadde eksistert i to og et halvt århundre ble utfordret, nemlig ideen om at sykdommen hysteri bare påvirket kvinner og var et resultat av toxiner fra uterus som tidvis påvirket hjernen.

Den franske legen Paul Briquet, konsentrerte mye av arbeidene sine rundt patofysiologi. Han beskrev denne sykdommen med anekdotiske referanser til vold og overgrep mot barn, og antydte om deres etiologiske betydning for mental sykdom. I en studie med 501 hysteriske pasienter, fant han traumatiske barndomsopplevelser, ofte seksuelt misbruk, i over 75 % av dem. En annen fransk lege, Jean Martin Charcot, var enig med Briquet i at hysteri ikke hadde sitt opphav i toxiner fra uterus. Han anerkjente at traumatiserende hendelser var åpenbare i mange av hans hysteripasienter, men han mente at etiologien på lik linje med overgrep i barndommen handle om arbeidsrelatert traumatisering, som f.eks. ulykker. Også blant psykologene ble det vekket interesse vedrørende hysteriets etiologi, og pioneren Pierre Janet betraktet traumer som det å være vitne til voldelig død, incest, voldtekt eller fysisk

mishandling i barndom, ofte i kombinasjon med dårlige oppvekstvilkår som faktorer som kunne bidra til utvikling av slike psykiske lidelser. Med Freud og psykoanalysens inntog og dominans av den psykologiske tankegangen i første del av det 20. århundre, ble imidlertid den etiologiske betydningen av tidlige traumer i stor grad begrenset (16).

På midten av 1900-tallet skjedde det igjen et skifte både i det medisinske fagmiljøet og ellers i litteraturen, hvor det ble refokusert på barnemishandling og betydning av traumer i barndommen for senere helseproblemer. En rekke innflytelsesrike publikasjoner i 1970- og tidlig 1980-tall sørget for at barnemishandling og omsorgssvikt ble alvorlige temaer av faglig karakter, noe som hevet sosial bevissthet om epidemiologi og konsekvenser. Seksuelle overgrep og traumer relatert til dette fikk en økende interesse og ble økende rapportert fra slutten av 1970-tallet. Dette delvis takket være påvirkning av kvinners frigjøringsbevegelse, og følgelig endring av sosiale holdninger og bevissthet til trakassering av kvinner. Det ble også bedre muligheter for diagnostisering og bevisgjøring av seksuelle overgrep. Fokuset på seksuelle overgrep mot barn har enda ikke veket for et paradigmeskifte blant fagfolk slik det gjorde mot slutten av 1880-årene. I tillegg til å forsøke å fastslå omfanget av problemet med større nøyaktighet, er forskerne nå opptatt av å dokumentere effekter av tidlige traumer som utover problemer vedrørende psykisk helse, også har etiologisk betydning i en rekke fysiske helseproblemer, inkludert hjerte- og leverproblemer (16). Dette kommer jeg tilbake til senere i oppgaven.

### **2.3 Emnets aktualitet**

Vi lever i et samfunn hvor det hersker et stort fokus på helse. Daglig får vi servert forsider og appellerende nyhetsreportasjer i aviser og ukeblad om hvordan man skal leve for å utsette og unngå sykdom. Det handler både om tiltak som man som enkeltmenneske bør gjøre, og om hvordan det offentlige skal bidra til en frisk befolkning med høy levealder. Helsefremmende tiltak organiseres for eksempel i form av sunne måltider og frukt i skolen, etablering av turgrupper, og det foregår nøkkelhullsmerking av matvarer, screening for humant papillomavirus og mammacancer. I denne sammenhengen må man også vurdere økonomiske forhold. Det er store kostnader ved behandling av sykdom, og dersom man har effektive forebyggende tiltak vil det kunne spare både helseutgifter og menneskelig lidelse. Med en økende empirisk dokumentasjon på at uheldige erfaringer i barndommen kan lede til sykdom (17), er det naturlig å tenke at forebyggende tiltak rettet mot slike forhold er aktuelle både når det gjelder generell helse og samfunnsøkonomi. Denne dokumentasjonen synes også særlig

aktuell med tanke på uførhet blant unge mennesker i Norge i dag, hvor de vanligste medisinske årsakene er psykiske lidelser og muskel- og skjelettlidelser. Det er spesielt blant kvinner mellom 30-39 år at muskel- og skjelettlidelser er dominerende diagnoser, og blant disse spiller fibromyalgi og rygg smerter en viktig rolle. Dette samme mønsteret kan gjenfinnes også blant kvinner over 40 år, og andelen med denne typen kroniske smertetilstander i denne i denne gruppen ser ut til å øke (18). I svært mange av disse tilfellene gjøres det omfattende utredninger med henblikk på et organisk opphav til smertene, hvorpå man ikke finner noen klar årsak. Dersom erkjennelsen om at dårlige oppvekstvilkår disponerer for sykdom hos voksne kan være med på å forklare noe av fenomenet vi står ovenfor når det gjelder disse kvinnene og deres smerter, vil man kunne utvikle strategier for forebygging og behandling som har et helt annet utgangspunkt enn i dag. I denne sammenhengen mener jeg det vil være viktig at det medisinske fagmiljøet er med på å rette fokus på overgrep og mishandling mot barn, og jobbe for å bryte ned det tabuet som er rundt temaet i dag. Barns lojalitet til foreldrene og andre omsorgspersoner er svært sterk, også overfor helsepersonell, og det vil være essensielt å jobbe for å senke terskelen for å kunne si ifra når slike grusomheter skjer, men også for at leger i den kliniske samtalen med både barn og voksne skal tørre å ta opp spørsmålet.

### **3.0 Materiale og metode**

#### **3.1 Målet med oppgaven**

Mitt mål med denne oppgaven er å belyse relativt ny forskning som på tross av overbevisende resultater fra ulike studier sjeldent synes å være oppe til debatt, verken i undervisningsøyemed, i politikken eller i media. Årsaken til dette kan være flere. Det kan på mange vis oppleves som et tungt og ubehagelig tema; et problem som er vanskelig og tidskrevende å gjøre noe med. Det er også et tema som røkter ved den grunnleggende medisinske inndelingen mellom soma og psyke (19). Jeg søker gjennom dette arbeidet å øke forståelsen for samspillet mellom psykologi, miljø, nevrovitenskap, immunologi og genetik.

#### **3.2 Oppgavens oppbygning og metode**

Denne oppgaven er et litteraturstudium der første del er en presentasjon av tema, samt en historiedel som jeg anser som et viktig grunnlag for å kunne forstå dagens syn på hva god barneomsorg er. I diskusjonsdelen gir jeg først en fremstilling av forekomst og utbredelse av barnemishandling og omsorgssvikt. Det diskuteres her også problemer i forbindelse med



kulturelle forskjeller når det gjelder definisjoner og registreringer. Deretter gjennomgår og drøfter jeg problemstillingen om *hvordan* traumer i barndom og dårlige oppvekstvilkår påvirker helsen i voksen alder. Avslutningsvis har jeg et avsnitt med en oppsummering og konklusjon hvor jeg kort går inn på økonomiske aspekter ved forebyggende tiltak.

### **3.3 Begrunnelse for valg av oppgave**

I en forelesning om seksuelle overgrep, omsorgssvikt og vold mot barn, ble jeg rystet over foreleserens tall over hvor mange barn som utsettes for dette. Hun presenterte blant annet at 14% av alle gutter, og 19% av alle jenter, opplever en form for seksuelle overgrep. Da jeg tenkte tilbake til mine barne- og ungdomsåer i grunnskolen, slo det meg at det i teorien kunne vært fire barn på mitt trinn som hadde vært utsatt for dette, og kanskje noen av dem til og med hadde en hverdag som også inneholdt mishandling og vold. Og jeg tok meg selv først i å tenke at jeg ikke helt trodde på foreleseren. Det var ingen på min klasse som skilte seg ut. Heller ikke den dag i dag. Skulle det ikke være mer forskjell på en som for eksempel jevnlig ble voldtatt av sin far, og meg som har vokst opp i en trygg og harmonisk familie? Skulle man ikke bli mer preget av slike opplevelser? Deretter ble jeg litt skamfull over min uvitenhet og min uskyldrene oppfatning av hva det vil si å være barn i Norge i dag. Hvorfor visste jeg ikke dette? Hvorfor er ikke dette et tema som debatteres oftere, på lik linje med dårlig omsorg i sykehjem eller hygieneforhold i barnehagene? Når det fra tid til annen kommer en sak av slik karakter i media, som for eksempel saken om Alvdal-barna (20) eller Vågå-saken (21), synes jeg historiene framstår som enestående tilfeller. Er temaet tabubelagt eller er det store omfanget overgrepstilfeller så ubehagelig å ta inn over seg at man heller bare lar det ligge? Jeg bestemte meg for at jeg skulle huske denne statistikken. Og når jeg er ferdigutdannet lege skal jeg huske at det faktisk er en mulighet for at hver femte pasient jeg møter i min praksis har en historie med traumer i barndommen. Dette er et tema som interesserer og engasjerer meg, og teorien om at uheldige erfaringer i barneår også påvirker somatiske helse i voksen alder, virker som et særlig fascinerende felt å utforske.

### **3.4 Datainnsamling og valg av kilder**

Boken ”Hvordan krenkede barn blir syke voksne” av Anna Louise Kirkengen (7), og den amerikanske studien The Adverse Childhood Experiences Study (ACE-studien) (6), danner utgangspunktet for problemstillingen min, og er dermed viktige kilder i mitt arbeid. I tillegg har jeg brukt databaser som Pubmed og medline for mine litteratursøk. En del av søkene jeg

gjorde var spesifikt etter materiale fra forskere som Kirkengens bok refererte til, samt etter publikasjoner som er basert på resultatene fra ACE-studien. Fra 1998 til i dag har studien blitt utdypet i over 60 understudier, alle publisert i tunge medisinske tidsskrifter (8, 22). Ved hjelp av et pico-skjema, gjorde jeg også systematiske databasesøk i Mesh-ordboken. Dette ble gjort i tidsrommet 01.03.13 – 25.05.13. Søkeord som ble brukt, var blant annet adverse childhood experiences, family relations, psychosocial deprivation, child abuse, child sexual abuse, health status disparities og quality of life. Ved å innsnevre søket i forhold til alder, språk og hvilke typer artikler jeg lette etter, fikk jeg opp en liste over abstrakter, og jeg valgte en samling passende artikler ut fra min problemstilling. Jeg har også gjort usystematiske søk i disse databasene etter artikler vedrørende spesifikke temaer som epigenetikk, allostase og telomererosjon. En sentral kilde i denne oppgaven er også boken ”The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease – The Hidden Epidemic” (23), som er en samling oversiktsartikler som oppsummerer, sammenfatter og kommenterer pågående forskning på dette feltet.

### **3.5 Kildekritikk**

I mine søk i databaser har jeg forsøkt å finne systematiske oversiktsartikler, der forfatterne gir oss en oversikt over hele kunnskapsfeltet, ved å bruke en tydelig og systematisk måte å vurdere og oppsummere studier og forskning på området. De fleste artikler jeg har brukt er imidlertid oversiktsartikler der forfatterens forståelse av temaet er fremtredende og har satt sitt preg over vinklingen på artikkelen, og hvor de presenterer et utvalg av artikler som støtter det de undersøker. At forfatterens oppfatninger er fremtredende gjelder selvsagt også bøkene jeg har brukt. Jeg har også presentert en del primærstudier, der en forskergruppe har publisert egne resultater. En del av disse, samt oversiktsartiklene er relativt gamle. Innledningsvis har jeg et avsnitt om historie om forståelsen av barndom, oppvekst og sammenhengen mellom traumatiserende hendelser i barneår og helse. I dette avsnittet er det et ensidig bruk av kilder, det var rett og slett vanskelig å finne god og nyere litteratur på dette området.

## **4.0 Resultater og diskusjon**

### **4.1 Forekomst av vold og mishandling**

I 2002 kom Verdens helseorganisasjon med en statusrapport på vold og dens innvirkning på helse i verden. Rapporten undersøker de ulike typer vold som er tilstede verden over, og hvilken grad av helsebyrden som kan tillegges denne volden (24). WHO definerer vold slik:

”The intentional use of physical force or power, threatened or actual, against oneself, another person, or against a group or country, that either results in or has a high likelihood of resulting in injury, death, psychological harm, maldevelopment or deprivation.”

“The use of psychical force or power” forstås i denne sammenhengen til å inkludere omsorgssvikt og alle typer fysiske, seksuelle og psykiske misbruk, så vel som selvskading og selvmord. Denne definisjonen reflekterer en økende erkjennelse blant forskere og klinikere om nødvendigheten av å inkludere vold som ikke nødvendigvis resulterer i fysisk skade og død, men som uansett tilfører en byrde på individer, familier, samfunn og helsevesen verden over. Dermed inkluderes en god del av det som den amerikanske ACE-studien beregnet som ”uheldige barndomserfaringer” og den kan således være et viktig verktøy for å finne ut av utbredelsen av slike opplevelser verden over. WHO sier imidlertid at dette er vanskelig fordi slike fakta ikke kan måles med såkalte harde endepunkter som f.eks. død. Et viktig poeng i denne sammenhengen er at døden i alle deler av verden bare representerer ”toppen av isberget” når det kommer til mishandling og overgrep, og at det er store mørketall fordi presise nasjonale og internasjonale data mangler. Ikke alle misbruk fører til skader som er alvorlig nok til å trenge medisinsk tilsyn, og selv om skadene skulle være av alvorlig grad, er overvåkningssystem for rapportering enten manglende eller under utvikling i mange land. I dag er de offentlige dataene som finnes hovedsakelig basert på selvrapporing, og det er vanskelig å vite om det stemmer med virkeligheten (25).

Traumer, misbruk og vold i barndommen er et eget kapittel i rapporten. Men for å kunne lage en verdensomspennende statistikk må man først og fremst ha en felles definisjon på barnemishandling. Rundt omkring i verden er forventningene til foreldres adferd kulturelt betinget, og selv om det virker som det er en generell global enighet om at barnemishandling ikke skal tillates, er det store variasjoner på hva som er akseptabel foreldrepraksis. Ved å sammenlikne ulike definisjoner for barnemishandling i 58 land, har WHO drøftet seg fram til en felles/global definisjon:

”Child abuse or maltreatment constitutes all forms of physical and/or emotional ill-treatment, sexual abuse, neglect or negligent treatment or commercial or other exploitation, resulting in actual or potential harm to the child’s health, survival, development or dignity in the context of a relationship of responsibility, trust or power”

Denne definisjonen dekker et bredt spekter av misbruk, og i rapporten undersøker de særlig prevalens, årsak og konsekvenser av fire typer barnemishandling: Fysisk misbruk, seksuelt misbruk, emosjonelt misbruk og omsorgssvikt. Emosjonelt misbruk innebærer svikt av

omsorgspersoner i å sørge for et passende og støttende miljø, og inkluderer adferd som har en uheldig effekt på emosjonell helse og utviklingen av barnet.

WHO deler misbruk i alderen 0-15 år inn i *fatal* og *ikke-fatal*, der fatal betyr med døden til følge. I 2000 var det ifølge WHO 57000 som døde av misbruk, der dobbelt så mange barn mellom 0-4 døde i forhold til de mellom 5-15 år. Når det gjelder ikke-fatalt misbruk er tallene, som nevnt i avsnittet over, vanskelig å forholde seg til. Selv om det finnes et stort antall kilder, inkludert offentlige statistikker, case-rapporter og andre populasjonsbaserte studier, er det altså stor variasjon på hvor epidemiologisk nyttige de er. Data fra offisielle kilder gjenspeiler store skjevheter i forhold til data samlet inn via befolkningsundersøkelser, og dette kan være et uttrykk for forskjell på hva som anses som mishandling og omsorgssvikt i det offentlige og i befolkningen (26).

Disse utfordringene er også tema i ”The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease: The Hidden Epidemic”, hvor det beskrives en stor forskjell i epidemiologiske resultater, spesielt når det gjelder prevalens. Særlige utfordringer ses ved definering av misbruk, mishandling og omsorgssvikt, hvor det for eksempel er forskjell på hvilke typer handlinger som kvalifiseres som dette. Særlig utgjør hva som settes som minimums aldersforskjell mellom offer og gjerningsperson en forskjell i prevalens. Et annet problem er at det ser ut som antall spørsmål og grad av detaljfokus i spørreskjemaene virker inn på prevalensestimaterne, der man ved flere spørsmål om detaljer som f.eks. berøring/oralsex/analsex/samleie får større positiv responsrate enn ved bruk av ett spørsmål f.eks. gjennomført/ikke gjennomført voldtekt.

Generelt beskriver epidemiologiske data at traumer i barndom har svært høy prevalens, både i USA og internasjonalt, og det er naturlig å tenke at helsebyrden av disse traumene er større i utviklingsland, særlig i de landene med pågående konflikter og vold (27). En nasjonal studie fra USA undersøkte prevalensen av traumatiske barndomsopplevelser ved hjelp av intervjuer. I studien inkluderte de i alt 26 ulike kategorier i tråd med nyere traumeforskning, blant annet overgrep, vold, redselsfulle opplevelser, og fant en forbløffende prevalens på 40 % av den generelle befolkningen som rapporterte å ha opplevd minst 1 av hendelsene før fylte 13 år. Enda mer slående var prevalensen av voldserfaring; nesten 20% av menn og over 25% kvinner rapporterte å ha selv vært offer for vold, eller å ha vært vitne til vold, før fylte 13 år. Kjønnforskjeller var til stede, der menn i større grad rapporterer å være vitne til håndgemeng i hjemmet og det å selv bli slått av forelder eller omsorgsperson, mens kvinner i større grad rapporterer å være offer for seksuell vold. Generelt var det liten forskjell på opphav og

utdanningsnivå på både deltakerne i undersøkelsen og deres foreldre, men man fant signifikante etniske forskjeller i forhold til å ha opplevd å blitt banket av foreldrene sine, samt en sammenheng mellom foreldre med lavt utdanningsnivå og omsorgssvikt (28).

#### **4.2 Sammenheng mellom uheldige erfaring i barneår og voksenhelse**

I 1998 ble resultatet av ACE-studien i USA, som ble nevnt i innledningen, publisert. Selv om forskere på denne tiden hadde begynt å erkjenne et forhold mellom barnemishandling og voksenhelse, var sammenhengene som nå ble beskrevet i studien revolusjonerende og de første av sin art. De fleste studier før den tid som tok for seg langtidseffektene av barnemishandling tok som regel for seg én type overgrep, og som regel seksuelt. At forhold som for eksempel rusmisbruk, morsmishandling og kriminell atferd under oppveksten kunne være tilleggsfaktorer, hadde man før ikke tatt i betraktning, og dermed hadde man ikke vurdert muligheten for kumulativ påvirkning av flere kategorier av uheldige barndomserfaringer (ACE). Studien ble utført ved en medisinsk poliklinikk i San Diego, hvor mer enn 45000 voksne gjennomgår standardiserte undersøkelser hvert år. Forskerne designet et spørreskjema som ble sendt ut til pasienter som deltok i et vektnedgangsprogram på klinikken. Spørreskjemaet inneholdt 17 spørsmål fordelt på 7 kategorier som omhandlet barnemishandling; psykiske-, fysiske- og seksuelle overgrep, og dysfunksjonalitet i hjemmet; rusmisbruk, psykiske lidelser, konemishandling og kriminalitet. Målingene ble gjort ved å summere antall kategorier pasientene hadde opplevd i barndommen. 8056 pasienter ble inkludert i studiepopulasjonen. Av disse var gjennomsnittsalder 56,1 år, 52,1 % var kvinner 79,4 % var hvite, og 43 % hadde fullført høyere utdanning. Kun 6 % hadde ikke fullført grunnskole. Sammenliknet med gruppen som ble ekskludert var sammensetningen svært lik. Prevalensen av ACE varierte fra 3,4 % til 26,6 %. Mer enn halvparten hadde opplevd én eller flere av kategoriene, mens 6,2 % rapporterte at de hadde opplevd fire eller flere eksponeringer. Forholdet mellom de ulike typer eksponering ble også undersøkt. For personer som rapporterte en enkeltstående kategori av eksponering, var sannsynligheten for også å ha blitt eksponert for en hvilken som helst annen kategori over 60 %, og for to eller flere tilleggseksponeringer over 40 %. Når svarene ble målt opp mot resultatene fra den årlige standardiserte helsesjekken på senteret, så de at både prevalens og risiko for de ledende årsakene til morbiditet og mortalitet i USA på den tiden; røyking, fedme, fysisk inaktivitet, nedstemthet og suicidforsøk, økte i tråd med antall ACE. På lik linje økte prevalensen og risiko for alkoholisme, bruk av ulovlige stoffer, mer enn 50 sexpartnere og en historie med

seksuelt overførbare sykdommer. Et slikt dose-responsforhold fant de også mellom antall ACE og følgende sykdommer: Ischemisk hjertesykdom, kreft, kronisk bronkitt/emfysem, historie med hepatitt/gulsott, skjelettfrakturer og dårlig selvrapportert helse. Funnene impliserer altså at innflytelsen av traumer i barndommen og voksenalder er sterk og kumulativ (6).

Det har i ettertid utviklet seg en økende interesse på dette feltet (28), og temaet har dermed blitt gjenstand for mange studier som belegger at krenkelser i barndom og et vondt og vanskelig voksenliv henger sammen (8). En Amerikansk studie av randomisert utvalgte kvinner mellom 18 og 65 år undersøkte forholdet mellom mishandling og omsorgssvikt i barndom og svekket somatisk helse som voksen, sammenliknet med kvinner som ikke hadde slike uheldige barndomserfaringer. På lik linje med ACE-studien, fant forskningsgruppen en signifikant økt risiko for dårligere generell helse, større fysisk og emosjonell funksjonsnedsettelse, økt antall plagsomme symptomer, samt økt sannsynlighet for risikoatferd. Kvinner som hadde opplevd flere typer mishandling viste størst helsesvekkelse for både selvrapporterte symptomer og diagnoser satt av lege (29). En Dansk kohorte-studie undersøkte langtidskonsekvensene av det å være barn med foreldre med alkoholmisbruk. Forskningen baserte seg på data fra nesten 85,000 barn som var født i 1966, og resultatene viste at foreldrenes alkoholmisbruk gav økt risiko for en oppvekst med vold, høy forekomst av separasjon i familien og at barnet ofte ble plassert i fosterhjem. Langtidskonsekvensene for barn av foreldre med alkoholmisbruk viste seg å være økt mortalitet, selvdestruerende atferd som f.eks. suicidforsøk eller rusavhengighet. Sykehusinnleggelser grunnet offer for overgrep og økt risiko for å være arbeidsledig var også ofte sett. Barn av alkoholikere hadde altså en større risiko for et vanskelig voksenliv og tidlig død (30). Listen over studier som påviser slike sammenhenger er lang. Blant annet er det gjort studier som viser sammenheng mellom seksuelle overgrep i barndommen og utvikling av bulimia nervosa hos kvinner (31), en økt sannsynlighet for selvmordsforsøk hos mennesker som har vært offer for uheldige barndomsopplevelser (32), og psykologiske traumer i barndom som predisposisjon for refraktære korsryggssmerter (33).

### **4.3 Årsakssammenheng**

Det store spørsmålet er hvordan man skal forstå denne forbindelsen. Hvilke mekanismer gjør at en med dårlige oppvekstvilkår har større risiko for sykdom som voksen? På hvilken måte disponerer negative erfaringer for sykdom?

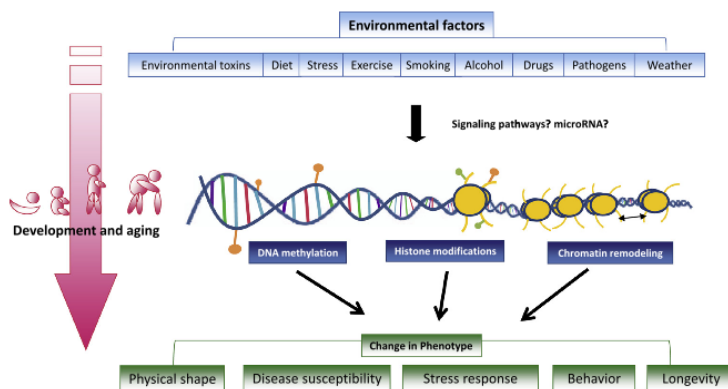
Forskerne bak ACE studien legger i artikkelen stor vekt på de neuroregulatoriske effektene av risikoatferd, som røyking, alkohol- eller stoffmisbruk, overspising eller seksualisert atferd. Denne atferden kan være bevisst eller ubevisst, men brukes uansett fordi den har farmakologiske eller fysiske fordeler som gjør den til egnet mestringsmiddel i forbindelse med misbruk, vold og andre dysfunksjonaliteter i familie og hjem. For eksempel kan høye nivåer av eksponering til ACE forenes med angst og depresjon. Nikotin er kjent for sine positive psykoaffektive virkning i forhold til affektregulering, og dermed kan personer eksponert for uheldige barndomsopplevelser dra nytte av å bruke stoffer som nikotin for å regulere humøret. Og nettopp disse effektene kan gi forklaringer på sammenhengen mellom traumer i barndom og risikoatferd og sykdom hos voksne. Fra brukerens perspektiv representerer røyking en effektiv umiddelbar løsning som fører til kronisk bruk. Ti år senere, når denne løsningen manifesterer seg som emfysem, kardiovaskulær sykdom eller malignitet, vil tid og tendensen til å ignorere fysiologiske problemer i styring av en organisk sykdom, gjøre det usannsynlig å få noen full forståelse av den egentlige årsaken til sykdom (4).

Nyere forskning har i stor grad gått bort i fra denne ”risikofaktor”-tenkningen som står sterkt i den tradisjonelle epidemiologiske forskningen (8), og baserer seg nå i stor grad på et flerfaglig samarbeid mellom psykologi, immunologi, endokrinologi og nevrovitenskap. I de siste to tiår har studier som tar for seg samspillet mellom disse fire biologiske systemene kommet fram til at såkalte psykososiale fenomener, som for eksempel kronisk stress, påvirker prosesser som disse systemene regulerer, og forskerne tegner dermed et bilde av den menneskelige biologien som erfarings og tolkningsbasert (17). Dette flerfaglige samarbeidet kalles translasjonsforskning, og fyller stadig flere tidsskrifter (34). For å få en forståelse av på *hvilken måte* opplevelser, og fortolkning av disse, spiller inn på biologien er begrepene epigenetikk, allostase og allostatisk overbelastning viktig å forstå.

#### **4.3.1 Epigenetikk**

Gener anses stadig sjeldnere som forutbestemmende templatere, men heller som dynamiske aktører i en organismes liv som responderer både på ytre og indre stimuli, og ordet ”epigenetikk” nevnes stadig oftere i medisinen (17). Epigenetikk defineres som modifikasjoner av DNA eller av DNA-assosierte proteiner, som endrer det genetiske uttrykket gjennom celledelingene, men som ikke endrer selve DNA-sekvensen. De epigenetiske uttrykkene varierer i de ulike celletypene, er med på å gjøre dem vevsspesifikke, og de kan endre seg i løpet av livet. Dette skjer ved at de epigenetiske mekanismene ”husker” endringer

som cellene gjør når de tilpasser seg et skiftende indre og ytre miljø, og de gjør da en nødvendig programmering av genaktiviteten. DNA-sekvensen forblir i hovedsak den samme. Således kan dette fagfeltet bidra til å forklare forholdet mellom en persons genetiske bakgrunn, miljø, aldring og sykdom. Eksempler på epigenetiske endringer av genuttrykket er DNA metylering, histon modifikasjon og kromatin remodellering. Det best forståtte eksempelet på epigenetisk modifikasjon, er DNA-metyleringen, der en metyl-gruppe festes kovalent til nukleotidet cytosin. Denne endringen antar man kan ses i sammenheng med såkalte ”stilnede gener” (35). Epigenetisk programmering kan begynne allerede mens fosteret utvikler seg i livmoren, der miljømessige eksponeringer hos mor under svangerskapet kan påvirke fosteret fenotype, noe som fører forskere til å tro at vår bestemors miljø kan påvirke vår egen gentranskripsjon gjennom epigenetiske mekanismer. Epigenetiske signaturer tenderer til å endre seg naturlig når vi blir eldre. Generelt er det en reduksjon i DNA metyleringen, men det skjer også en paradoksal hypermetylering av visse genpromotorer. Det viser seg at det er nettopp disse metyleringsmønstrene som også oppstår i kreftutvikling, hvor tumorsuppressorgener er undertrykt etter hypermetylering av promoteren deres. Miljømessige eksponeringer kan altså gjennom endring av genuttrykk bidra til alderrelaterte sykdommer, som for eksempel kreft, men epigenetisk programmering kan også tidligere i livet føre til mange nedstrømseffekter som endringer i sykdomsrisiko, stressrespons og metabolisme (2).



Figur 1. Epigenetiske mekanismer gir oss koblingen mellom miljøfaktorer og endringer i fenotype gjennom livet (2)

#### 4.3.2 Allostase

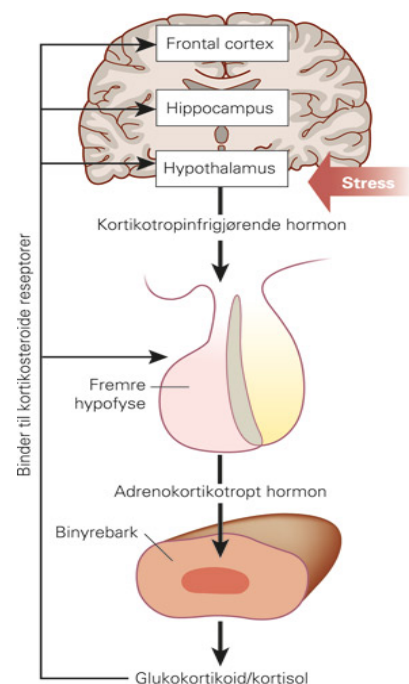
Livet er mulig på grunn av den relative stabiliteten av viktige fysiologiske variabler som f.eks. kroppstemperatur, energibalanse og blodets sammensetning (homeostase).

Det er smale variasjoner som er forenelig med liv. Fordi menneskenes kropp er åpne biologiske systemer som konstant interagerer med miljøet, trues stabiliteten av disse



variablene med stadig forandrende miljømessige forhold. Allostase hviler på evnen som kroppens fysiologiske systemer har til å opprettholde stabilitet, eller homeostase, gjennom endring. Dette gjøres ved å aktivere spesialiserte adaptive responser. Tre høyst integrerte systemer, nemlig nervesystemet, det endokrine systemet og immunsystemet har denne evnen, og kan dermed mediere allostatiske prosesser. Stimulering av et allostatisk system vil vanligvis trigge respons i alle allostatiske system. For eksempel vil en patogen infeksjon være et stimuli for aktivering av immunsystemet, som da forhindrer spredning og fremmer vevsreparasjon. Infeksjonen kan også trigge metabolske responser, for eksempel induksjon av insulinresistens og dermed økt blodsukker, for å innfri energikravet fra den aktiverte immunresponsen. Videre kan atferdsmessige responser som det vi referere til som sykdomsatferd (hypersomni , energiløshet og redusert sosial interaksjon) trigges for å forebygge sykdomsdispergering og for å konservere energi (36)

En nøkkelmekanisme i tilpasningen til et skiftende miljø er responsen på stress, og denne uttrykker en nær integrering av de allostatiske systemer (37). Stress kan defineres som en reell, eller en tolket, trussel mot den fysiologiske eller psykologiske integritet til et individ som resulterer i fysiologiske og/eller atferdsmessige responser. Den grunnleggende kjernen av responsen på stress er kjent som ”fight-or-flight” respons og aktivering av hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen (HPA-aksen). Denne starter ved at stressfaktorer blir oppdaget gjennom et neurobiologisk nettverk som inkluderer thalamus, sensorisk korteks og amygdala, hvorpå amygdala i respons på dette stimulerer de paraventriculære kjernene i hypothalamus og induserer den neuroendokrine responsen på stress. Amygdalas aktivering er moderert av to inhibitoriske påvirkninger: hippocampus utøver inhibitorisk kontroll over amygdalaaktivitetet basert på læreprosesser og tidlige erfaringer, og prefrontale korteks utøver inhibitorisk kontroll over amygdalaaktiviteten basert på utøvende funksjoner, som bl.a. oppmerksomhet og metakognisjon (36). Etter stimulering fra amygdala skjer det videre en kaskade av hormonelle reaksjoner som ser ut til å begynne med en hurtig frigjøring av oxytosin, vasopressin, kortikotropin-frigjørende faktor (CRF), og muligens andre hormoner



**Figur 2. Skjematisk fremstilling av hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen, nøkkelsystemet i hjernens stressrespons (1)**

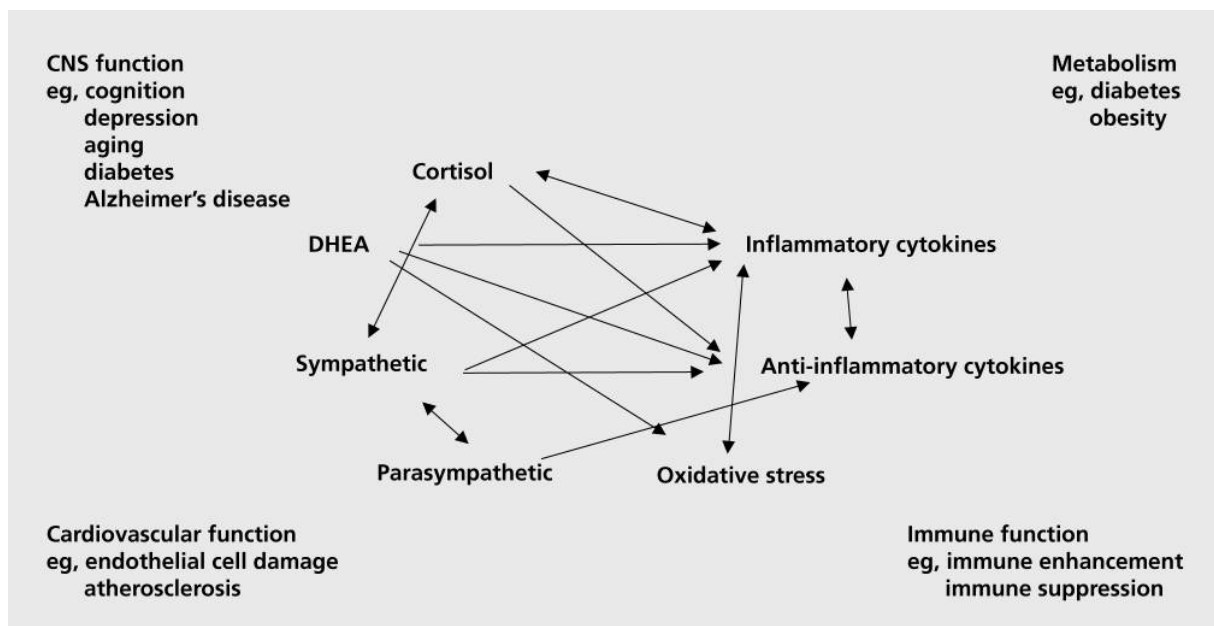
produsert i den paraventrikulære kjernen av hypothalamus. Dette stimulerer frigjøringen av adrenokortikotrop hormon (ACTH) fra den fremre hypofyse, som i sin tur stimulerer syntesen og utskillelsen av glukokortikoider, spesielt kortisol som har effekter i forhold til blodsukkerregulering, immunosuppresjon, og i tillegg økning av blodtrykket. I hjernen har glukokortikoidhormoner effekter som er involvert i programmering av svar på fremtidens utfordringer. Samtidig nevralt aktivering av binyremargen utløser frigjøring av katekolaminene noradrenalin og adrenalin, som setter i gang den sympatiske responsen. (38). Systemet er fleksibelt på grunn av tilbakekoblingsløyper som sørger for at kroppen returnerer til homeostase når stresset forsvinner (1).

Konseptet om allostase inkluderer altså også evnen til å forutse stressfaktorer i motsetning til utelukkende å respondere på dem. Stressreaksjonene er dermed avgjørende for overlevelse. Men stress kan i tillegg være fordelsmessig på den måten at det kan føre til vekst, mestring og økt kompetanse. Forutsetningen for dette er at det kommer i tolererende lengde og mengde. Når stressreaksjonene er av alvorlig grad, over lang tid, vedvarende og overveldende, kan de være skadelige eller svekke psykologiske eller fysiologiske mestringsevner (39). Dette bringer oss over på begrepet allostatisk overbelastning.

### **4.3.3 Allostatisk overbelastning**

Allostatisk belastning, og dens mer alvorlige form, allostatisk overbelastning skjer ved kronisk eller repeterende eksponering for stressfaktorer, og dermed forlenget aktivering av det allostatiske systemet (36). Etter hvert vil dette føre til utmattelse av kroppens fleksibilitet og tilpasningsevne, med påfølgende skadelige fysiologiske konsekvenser. Påkjenninger som vi i vår kultur karakteriserer som fysiske (f.eks. under-, over-, feilernæring, forurensing søvnmangel, infeksjoner, støy) viser seg å konvergere på samme fysiologiske "nivå" som belastninger vi omtaler som psykiske (for eksempel et liv preget av trusler, neglekt, krenkelser eller overveldende omsorgsbyrder). Begge former for påvirkning kan lede til bl.a. autonom dysfunksjon, endringer i immunforsvaret, kronisk lavgradig inflammasjon, endokrine forstyrrelser og raskere cellealdring (17). For eksempel vil den kroniske eksponeringen til psykososiale stressfaktorer kunne lede til strukturelle, kjemiske og funksjonelle abnormaliteter i stressensitive regioner i nervesystemet. Blant annet kan det i den prefrontale cortex over tid skje en forkortning av dendrittene, noe som gir atferdsmessige manifestasjoner, som svekket konsentrasjon, forstyrrelser i følelsesreguleringen, samt påvirke hva som føles som stressende slik at normale responser på frykt kan utebli. I det endokrine

systemet, kan kronisk eksponering til psykososiale stressfaktorer assosieres med økt nivå av kortikotropin-frigjørende faktor (CRF), noe som er sammenfallende med kronisk aktivering av HPA-aksen og dermed økt daglig produksjon av kortisol (36). Kortikosteroider har immunsuppressive effekter, og kronisk økt kortisolnivå er forbundet med hemming av normal/hensiktsmessig betennelsesreaksjon under den immune utfordringen og dermed økt sårbarhet for sykdomsutvikling. En alternativ immunologisk konsekvens av de kronisk høye glukokortikoidnivåene er utvikling av glukokortikoidresistens, noe som er vist i in-vivoforsøk ved sviktende kortisolrespons på deksametason-supresjonstester (40). Dermed vil kronisk eksponering for psykososiale stressfaktorer føre til en økt sårbarhet for immunologiske sykdommer preget av betennelser (37). Økningen i betennelsesnivåer kan også skyldes både gjentatt stimulering av det sympatiske nervesystemet og progressiv svekkelse i glukokortikoid signalering. Videre kan forhøyede betennelsesnivåer være årsaken HPA-aksens hyperaktivitet, og man får følgelig en spiral med kumulativ økning av kortisol. Hyperaktivitet i HPA-aksen skjer også på grunn av en feed-forwardmekanisme med stimulering fra amygdala til den paraventrikulære kjernen i hypothalamus. (36).



Figur 3. Ikke lineært nettverk av allostatisk mediatorer som er involvert i stressresponsen. Piler indikerer et viktig poeng om at hvert av systemene regulerer de andre, ofte på en gjensidig måte og noen ganger indirekte (41).

Effektene som kronisk belastning og stress har på den fysiologiske fleksibiliteten kan måles, og dermed også allostatisk belastning. De fysiologiske parametrene som inngår i en slik evaluering er forskjellig i ulike studier, men generelt er de delt inn i primære mediatorer, slik som glukose og kortisol, og sekundære utfall slik som blodtrykk, som reflekterer de

kumulative effektene av de primære mediatorene. Tertiære utfall er de faktiske sykdommene, som f.eks. hjerte-karsykdommer, overvekt, diabetes og aterosklerose, og assosieres med økt mortalitet i voksenlivet (39).

#### **4.3.4 Biologiske endringer hos barn**

Vi ser at kronisk eller repeterende stressfaktorer kan, ved biologiske endringer, føre til sykdom. Et viktig spørsmål i denne sammenhengen er hva som skjer dersom individet som opplever disse belastningene er under utvikling – altså som barn. Nervesystemet, det endokrine system og immunsystemet er ikke fullstendig modnet ved fødselen, og viser store forandringer gjennom barndommen. Uheldige erfaringer kan gjennom såkalt biologisk innstøpning, indusere signifikante biologiske endringer, modifisere modningen og svekke de allostatiske systemenes reaksjonsevne allerede tidlig i barneårene (36). Dette skal jeg forklare nærmere ved å ta for meg hvert av disse tett samarbeidende systemene hvor endring i et av systemene påvirker de andre.

#### **Endringer i hjernen**

Selv om hjernens totale størrelse ved seksårsalderen er på 90 % av den voksne hjernen fortsetter den hvite og den grå substansen å gjennomgå dynamiske forandringer de to første tiår av livet. Data fra longitudinale studier viser at grå substans gjennom disse årene har et mønster som en omvendt U- kurve. Dette mønsteret tenker man er et resultat av synaptisk beskjæring; dvs. eliminering av ustimulerte nevralt strukturer. Disse utviklingsmessige forandringene korrelerer med atferdsmessige milepæler. Generelt vil de mest grunnleggende strukturene i hjernen som sørger for primære funksjoner, som for eksempel motoriske og sensoriske systemer, utvikle seg først, mens de mer avanserte delene, primært assosiasjonsområder som integrerer de primære funksjonene, blir utviklet noe senere. Prefrontale cortex modner aller sist. Det er da den kognitive modningen skjer, og er karakterisert av evnen til å filtrere og undertrykke irrelevant informasjon, tanker og handlinger i favør av relevante opplysninger (altså kognitiv kontroll) (42). Prefrontale cortex har også en sentral rolle i forhold til selvobservasjon og derav sosial fungering (43). I kontrast med at grå substans minker, øker hvit substans i et jevnt over lineært mønster, og tiltar gjennom utviklingen til ung voksen alder. Det er økning i myelinisering som ligger til grunn for denne utviklingen, og man tenker at dette er for å øke hastigheten av signalene mellom nevroner, og dermed forbedre kontakten mellom de forskjellige hjerneområder. Altså ligger både regressive og progressive prosesser til grunn i hjernemodning og kognitiv utvikling (42).

De siste årene har hjerneforskning gitt oss ny kunnskap om hvordan uheldige erfaringer virker inn på nervesystemet (43). Avanserte bildeteknikker gir raskere framskritt i kunnskap om hvordan den menneskelige hjernen forandrer seg (44), og noe av det mest oppsiktsvekkende ved denne forskningen er, i motsetning til hva man har trodd tidligere, at hjernen vår er plastisk. Plastisk vil si at den endrer seg alt etter hvilke typer erfaringer vi gir den (43). Følgelig er hjernen sårbar og tilpasningsdyktig. Den tolker og tilpasser atferd, og regulerer nevroendokrine, autonome og immunologiske reaksjoner på uønskede hendelser (44). Nylige studier foreslår at kliniske symptomer hos voksne kan stamme fra, i alle fall delvis, uheldig påvirkning på hjerneutviklingen. Hvordan dette utarter seg og alvorligheten av effektene vil trolig være avhengig av flere faktorer, som f.eks. hyppighet og grad av stress, genetisk predisposisjon og kjønn. Men det ser også ut som tidspunktet for overgrepet har noe å si (43). Hjernen virker å være mer plastisk dess yngre den er, og dette betyr i praksis at jo yngre personen er, desto større innvirkning har erfaringene. Tidlig start er altså assosiert med større morfologisk endring (43, 45).

Det er spesielt tre viktige områder i hjernen som er særlig kjent for å være følsom for stress; prefrontale cortex, amygdala og hippocampus (36). Amygdala tar imot sansemessig informasjon fra den ytre verden, og sender disse til bl.a hippocampus og videre til hypothalamus hvorpå signalene går inn i HPA-aksen, og resulterer vanligvis i en økt autonom aktivering av individet. Signalene går imidlertid raskere til amygdala enn til prefrontale cortex, og dermed skjer denne aktiveringen før en har fått vurdert den antatte faren med fornuften. Hippocampus kan bremse amygdala fordi dette området hjelper med å differensiere mellom hva som er farlig og ikke farlig. Hippocampus er også sentral i forhold til å overføre informasjon om ulike hendelser til eksplisitt hukommelse og den organiserer tid for oss; det vil si hjelper oss til å huske i hvilken rekkefølge ting har skjedd. Området er derfor viktig i forhold til integrering av minner og autobiografisk hukommelse.

Forskere har nå teorier om at de ulike hjerneregionene under utviklingen har sine egne sensitive perioder, der uheldige erfaringer som misbruk og omsorgssvikt har større påvirkning enn andre. Når eksponering for uheldige barndomserfaringer oppstår i en slik sensitiv periode, kan effekten bli permanent innlemmet i regulatoriske fysiologiske prosesser, blant annet kan morfologien endres, og påfølgende voksensykdom kan ses på som det latente utfallet (44). En del forskning viser at hippocampus er mindre hos traumatiserte personer enn gjennomsnittet i befolkningen (43). For eksempel tok man i en studie fra 2008, volumetrisk MR-røntgen av en gruppe kvinner som hadde selvrapporterte historier med seksuelle overgrep ved ulike aldre.

Ved å sammenlikne denne gruppens størrelse på amygdala, hippocampus, prefrontale cortex samt corpus callosum, med en kontrollgruppe med samme sosiodemografiske bakgrunn, kunne forskerne analysere effekten av slike erfaringer i forhold til sensitive perioder. Forskerne så for eksempel at hippocampusvolum først og fremst var relatert til rapportering om misbruk i alderen 3 til 5 år, samt mellom 11 og 13 år. I kontrast til dette var corpus callosumområdet assosiert med misbruk rapportert til alderen mellom 9-10 år, og frontal cortex med misbruk som pågikk i de tidlige tenårene. De fant ikke forskjell i størrelse på amygdala i de to gruppene (45).

Hippocampus har altså en tidlig sensitiv periode, og dette er sammenfallende med andre morfometriske mål som viser at hippocampus har oppnådd ca. 85 % av det voksne volumet allerede innen 4 års alder, noe som tilsier at den modner veldig raskt og er funksjonell allerede tidlig i barndom (43). I prekliniske observasjoner med eksponering av den umodne hippocampus for kortikotropinfrigjørende hormon, så man en forsinket og progressiv effekt på celleoverlevelse og dendrittisk forgreining, og man tenker seg at årsaken til en mindre hippocampus blant annet har med høy og langvarig produksjon av kortisol å gjøre. En svekket hippocampus kan føre til at barnet får større vansker med å bremse amygdalareaksjoner, at evnen til å overføre nye minner til eksplisitt hukommelse blir redusert og kan også føre til at traumatiske minner blir mer fragmenterte (46). I kontrast med hippocampus sin tidlige sensitive periode vil den funksjonelle ontogenesen av den prefrontale cortex, ikke komme før puberteten. Volummessig vil prefrontale cortex vokse med samme sakte hastighet til rundt 8 års alder, og får da en rask vekstspurt mellom alderen 8-14 år (45), og deretter forstette å modne lenge etter puberteten (44). Den manglende effekten av eksponering for seksuelt misbruk i tidlig barndom, på volum av prefrontale cortex er sammenfallende med funn hos gnagere som ble påført isolasjonsstress tidlig i livet, og som da viste sårbarhet i hippocampusområdet og ikke i prefrontale cortex (47). En rekke andre strukturelle funn i hjernen er påvist hos traumatiserte personer. Corpus callosum er "broen" som binder sammen høyre og venstre hjernehalvdel (43). Observasjonen at corpus callosum var sårbar for effekter av seksuelt misbruk mellom 9-10 år er sammenfallende med tidligere studier av hjernemodning. Dette kan ha konsekvenser ved dårligere fungering mellom høyre og venstre hjernehalvdel og dermed et dårligere funksjonsnivå. Mangel på merkbare sensitive perioder for amygdala er sammenfallende med flere andre studier som ikke har funnet effekt på volumet på denne hjerneregionen ved misbruk. Amygdala er ved full voksenstørrelse hos kvinner ved

fireårsalderen, og en mulig forklaring er at dette området har en tidligere sensitiv periode enn det som er mulig å oppdage (45).

Det kan imidlertid se ut som det er sprikende funn i ulike studier vedrørende abnormaliteter på disse stress-sensitive områdene. En metaanalyse fra 2008, fant på lik linje med studien over, ikke bevis på volumetriske forandringer i amygdala hos barn som har mishandlingsrelatert posttraumatisk stress syndrom (PTSD), sammenliknet med kontroller. Men denne studien fant heller ikke volumetriske endringer i hippocampus hos disse barna. Derimot viste data fra voksenstudier en minkning av hippocampusvolumet, som kunne assosieres med PTSD etter mishandling i barndom. Metaanalysen konkluderer med at det kan ses en nedgang i hippocampusvolum på grunn av barnemishandling, men at denne ikke blir tydelig før i voksen alder (48). Dette kommer jeg tilbake til senere.

### **Endokrinologiske endringer**

HPA-aksen er ikke fullt moden ved fødselen, og gjennom barndommen forekommer det manifeste utviklingsforandringer, både i basal HPA-aktivitet og kortisolreaktivitet. I denne perioden, spiller erfaring en viktig rolle i å forme de basale rytmene, samt reaktiviteten av HPA-systemet. Friske nyfødte menneskebarn viser solid økning i kortisol og ACTH i respons på aversjonsrelatert stimulering, slik som for eksempel legeundersøkelser eller vaksiner. Over det første året i livet, selv om de nyfødte fortsetter å vise atferdsmessige plager i møtet med disse stressfaktorene, er det en markant nedgang i responsen på HPA-aksen. Ved utgangen av det første året, kan man ikke lenger observere økning i kortisol i møte med slike stressfaktorer. Denne nedgangen i responsen fra HPA-systemet, synes å vare gjennom småbarns- og førskolealder. Generelt vil småbarn og førskolebarn ikke ha elevring HPA-aktivitet ved mildt truende situasjoner. Dette mønsteret av hyporespondering kan være funksjonelt ekvivalent til en periode hos rotter som har blitt kalt den ”stresshyposensitive perioden”, og i sammenheng med dette fremstiller forskere en hypotese om at denne perioden beskytter hjernen fra potensielt skadelig påvirkning av eleverte adrenokortikale hormoner. Hos både rotter og mennesker, medierer foreldrenes omsorg denne perioden, og ansvarlig foreldreomsorg er dermed en viktig faktor for bufring HPA-systemet (49). Flere studier viser at barn med trygg tilknytning ikke skiller ut store mengder kortisol under stress, mens dette derimot skjer hos utrygt tilknyttede barn (43).

I en studie som undersøkte kortisolnivået hos barn som gikk i fulltidsbarnehage, viste at disse barna hadde en økning av kortisolnivå utover dagen, og særlig de yngste barna hadde en

ekstra økning på ettermiddagen. Kortisol ble også målt når barna tilbrakte dagen hjemme hos foreldrene, og i motsetning til de første målingene fulgte kortisol den normale biologiske rytmen med nedgang fra morgen til kveld (50). En annen studie undersøkte mønstre av kortisolproduksjon hos barn i barnehager i forhold til karakteristikker som gruppestørrelse, voksen:barn-ratio, samt kvaliteten av oppmerksomhet og stimulering fra barnehagepersonellet. Resultatene viste en signifikant korrelasjon mellom kortisolnivå og kvantitet og kvalitet av oppmerksomhet og stimulering (51). Dermed ser det ut som den utviklende HPA-aksen er under streng sosial regulering i spedbarnstiden og tidlig barndom, og er sårbar for forstyrrelser i fravær av omsorg.

Det er mange studier som har undersøkt effekten av mishandling på HPA-aktiviteten hos barn, og en stor del av denne forskningen har fokusert på undersøkelse av basalnivåene, samt i noe mindre grad på stress-reaktivitet (49). Funnene er imidlertid svært inkonsistente, og vi kan fastslå at HPA-aksen hos mishandlede barn er kompleks. En del studier, blant annet de nevnt ovenfor, indikerer at mishandlede barn har en tendens til å ha forhøyet basalt kortisolnivå, som tyder på kronisk aktivering av HPA-aksen. I tillegg angis det at barn ofte har en avstumpet neuroendokrin respons på laboratorieoppgaver som fremkaller psykososialt stress (36). Noen studier har funnet lavere kortisolnivå hos disse barna, mens andre ikke har funnet endring i det hele tatt (49). For eksempel undersøkte en studie fra USA kortisolnivået hos barn som hadde blitt plassert i fosterhjem, basert på den slutningen at fosterbarn har større sannsynlighet for å bli utsatt for en rekke ACE over tid, inkludert omsorgssvikt, misbruk og flere brudd med omsorgspersoner. Sammenliknet med barn som bodde hjemme hos sine foreldre, viste analysene at fosterhjemsbarna hadde mye større sannsynlighet for å ha en flatere diurnalrytme når de ankom fosterhjemmet, samt ha lave morgenkortisolnivå. I tillegg var spesifikke erfaringer, som for eksempel omsorgssvikt eller seksuelt misbruk, signifikant assosiert med lav morgenkortisolnivå hos fosterbarna. I kontrast til dette fant imidlertid studien også en sammenheng med høyt morgenkortisolnivå og opplevd alvorlig emosjonell mishandling. Disse resultatene foreslår at spesifikke ACE har ulike effekter på HPA-systemet (52). Forskningen på kortisol kan virke noe forvirrende i og med at en både finner forhøyet og senket kortisolnivå hos traumatiserte barn. Generelt ser det ut som den vanlige responsen på trussel er et forhøyet nivå av kortisol, som over tid kan føre til celledød i viktige deler av hjernen som kan ha omfattende konsekvenser for barnet (43), særlig de barna som har en internaliserende forstyrrelse som en depressiv eller angstpreget sykdom i tillegg (49).



Forskere fokuserer nå i større grad på aktuelle gener som kan hjelpe til med å forklare den observerte heterogeniteten i atferdsmessige utfall av mishandling, og det synes som glukokortikoidreseptorene er en viktig innfallsvinkel til denne forskningen. Mennesket har to forskjellige, men funksjonelt relaterte intracellulære reseptorer for glukokortikoider.

Mineralkortikoidreseptorer som har høy affinitet for kortisol, og glukokortikoidreseptoren som har lav affinitet for kortisol. På bakgrunn av disse affinitetsforskjellene, tror man at mineralkortikoidreseptoren spiller hovedrollen i mediering av glukokortikoidenes effekter under basale forhold; når hormonnivåene er lave. Når kortisonivåene øker, enten i respons på stress eller som en funksjon av den biologiske rytmen (morgenpeaket), mettes mineralkortikoidreseptoren, og glukokortikoidreseptoren tar over (40).

Glukokortikoidreseptoren medierer altså de fleste stresseffektene av kortisol. Hvis basale nivå av kortisol er kronisk høye, slik som man har sett hos mishandlede barn, vil glukokortikoidreseptoren også være kronisk okkupert, noe som vil resultere i unormal immunreaksjon, redusert synaptisk aktivitet og andre skadelige effekter på hjernen (49). Det synes å være en økende interesse for hvordan endringer av denne reseptoren er med på å påvirke kroppens biologiske endringer. Forskning har blant annet demonstrert at svekkelse av hippocampusneurogenesen er et resultat av reseptoraktivering, men mekanismene for hvordan dette skjer har ikke vært fullstendig forstått. En studie fra januar 2013 identifiserer målgenet for glukokortikoidreseptoren SGK1 (serum- and glukocorticoid induceble kinase 1), som en mekanisme for mediering av denne svekkelsen, og ved å inhibere SGK1 motvirkes kortisol-indusert reduksjon på neurogenesen (53).

Andre hjerneregioner som kommuniserer med hypothalamus og påvirker aktiveringen av stressresponsen som f.eks amygdala og frontale cortex, kan også affekteres. I tillegg ser det ut til at de kroniske forhøyede kortisolnivåene på denne måten disse områdene tolker miljømessige trusler, når hjernen er under modning. I denne sammenhengen kan det tenkes at disse barna vil bli mer sårbare for stress i fremtiden, ved å utvikle en lavere terskel for å oppfatte stress, med påfølgende overdreven stressrespons (49).

### **Endringer i immunsystemet**

På lik linje med det endokrine systemet, gjennomgår også immunforsvaret en dramatisk forandring ved fødselen; fra en beskyttende intrauterin tilværelse til et krevende og radikalt forandret miljø i verden utenfor. Denne akutte forandringen er så fulgt av en gradvis, aldersrelatert modning av immunresponser. Uterus har en sentral rolle i å beskytte fosteret

mot infeksjoner ved at morens antistoffer overflyttes gjennom placenta (54, 55). Denne passive immuniteten er med på å beskytte mot infeksjoner også etter fødselen, og barnet får i tillegg et sterkere immunforsvar gjennom overføring av morens antistoffer gjennom brystmelk. Den neonatale immuniteten modifiseres signifikant av amming, og man tror at den generelle immunomodulerende effekten av brystmelk skjer ved fremkalling av subkliniske infeksjoner, som gradvis stimulerer immunobiologisk minne for patogener, mens de samtidig reduserer inflammasjon. Brystmelk inneholder diverse immunologiske faktorer, blant annet antimikrobiologiske proteiner og peptider, laktoferriner og lysozymer (54).

I tillegg til denne passive immuniteten, avhenger den nyfødtes tilpasning til infeksjoner, av aktiviteten til det medfødte immunsystem. Den medfødte immuniteten er mediert av reseptorer som blir kodet i fosterlivet, noe som betyr at spesifisiteten av hver reseptor er genetisk bestemt. En fordel av disse medfødte immunoreseptorene er at de har utviklet seg gjennom naturlig seleksjon til å ha definerte spesifikasjoner for infeksjose mikroorganismer. Problemet er imidlertid at hver organisme har et begrenset antall gener som det kan kode i genomet, og reseptorene kan dermed bare gjenkjenne et begrenset antall av antigener. Strategien til det medfødte immunsystemet er derfor ikke å gjenkjenne hvert mulige antigen, men heller å fokusere på noen få, høyt bevarte, strukturer som er tilstede i store grupper mikroorganismer. På denne måten kan de bli aktivert øyeblikkelig etter en infeksjon og får raskt kontroll på de infeksjose patogenene (selv om de ikke tidligere har vært i kontakt med dem), og holder infeksjonen i sjakk til det adaptive immunforsvaret kan begynne å jobbe. Nyfødte har altså et begrenset antall reseptorer (56). Etter fødsel og under tidlig utvikling, vil det skje en mikrobiologisk kolonisering i den neonatale huden, gastrointestinaltraktus og i lungene. Gjennom kontakt mellom B- og T-celler og mikroorganismene i disse områdene, kan den nyfødte erverve et variert repertoar av reseptorer, og følgelig finjustere immunresponsen. Dette er det adaptive immunforsvaret (36, 54).

Nylige psykobiologiske studier har redegjort for innledende bevis på at det kan skje endringer i det medfødte immunsystem hos barn som utsettes for uheldige psykososiale erfaringer (36), og man tenker i denne sammenhengen at inflammasjon kan være en viktig utviklingsmessig mediator for å overføre erfaring til biologisk risiko. Tidligere har det blitt vist at voksne individer som er utsatt for mishandling i barndommen har eleverte nivåer av biomarkører for inflammasjon. Et viktig spørsmål som forskerne forsøker å besvare, er *når* denne effekten av barndomsstress oppstår. En studie som undersøkte utviklingen av inflammasjon på grunn av stress i barndommen, studerte en gruppe tolvårige barn som var utsatt for fysisk mishandling i

hjemmet. Disse ble sammenliknet med barn fra hjem hvor man ikke fant bevis for mishandling. Inflammasjon ved 12 års alder var vurdert ut fra nivå av C-reaktivt protein (CRP) i blodprøver (57). CRP er en biomarkør for betennelse, og er en komponent av det medfødte immunsystemet og letter gjenkjenning av patogener og deres dreping gjennom aktivering av komplement eller rekruttering av makrofager og nøytrofile (36). Forskerteamet fant signifikante forhøyede nivåer hos barn som utsettes for fysiske overgrep og som opplevde depresjon. Gruppeforskjeller kunne ikke forklares av potensielle konfunderende faktorer som f.eks. kjønn, sosioøkonomiske forhold, fedme eller kroppstemperatur. Resultatene av studien impliserer at abnormalitetene i immunologiske stress-sensitive systemer hos voksne, har startet allerede i barneårene. Det har således skjedd en biologisk innstøpning (57). Fra evolusjonen har stressfaktorrelaterte endringer i immunsystemet forberedt organismen for infeksjoner fra bitt, sår, skrapet eller andre utfordringer til integriteten av huden og blodet kunne utsettes for. En mulig forklaring på stressrelatert heving i CRP-nivå hos mishandlede barn kan være at det er en adaptiv strategi som krever bare minimalt med tid og energiinvestering som forbereder kroppen til å møte mulige fysiske skader (58). I immunologiske studier er også natural killer cells (NK-celler) sentrale studieobjekter (8), og stressfulle hendelser kan også assosieres med nedgang i NK-cellenes toksisitet. Dette kan forklares med økningen i kortisol, som innebærer immunosuppressive effekter som hemmer NK-cellenes toksisitet og funksjon (58).

### **Telomerer**

Det er, som nevnt, en økende interesse for mekanismene som medierer effektene av kronisk stress i barndommen på sykdomsmorbiditet og mortalitet (59). Forskerne observerer også lengden på telomerene (19), og peker på den viktige rollen disse har i cellulær aldring og potensiell sykdom. Telomerene er DNA-proteinkomplekser som dekker kromosomendene og fremmer kromosomstabilitet. Når cellen deler seg blir ikke telomerene fullstendig replikert på grunn av begrensninger i DNA polymerase, og følgelig blir telomerene forkortet for hver replikasjon (60). Telomerene slites normalt langsomt med økende alder. Det betyr at man ved å måle lengden på telomerene, kan vurdere tempoet i cellenes aldringsprosess. Telomerase er enzymet som reparerer telomerene når de blir slitt. Og hvis man finner økte nivåer for telomerase, tillater det slutningen om at skadelige forhold beskatter cellenes evne til å motvirke rask aldring. Lave telomerasenivåer kombinert med avtakende telomerlengde derimot, tyder på at destruktive krefter har overstyrt og uttømt kroppens genetisk sikrede beskyttende evner (19, 59). En studie som ble publisert i mai 2013 undersøkte telomerlengden

hos barn som ble utsatt for vold. Studien var en prospektiv longitudinal studie med gjentatte telomermålinger hos barn mens de opplevde stress. Hypotesen var at det å bli utsatt for vold i barndommen ville akselerere telomererosjonen. Deltakerene i studien var barn som var rekruttert fra en nasjonal fødselskohortestudie i England og Wales med barn som var født i 1994 og 1995. Hvert barns telomerer ble målt ved baseline som var ved 5 års alder, og oppfølgingsprøver ved 10 års alder. Barn som hadde opplevd to eller flere typer eksponering for vold viste signifikant mer telomererosjon på disse 5 årene, selv etter å ha justert for kjønn sosioøkonomisk status og BMI. Disse funnene er sammenfallede med teorien om at effekter av stress på kroppen er størst når stresset varer over tid og er kumulativt, og kan gjennom biologiske mekanismer allerede i barndommen ha signifikant påvirkning på den helsen som voksen. Resultatene hever i denne sammenhengen spørsmålet om *hvilke* biologiske prosesser som faktisk forklarer assosiasjonen mellom psykososialt stress og telomererosjon. Mesteparten av innsikten om mekanismene springer ut fra forskning på oksidativt stress og inflammasjon, og indikerer begge disse som viktige påvirkninger på telomerlengden (59). En tredje betydningsfull mekanisme for telomerlengdeopprettholdelse er telomeraseaktiviteten. Aktiviteten til disse enzymene er vanligvis høy i fosterlivet og i kreftceller, og nedsatt telomerasefunksjon er assosiert med naturlig aldring, og er særlig sett i forbindelse med kronisk stress (61).

#### **4.3.5 Langtidseffekter av uheldige erfaringer i barndommen**

Det er altså tydelige sammenhenger mellom uheldige erfaringer i barndom og biologiske endringer i regulatoriske mekanismer hos barn (36). Det er også en generell enighet om at disse biologiske endringene i barndommen uheldig kan affekttere helse og risiko for sykdom i voksen alder (62). Denne forståelsen styrkes av de mange retrospektive studier som viser sterke assosiasjoner mellom voksne som har opplevd uheldige erfaringer i barndommen og en større forekomst av et bredt spekter av helsemessige svekkelser som koronarsykdom, kronisk lungesykdom, kreft, alkoholisme, depresjon og stoffmissbruk, samt overlappende psykiske helseproblemer og kardiovaskulære risikofaktorer som overvekt, fysisk inaktivitet og røyking (6, 63-65) Andre longitudinelle studier har funnet tilsvarende sammenhenger (30, 66, 67). Disse gir grunnlag for å stille to viktige spørsmål: Hvordan er skadene fra barndommen lagret slik at de affektterer helse så mye senere i livet? Og hvorfor er denne skaden som følge av tidlige barndomserfaringer, ofte ikke uttrykt i sykdom før langt inn i voksenlivet? (62). Studier viser flere likheter når det gjelder funn i de regulatoriske systemene hos barn og voksne som har opplevd mishandling. På lik linje med funnene hos barn, viser volumetriske

studier av voksne som har opplevd traumer i barndom, abnormaliteter i flere hjerneområder. Resultatene antyder redusert volum i prefrontale cortex og i hippocampus, som kan kobles til atferdsmessige forstyrrelser som for eksempel svekket oppmerksomhet, impulsivitet, rusmisbruk og antisosial atferd (36, 68, 69). Som nevnt under avsnittet om hjernemodning hos barn, ses det en sammenheng mellom mishandling i barndom og redusert volum i hippocampus som voksen, og det kan tenkes at ved voksen alder har utsettelsen for glukokortikoider og inflammasjonsmediatorer blitt så langvarig at det resulterer i morfologisk endring. I sin tur kan progressiv hippocampusskade føre til økt risiko for depresjon og PTSD hos voksne (36).

Videre indikerer immunologiske studier at voksne med en historie uheldige barndomserfaringer, har eleverte basalnivå av inflammasjonsmarkører, og disse er høyest hos individene med pågående patopsykologi. I tillegg til kronisk elevering av inflammasjonsnivåenes baseline, tenderer de med psykisk sykdom til en større inflammatorisk respons i møtet med laboratoriske psykososiale stressfaktorer (70). Som nevnt tidligere har forskere funnet økte CRP-nivå hos barn som opplever traumer, og i en studie fra 2006 viste det seg at individene hadde en signifikant gradert økning for klinisk CRP-nivå også 20 år senere. En liknende assosiasjon ble også funnet for fibrinogen og hvite blodcelleantall (71).

Nevroendokrine funn hos voksne som har vært utsatt for uheldige erfaringer i barndommen, viser på lik linje med studier av barn, noe motstridende resultater. Variasjonene hos voksne er i hovedsak tilknyttet tilstedeværelse av psykiske plager i tillegg til en historie med uheldige erfaringer i barndommen (36). En studie som tok for seg individer som hadde vært mishandlet som barn, men som ikke hadde psykisk sykdom, viste en kronisk aktivering av HPA-aksen og avstumpet respons på psykososiale stressfaktorer. Disse funnene er sannsynligvis følger av en kompensatorisk nedsatt hypofyserespons til CRH, og/eller økt glukokortikoidreseptor sensitivitet til kortisol (72). I motsetning til dette ser det ut som voksne individer som har blitt mishandlet i barndommen og som har en psykisk lidelse i tillegg, har en svekkelse av disse kompensatoriske mekanismene (36, 73). Disse vil dermed ha en kronisk aktivering av HPA-aksen, men forhøyet respons på psykososiale stressfaktorer (73). Evnen som HPA-aksen har til å tilpasse seg til ytterligere stressfaktorer ser altså ut til å avhenge av nærvær eller bortfall av psykopatologi som for eksempel depresjon eller PTSD (36).

For å kunne definere mekanismene for hvordan barndommens erfaringer påvirker helsen mange tiår senere, må vi tilbake til konseptet om allostatisk belastning. Den allostatiske

modellen understreker hvordan stresset påvirker biologiske systemer til dyregulering av multisystemiske fysiologiske responser, som kumulativt gir uønskede effekter over tid. De biologiske systemene påvirker hverandre, og dette er sammenfallende med prinsippet som ligger til grunne for den allostatisk modellen. Til den grad at de tidlige erfaringene påvirker funksjonen av et system, kan det ha korresponderende effekter på et annet system i tillegg, som i sin tur indikerer helseutfall. En indikator for multisystem funksjon som er prognostisk for helseutfall er metabolsk funksjon. Metabolsk funksjon er typisk definert av et blodsukkernivå, kolesterol, triglyserider, blodtrykk og abdominale mål. Elevering i metabolsk funksjon kan føre til metabolsk syndrom, som i følge WHO innebærer overvekt og forstyrrelse av glukosemetabolismen (type-2 diabetes, glukoseintolleranse eller nedsatt insulinsensitivitet, dyslipidemi og hypertensjon) (62, 74). Metabolsk syndrom er prognostisk for hjertesykdom, diabetes, inflammatorisk sykdom og mortalitet (62). Man estimerer prevalensen av metabolsk syndrom til å være 20-40 % blant befolkningen i verdens industrialiserte land, noe som gjør dette til et kronisk og alvorlig helseproblem (74).

De endringene som vi ser i de allostatisk systemer allerede hos barn ser ut til å persistere på tross av forandring i deres miljø. År etter at mishandlingen har opphørt, viser voksne som har en historie med traumer i barndommen, signifikante forandringer i de allostatisk systemene. Disse forandringene synes å være uavhengig av objektive og subjektive mål av utsettelse for stress i voksenlivet, noe som indikerer sykdommen ikke kom bare på grunn av en videreføring av det risikofylte og utrygge miljøet fra barndom til voksenliv. Dette forteller oss at når allostasen er aktivert kronisk og uavhengig av kontekst, er den ikke lenger tilpasningsdyktig, og kan føre til allostatisk belastning videre til sykdom dersom det skjer en overlast av kroppens fleksibilitet. Vi får da allostatisk overbelastning (36). Assosiasjonen mellom ACE og aldersrelatert sykdom er også støttet av bevis på akselerert biologisk aldring i individer som har blitt mishandlet. Voksne med en historie med barnemishandling viser en redusert telomerlengde sammenliknet med ikke-mishandlede voksne i de fleste studier (75, 76). Et annet fokus er genetisk predisposisjon og epigenetiske effekter. Som nevnt tidligere i oppgaven kan forandringer som induseres tidlig i livet, bli så varige at de til og med overføres til den neste generasjonen. Forskning har identifisert flere gener hvis uttrykk synes å bli påvirket av det sosiale miljøet i barndommen. Det er bevis for en nedgang i uttrykk av glukokortikoidreseptoren i hippocampus. Og man tenker seg at de varige effektene på kortisolsystemet er grunnet epigenetiske modifikasjoner på promotoren på glukokortikoidreseptorgenet som permanent forandrer ekspresjonen i dette genet (77). Disse

funnene foreslår altså en mekanisme som de tidlige omgivelsene kan ha effekt på stressreaktivitet. Forståelsen av epigenetisk programmering av det tidlige miljøet er en historie som fremdeles er i tidlige faser (62).

Tidlige og uheldige erfaringer kan, slik jeg forstår det, hovedsakelig påvirke helse i voksen alder på to måter: enten ved akkumulerende skade over tid, eller ved at den biologiske påvirkningen av motgang i sensitive utviklingsmessige perioder gir en permanent innlemmelse i regulatoriske fysiologiske prosesser. I begge tilfeller kan det være et etterslep på mange år, til og med tiår, før tidlige bivirkninger blir uttrykt i form av sykdommen når kroppens fleksibilitet utmattes (17, 44). Mekanismer som bidrar til disse endringene er biologiske og genetiske prosesser som for eksempel svekking av telomerasene, økt forkortning av telomerene og epigenetiske forandringer.

## **5.0 Avslutning**

### **5.1 Oppsummering**

Gjennom historien har det regjert ulike ideer og teorier på hva det vil si å være barn; hvilken rolle barnet skal ha i samfunnet, hvilke rettigheter det har i forhold til hvordan barnet skal beskyttes og hva det skal beskyttes mot. Det har som følger av dette også vært ulike syn på hva som anses for å være uheldige erfaringer og hva traumer i barndom innebærer. En mer human foreldrepraksis på 1800-tallet ledet sannsynligvis forskere og fagfolk til å bli mer oppmerksom på de uheldige erfaringene som mange gjør seg i barndommen, samt hvilken betydning disse har, både for barnet og den voksne som engang har vært dette barnet. På 1970-tallet og de neste tiår ble temaet tatt opp i en rekke publikasjoner, noe som hevet bevisstheten om både epidemiologi og konsekvenser. Dette fokuset kan gjenspeiles i definisjonen av vold som verdens helseorganisasjon kom med i sin verdensomspennende rapport i 2002. Her tar de med omsorgssvikt og alle typer fysiske, seksuelle og psykiske misbruk, og inkluderer dermed vold som ikke nødvendigvis resulterer i fysisk skade og død. Rapporten tar også for seg prevalensen av denne type mishandling, og reflekterer rundt de vansker som foreligger i forbindelse med variasjonen på hva som anses som barnemishandling i de ulike kulturer og land, i tillegg til at det ikke finnes adekvate registreringssystemer som vil gi et reelt bilde på omfanget, særlig fordi det i de fleste tilfeller ikke er fatale utfall. Dette gir store mørketall. Skjevheter i prevalens og mørketall kan også være et resultat av at dette fortsatt er et tabubelagt tema i store deler av verden, og

definisjonen fra verdens helseorganisasjon kan, slik jeg oppfatter det, på en måte ses på som et tiltak for å sette denne type vold på dagsordenen. Med økt interesse for fagfeltet, har det også blitt en økt interesse og erkjennelse for en sammenheng mellom barnemishandling og voksenhelse. Temaet har siden blitt gjenstand for mange studier som rapporterer en sterk og kumulativ assosiasjon mellom stresset som disse krenkelsene fører med seg, og økt risiko for både psykisk og somatisk sykdom. Ny forskning fokuserer i økende grad på hvordan man skal forstå denne sammenhengen, og prøver å finne ut hvilke mekanismer som ligger til grunne for en slik utvikling. Det har i forbindelse med dette vokst fram et nytt fagfelt; psykonevroimmunoendokrinologi (34), som er et bilde på et flerfaglig samarbeid mellom nettopp psykologi, immunologi, endokrinologi og nevrovitenskap. Begrepet allostase beskriver evnen som disse fysiologiske systemene har til å opprette stabilitet gjennom endring, og allostatisk overbelastning handler om hvordan forlenget aktivering av disse fører til utmattelse av kroppens tilpasningsevne med påfølgende skadelige fysiologiske konsekvenser. Det viser seg at stressets påvirkning kan gi biologiske endringer både tidlig i livet og som voksen. For eksempel har man både hos barn og voksne funnet unormale nivåer av kortisol, som over tid vil kunne ha uheldige effekter på blodtrykk og metabolisme. I tillegg viser det seg at et kronisk forhøyet kortisolnivå også har skadelige påvirkninger i form av svekkelse på neurogenesen i viktige områder i hjernen, som for eksempel hippocampus. I barneårene er hjernen svært plastisk, og nivået som barnet befinner seg på utviklingsmessig, har dermed mye å si for hvilke resultater erfaringene gir. Kortisol har også immunosuppressive effekter, og er forbundet med hemming av betennelsesreaksjoner. Men effekten av langvarig forhøyet kortisol kan også være glukokortikoidresistens, som kan resultere i økt sårbarhet for betennesssykdommer. Immunsystemet responderer også i seg selv på stress, og særlig er CRP en mediator som man har sett har vært forhøyet hos krenkede individer, både barn og voksne. Resultatene vil kunne føre til økt forekomst av helsemessige svekkelser som koronarsykdom, lungesykdom, kreft, samt psykiske helseproblemer og kardiovaskulære risikofaktorer.

## **5.2 Konklusjon og avslutning**

Nye teknikker, særlig innenfor genforskning og bildediagnostikk, gir oss mulighet til få en større forståelse hva som er genetisk arvelighet, hva som er miljøpåvirkning, hva som er epigenetiske endringer, og hvordan disse kan påvirke morfologi og funksjon. Denne innsikten gir oss et helt nytt grunnlag for diagnostisering og behandling – særlig med tanke på de mer komplekse og diffuse lidelsene; eksempelvis fibromyalgi, artritt og metabolske syndrom,



som er blant de mest kostnadskrevene tilstander i dagens samfunn. Det synes i denne sammenhengen å regjere et fokus på sykdomsforebyggende og helsefremmende tiltak. Å skape gode livsbetingelser for dagens barn og kommende generasjoner står i denne sammenhengen helt sentralt (17) og det finnes lovende bevis for at miljømessige intervensjoner for å forbedre oppvekstvilkår reduserer risiko for sårbarhet og langtidssykdom (49). Det kan i tillegg være fordelaktig at voksenhelsen også betraktes innenfor en horisont som omfatter mer enn tradisjonelle "livsstilsfaktorer" som kosthold og mosjon, og leger må bekjentgjøre og videreutvikle kunnskapen om koblingen mellom soma og psyke (17). Det vil i mange tilfeller ikke bare nyttig, men også nødvendig, å vurdere behandlingen ut fra mennesket som helhet.

Christoffer Kihle Gjerstad overlevde ikke krenkelsene han ble utsatt for som barn. I lys av forskningen som har vært presentert og drøftet i denne oppgaven, kan man anta at dersom denne gutten hadde fått lov til å vokse opp, ville barndomserfaringene ha satt et uheldig avtrykk på hans voksenhelse, som ikke bare handler om hans selvbevisste fortolkning av barndommen. Uavhengig av om stresset og de utrygge omgivelsene hadde fulgt han gjennom ungdomsårene og inn i voksenlivet eller ikke, ser det ut som allostasen som ble aktivert tidlig i livet, ville ha fortsatt å være aktiv og kumulerende slik at til det tilslutt ville medført en svikt kroppens i tilpasningsevne. Når dette skjer er ikke de normale betingelser for liv lenger gitt, og døden kan i så måte være en uunngåelig konsekvens (34).

## 6.0 Referanseliste

1. Plessen KJ, Kabicheva G. Hjernen og følelser - fra barn til voksen. Tidsskrift for den Norske Legeforening. 2010;9:932-5.
2. Tammen SA, Friso S, Sang-Woon C. Epigenetics: The link between nature and nurture. Molecular aspects of Medicine. 2012.
3. Holm PA. Christoffer vekket oss som samfunn. Aftenposten. 2012.
4. Østli KS. Gutten som ble usynlig. Aftenposten. 2009.
5. Wibe-Lund T, Vinding A. Annenhver måned drepes eller mishandles et barn til døde. Verdens gang. 2010.
6. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many leading causes of death in adults. The adverse childhood experiences (ACE) study. American Journal of preventiv medicine. 1998;14(4):245-58.
7. Kirkengen AL. Hvordan krenkede barn blir syke voksne. 2 ed: Universitetsforlaget AS.; 2009.
8. Kirkengen AL. Dødelig utrygghet. Hvordan krenkede barn blir syke voksne. 2 ed: Universitetsforlaget AS.; 2009. p. 39-61.
9. Cunningham H. Introduksjon til den norske utgaven av Harald Thuen. In: Det utdanningsvitenskapelige bibliotek, editor. Barn og barndom fra middelalder til moderne tid: Ad Notam Gyldendal AS; 1996. p. 9-25.
10. Cunningham H. Barn og barndom i antikkens og middelalderens Europa. Det utdanningsvitenskapelige bibliotek, editor: Ad Notam Gyldendal AS; 1996. 45-65 p.
11. Cunningham H. Utviklingen av en middelklasseideologi om barndommen, 1500-1900. In: Det utdanningsvitenskapelige bibliotek, editor. Barn og barndom fra middelalder til moderne tid: Ad Notam Gyldendal AS; 1996. p. 67-102.
12. Cunningham H. Barna Reddes, ca.1830-1920. In: Det utdanningsvitenskapelige bibliotek, editor. Barn og barndom fra middelalder til moderne tid: Ad Notam Gyldendal AS; 1996. p. 155-80.
13. Cunningham H. Avslutning. In: Det utanningsvitenskapelige bibliotek, editor. Barn og barndom fra middelalder til moderne tid: Ad Notam Gyldendal; 1996. p. 203-7.
14. Lovdata. Lov om pasient- og brukerrettigheter. 2013; Available from: <http://www.lovdata.no/all/tl-19990702-063-004.html#4-4>).

15. Cunningham H. Innledning. In: Det utdanningsvitenskapelige bibliotek, editor. Barn og barndom fra middelalder til moderne tid: Ad Notam Gyldendal AS; 1996. p. 27-43.
16. Dorahy MJ, Van der Hart O, Middleton W. The history of early life trauma and abuse from the 1850s to the current time: how the past influences the present. In: Lanius RA, Vermetten E, Pain C, editors. The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease - The Hidden Epidemic: Cambridge University Press; 2010. p. 3-12.
17. Getz L, Kirkengen AL, Ulvestad E. Menneskets biologi - mettet med erfaring. Tidsskrift for den Norske Legeforening. 2011;7(131):683-7.
18. Søren B, Thune O. Medisinske årsaker til uføreytelser blant unge 1977-2006. Atferd og Velferd: Nav; 2008.
19. Kirkengen AL. Innledning. Hvordan krenkede barn blir syke voksne. 2 ed: Universitetsforlaget AS,; 2009. p. 19-32.
20. Sveen K, Strande OB, Ballari A. Seks siktet for overgrep mot barn. [www.nrk.no](http://www.nrk.no), 2010; Available from: [http://www.nrk.no/nyheter/distrikt/hedmark\\_og\\_oppland/1.7082526](http://www.nrk.no/nyheter/distrikt/hedmark_og_oppland/1.7082526).
21. Kind HS, Børresen MF, Nordby A. Ordfører sikta for seksuell omgang med mindreårig. [www.nrk.no](http://www.nrk.no), 2011; Available from: [http://www.nrk.no/nyheter/distrikt/hedmark\\_og\\_oppland/1.7803985](http://www.nrk.no/nyheter/distrikt/hedmark_og_oppland/1.7803985).
22. Center for Disease control and Prevention. The adverse experiences (ACE) study. 2013; Available from: <http://www.cdc.gov/ace/>
23. The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease - The hidden epidemic. Lanius RA, Vermetten E, Pain C, editors: Cambridge Medicine,; 2011.
24. World report on violence and health. Geneva, World Health Organization, 2002.
25. Krug EG, Dahlberg LL. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization, 2002.
26. Runyan D, wattam C, Ikeda R, Hassan F, Ramiro L. World report in violence and health. Geneva: World Health Organization, 2002.
27. Koenen KC, Roberts AL, Stone DM, Dunn EC. The epidemiology of early childhood trauma. In: Lanius RA, Vermetten E, Pain C, editors. The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease - The Hidden Epidemic: Cambridge University press,; 2010. p. 13-24.
28. Goodwin RD, Stein MB. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. Psychological medicine. 2004;34(3):509-20. Epub 2004/07/21.

29. Walker EA, Gelfand A, Katon WJ, Koss MP, Korff MV, Bernstein D, et al. Adult Health Status of Women with Histories of Childhood Abuse and Neglect. *Am J Med.* 1999;107:332-9.
30. Christoffersen MN, Soothill K. The long-term consequences of parental alcohol abuse: a cohort study of children in Denmark. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2003;107-16.
31. Sancu L, Coffey C, Olsson C, Reid S, Carlin JB, Patton G. Childhood sexual abuse and eating disorders in females: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *JAMA Pediatrics & Adolescent Medicine.* 2008;162(3):261-7.
32. Christoffersen MN, Poulsen H, Nielsen A. Attempted suicide among young people: risk factors in a prospective register based study of Danish children born in 1966. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108:350-8.
33. Schofferman J, Anderson D, Hines R, Smith G, Keane G. Childhood Psychological Trauma and Chronic Refractory Low-Back Pain. *The Clinical Journal of Pain.* 1993;9:260-5.
34. Kirkengen AL. Forord. *Hvordan krenkede barn blir syke voksne.* 2 ed: Universitetsforlaget AS,; 2009. p. 11-8.
35. Feinberg AP. Epigenetics at the Epicenter of Modern Medicine. *JAMA* 2008;299(11):1345-50.
36. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & Behavior.* 2011;106:29-39.
37. Karatsoreos IN, McEwen BS. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends in Cognitive Sciences.* 2011;15(12):576-84.
38. Richter-Levin G, Jacobson-Pick S. Juvenile stress as an animal model of childhood trauma. In: Lanius RA, Vermetten E, Pain C, editors. *The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease - The Hidden epidemic:* Cambridge University Press; 2010. p. 95-102.
39. Katz DA, Sprang G, Cooke C. The Cost of Chronic Stress in Childhood: Understanding and Applying the Concept of Allostatic Load. *Psychodynamic Psychiatry.* 2012;40(2):469-80.
40. Raison CL, Miller AH. When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:1554-65.
41. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the prospective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology.* 2008;583:174-85.

42. Casey B, Galvan A, Hare TA. Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current opinion in Neurobiology*. 2005;15:239-44.
43. Blindheim A. Ettervirkninger av traumatiserende hendelser i barndom og oppvekst. Bedre beskyttelse av barnas utvikling - Ekspertutvalges utredning om det biologiske prinsipp i barnevernet. *Norges offentlige utredninger 2012:5: Regjeringen*; 2012. p. 191-210.
44. Shonkoff JP, Boyce TW, McEwen BS. Neuroscience, Molecular Biology, and the Childhood Roots of Health Disparities. Building a New Framework for Health Promotion and Disease Prevention. *JAMA*. 2009;301(21):2252-9.
45. Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH. Preliminary Evidence for Sensitive Periods in the Effect of Childhood Sexual Abuse on Regional Brain Development. *The journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2008;20:292-301.
46. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Bender R, Chen Y, Baram TZ. Long term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *PNAS*. 2001;98(15):8856-61.
47. Andersen SL, Teicher MH. Delayed Effects of Early Stress on Hippocampal Development. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1988-93.
48. Woon FL, Hedges DW. Hippocampal and Amygdala Volume in Children and Adults With Childhood Maltreatment-Related Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *Hippocampus*. 2008;18:729-36.
49. Tarullo AR, Gunnar MR. Child maltreatment and the Developing HPA axis. *Hormones and Behavior*. 2006;50:632-9.
50. Dettling AC, Gunnar MR, Donzella B. Cortisol levels of young children in full-day childcare centers: relations with age and temperament. *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24:519-36.
51. Dettling AC, Parker SW, Lane S, Sebanc A, Gunnar MR. Quality of care and temperament determine changes in cortisol concentrations over the day for young children in childcare. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25:819-36.
52. Bruce J, Fisher PA, Pears KC, Levine S. Morning Cortisol Levels in Preschool-Aged Foster Children: Differential Effects of Maltreatment Type. *Psychobiol*. 2009;51:14-23.
53. Anacker C, Cattaneo A, Musaelyan K, Zunszain PA, Horowitz M, Molteni R, et al. Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis. *PNAS*. 2013:1-6.

54. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nature reviews*. 2007;7:379-90.
55. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nature Reviews*. 2004;4:553-64.
56. Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(5):338-44.
57. Danese A, Caspi A, Williams B, Ambler A, Sugden K, Mika J, et al. Biological embedding of stress through inflammation processes in childhood. *Molecular Psychiatry*. 2011;16:244-6.
58. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130(4):601-30.
59. Shalev I, Moffitt T, Sugden K, Williams B, Houts R, Danese A, et al. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):576-81.
60. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *PNAS*. 2004;101(49):17312-5.
61. Beery AK, Lin J, Biddle JS, Francis DD, Blackburn EH, Epel ES. Chronic stress elevates telomerase activity in rats. *Biology letters*. 2012;8:1063-6.
62. Taylor SE, Way BM, Seeman TE. Early adversity and adult health outcomes. *Development and Psychopathology*. 2011;23:939-54.
63. Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, Walker JD, Whitfield C, Perry BD, et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood - a Converge of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256:174-86.
64. Dong M, Giles WH, Felitti VJ, Dube SR, Williams JE, Chapman DP, et al. Insights Into Causal Pathways for Ischemic Heart Disease - Adverse Childhood Experiences Study. *Circulation*. 2004;110:1761-6.
65. Edwards VJ, Holden GW, Felitti VJ, Anda RF. Relationship Between Multiple Forms of Childhood Maltreatment and Adult Mental Health in Community Respondents: Results from the Adverse Childhood Experiences study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1453-60.
66. Danese A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Polanczyk G, Pariante CM, et al. Adverse Childhood Experiences and Adult Risk Factors for Age-Related Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(12):1135-43.

67. Horwitz AV, Widom CS, McLaughlin J, White HR. The Impact of Childhood Abuse and Neglect on Adult Mental Health: A Prospective Study. *Journal of Health and Social Behavior*. 2001;2:184-201.
68. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. MRI and PET Study of Deficits in Hippocampal Structure and Function in Women With Childhood Sexual Abuse and Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160:924-32.
69. Tomada A, Suzuki H, Rabi K, Sheu Y-S, Polcari A, Teicher MH. Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *NeuroImage*. 2009;47:T66-T71.
70. Pace TWW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased Stress-Induced Inflammatory Responses in Male Patients With Major Depression and Increased Early Life Stress. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1630-3.
71. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *PNAS*. 2006;104(4):1319-24.
72. Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF, Mello MF, et al. Decreased ACTH and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. *Biol Psychiatry*. 2007;62(10):1080-7.
73. Heim C, Newport JD, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood. *JAMA*. 2000;284(6):592-7.
74. Halvorsen LK, Tonstad S. Metabolsk syndrom hos pasienter med fedme. *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2008;20:2305-7.
75. Kananen L, Surukka I, Pirkola S, Suvisaari J, Lönnqvist J, Peltonen L, et al. Childhood Adversities Are Associated with Shorter Telomere Length Adult Age both in Individuals with an Anxiety Disorder and Controls. *PLoS ONE*. 2010;5(5):e1026.
76. Tyrka AR, Price LH, Kao H-T, Porton B, Marsella SA, Carpenter LL. Childhood Maltreatment and Telomere Shortening: Preliminary Support for an Effect of Early stress on Cellular Aging. *Biol Psychiatry*. 2010;67:531-4.
77. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342-8.