
Stress och hälsa ur ett livsloppsperspektiv

KATRI RÄIKKÖNEN, AINO AIRIKKA, VERNA SALO, TIINA SEIKKU, KATI HEINONEN OCH MARIUS LAHTI-PULKKINEN

HUVUDBUDSKAP:

- Maternell stress under graviditeten är vanligt och kan ha varaktiga negativa effekter på både modern och barnet.
- Hälsoutfallet för barnet påverkas till en del av fetal överexponering för moderns kortisol.
- Stress som härrör från att modern blivit utsatt för misshandel under barndomen kan också överföras till nästa generation.

Vad är stress?

Stress kan definieras som ett psykobiologiskt tillstånd av oro eller mental anspänning som utlöses av utmanande eller krävande situationer (1). Det är en naturlig mänsklig reaktion som hjälper oss att förbereda oss för och hantera upplevda hot eller svårigheter. Även om alla upplever stress då och då och ofta i varierande grad, spelar vårt sätt att reagera på den en avgörande roll för vårt allmänna välbefinnande.

I denna artikel antar vi ett perspektiv som sträcker sig över hela livsloppet och beskriver resultat av forskning om de långsiktiga konsekvenserna av stress för hälsa och sjukdom, med början från den prenatala perioden och tidig barndom, och vidare in i kommande generationer. Vi går igenom befintliga forskningsresultat, med särskild betoning på fynd från våra egna observationsstudier. Det är viktigt att notera att den evidens som presenteras inte ska tolkas som att de påvisar orsaks samband, eftersom dessa studier mestadels är observerande. I stället belyser resultaten samband som kan vägleda framtida forskning och interventioner samt informera om potentiella mekanismer som kopplar stress tidigt i livet till senare hälsoutfall.

Även om begreppet stress generellt kan definieras på ett tydligt och allmänt accepterat sätt, varierar dess operationalisering inom forskningen avsevärt mellan olika studier. I våra studier av prenatal stress har vi tillämpat en bred definition av stress, som omfattar inte bara upplevd stress utan även dess vanliga konsekvenser för den psykiska hälsan, inklu-

SKRIBENTER

Katri Räikkönen, fil.dr, professor i psykologi, Avdelningen för psykologi, Helsingfors universitet
Kvinnokliniken, Helsingforsregionens universitetscentralsjukhus

Aino Airikka, psyk.mag., Avdelningen för psykologi, Helsingfors universitet

Verna Salo, psyk.mag., Avdelningen för psykologi, Helsingfors universitet

Tiina Seikku, psyk.mag. Avdelningen för psykologi, Helsingfors universitet

Kati Heinonen, fil.dr, professor i psykologi, Institutionen för psykologi, Tammerfors universitet.

Marius Lahti-Pulkkinen, fil.dr, docent, Avdelningen för psykologi, Helsingfors universitet

sive depression och ångest (exempelvis 2–5). Dessutom har vi använt unika ”experimentella” data som efterliknar stressrelaterade biologiska processer under graviditet (6–8) samt data som fångar stress som härrör från att modern blivit utsatt för misshandel och försummelse under barndomen (9).

Prenatal stress och dess konsekvenser

Maternell stress under graviditet är vanligt. I en av våra graviditetskohortstudier omfattande nästan 5 000 gravida finländska mödrar rapporterade 1 av 5 att de upplevde höga stressnivåer vid någon tidpunkt under gravi-

diteten (2, 3). För majoriteten av kvinnorna med höga stressnivåer förblev nivåerna höga genom hela graviditeten (2).

Även om stress innebär en betydande börda för gravida kvinnors hälsa och livskvalitet (10), påverkar den inte enbart modern. Maternell stress överförs till det växande fostret via placentan, som överför stressrelaterade hormoner och signaler från modern. Maternell stress under graviditet har associerats med barnets risk för prematur födsel, låg födelsevikt (11), suboptimal kognitiv, motorisk och socioemotionell utveckling, psykiatriska symtom samt mentala och beteendemässiga störningar senare i livet (2–5). Vi har nyligen visat att dessa effekter från modern är oberoende av barnens polygena riskpoäng (PRS) för mentala och beteendemässiga störningar, där båda faktorerna additivt förutsäger barnets mentala hälsoutfall (12).

Dessa fynd hos barn är förenliga med det teoretiska ramverket ”*Developmental Origins of Health and Disease*” (DOHaD) (13). Enligt ramverket får prenatal exponering för miljömässiga motgångar, såsom maternell stress, livslånga konsekvenser i form av sårbarhet för sjukdom (13). Under fosterperioden gör den snabba tillväxten och organens plasticitet att organen blir känsliga för miljöpåverkan. Dessa effekter kan medföra adaptiva fördelar eller sårbarheter som varar genom hela den utsatta individens livslopp. Även mindre förändringar i organstruktur och organfunktion kan bli större över tid och medföra konsekvenser för den framtida hälsan.

Effekterna av maternell stress på moderns och barnets välbefinnande begränsas dock eventuellt inte till den prenatala perioden, eftersom maternell stress under graviditeten är en av de mest betydande riskfaktorerna för förlossningsdepression hos modern. Vi har i själva verket visat att av mödrar med förlossningsdepression upplevde nästan 50 procent höga stressnivåer som började redan tidigt i graviditeten (2). Både stress under graviditet och förlossningsdepression är kopplade till lägre frekvens och kortare varaktighet av amning, försämrat föräldraskap och utveckling av en mindre trygg anknytning mellan mor och barn, vilket kan förmedla och ytterligare förvärra negativa effekter av maternell stress på barnet (14, 15).

Maternell stress under graviditeten kan också ge upphov till en ond cirkel: döttrar till mödrar som rapporterade höga nivåer av stress under graviditeten löpte själva en trefaldig risk att drabbas av höga stressnivåer under sina egna graviditeter (16).

Intag av lakrits via kosten som modell för att studera stressbiologi under graviditet

I slutet av 1990-talet samlade Strandberg et al. in data om mödrars konsumtion av lakrits under graviditeten som en ställföreträdande markör (*proxy*) för fostrets kortisolexponering (17). Glycyrrhizin är en naturlig beståndsdel i lakrits och en potent hämmare av placentaenzymet 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenas typ 2 (11 β -HSD2) (18). Detta enzym omvandlar 80–90 procent av moderns endogena kortisol till dess inaktiva 11-keto-form, alltså kortison (18). Detta säkerställer att fostrets kortisolnivåer är upp till tio gånger lägre än moderns nivåer. Idén med att samla in uppgifter om lakritskonsumtion under graviditeten var således att lakritsen potentiellt tillät mer av moderns kortisol att nå fostret – vilket efterliknar en föreslagen biologisk mekanism som kopplar samman maternell stress under graviditeten med barnets utveckling. Detta tillvägagångssätt har hyllats för sin kreativitet och uppfinningsrikedom (19).

En omfattande databas sammanställdes över glycyrrhizinhaltiga livsmedelsprodukter som fanns tillgängliga i finländska matbutiker (17). En lista på 100 sådana produkter gavs till 1 000 mödrar efter att de fött ett friskt barn nära eller vid fullgången tid 1998 (17). Mödrarna ombads att erinra sig om de hade konsumerat någon av de listade produkterna, och hur mycket och hur ofta. Eftersom glycyrrhizinhaltet i livsmedelsprodukterna var känt var det möjligt att beräkna veckointaget i milligram.

Studien testade initialt hypotesen att ett högre veckointag av glycyrrhizin hos modern under graviditeten skulle ha samband med kortare graviditetslängd och lägre födelsevikt. Den första hypotesen bekräftades (17) och replikerades senare i en annan oberoende kohort, där högre veckointag av glycyrrhizin hos modern också associerades med högre odds för prematur födsel (20). Det är viktigt att notera att nästan 50 procent av de gravida kvinnorna 1998 rapporterade att de hade konsumerat åtminstone vissa glycyrrhizinhaltiga livsmedelsprodukter. Av dem hade över tio procent använt mer än 500 milligram glycyrrhizin per vecka, vilket motsvarar cirka 100 gram ren lakrits per vecka (17).

När barnen var 8 och 12 år gamla bjöds de in till kliniska uppföljningsundersökningar. Vid 8 års ålder hade barn som exponerats för högre veckointag av glycyrrhizin hos modern signifi-

kant lägre verbala och visuospatials förmågor och narrativt minne i neurokognitiva tester, samt signifikanta öknings av utagerande symtom och problem med uppmärksamhet, regelbrott och aggression, enligt mödrarna (6). Barnen lämnade också salivprov under *Trier Social Stress Test for Children* (TSST-C) och under en dag för att bedöma funktionen hos deras hypotalamus-hypofys-binjureaxel (7). Barn som utsatts för högre veckointag av glycyrrhizin hos modern hade högre basalt salivkortisol vid TSST-C. Deras salivkortisol-nivåer förblev höga genom hela TSST-C-stressprotokollet, och de hade även högre salivkortisol vid uppvaknandet (7).

Vid 12 års ålder var flickor som utsatts för högre veckointag av glycyrrhizin hos modern längre och tyngre. De hade högre kroppsmasseindex (BMI) och var närmare sin vuxna längd och rapporterade en mer framskriden pubertetsutveckling (8). Vidare hade flickor och pojkar som exponerats för högre veckointag av glycyrrhizin hos modern också signifikant lägre poäng på neurokognitiva tester av intellektuella förmågor och minne samt signifikant ökning av symtom på uppmärksamhetsstörning eller hyperaktivitet (ADHD) (8).

Även om dessa fynd inte medger några kausala slutsatser, stöds de av en stor preklinisk evidensbas hos olika arter, från gnagare till babianer (18). Ett resultat av detta var att Statens näringsdelegation (VRN) 2016 reviderade sina näringsrekommendationer gällande glycyrrhizinintag under graviditet (21). Fram till 2016 fanns det inga allmänna rekommendationer som uppmanade alla gravida kvinnor att undvika lakrits. Rådet vände sig endast till mödrar med hypertoni. Revideringen baserade sig på försiktighetsprincipen och alla gravida kvinnor rekommenderades nu att undvika glycyrrhizinhaltiga produkter (21).

Den reviderade rekommendationen har fått bred spridning och har tagits emot väl av gravida kvinnor i Finland. I en annan oberoende kohort, där vi syftade till att förbättra metodiken för att mäta glycyrrhizinintaget via kosten i vår initiala studie (22), kunde vi observera en minskning av glycyrrhizinintaget bland finländska kvinnor som var gravida mellan 2012 och 2017. I denna nyare studie har vi uppdaterat och utökat listan över glycyrrhizinhaltiga livsmedelsprodukter, som 2012 omfattade totalt 428 produkter, inklusive inte bara lakrits utan även produkter som örtteer, småbröd och mejeriprodukter. Viktigt är att vi också har mätt 18-beta-glycyrrhetinsyra, en metabolit av glycyrrhizin, i moderns plasma

under graviditeten och i fostervatten. Analyser med dessa data pågår för närvarande.

Stress tidigt i livet till följd av misshandel och försummelse under barndomen

Prevalensen av misshandel och försummelse under barndomen, inklusive fysisk, emotionell och sexuell misshandel samt fysisk och emotionell försummelse, är oacceptabelt hög. Cirka 25 procent av vuxna finländska kvinnor rapporterar måttlig till svår exponering för misshandel eller försummelse under barndomen; 15 procent rapporterar misshandel och 19 procent rapporterar försummelse (9). Individer som har utsatts för misshandel och försummelse under barndomen löper ökad risk att utveckla flera former av mentala och beteendemässiga störningar (23). Kvasiexperimentella studier indikerar att sambandet kan vara kausalt (24). Som komplement till denna evidens visade en studie med mendelsk randomisering att genetiska varianter kopplade till misshandel och försummelse under barndomen sammanfaller med varianter som är associerade med depression, ADHD och schizofreni (25).

Vi har nyligen visat att dessa effekter kanske inte är begränsade till de utsatta individerna utan kan överföras till nästa generation. I ett urval av nästan 3 000 finländska kvinnor var retrospektivt rapporterad exponering för misshandel och försummelse under barndomen kopplad till ökad risk för mentala och beteendemässiga störningar hos deras barn. Barnen följdes från födseln genom hela tonåren (9). Våra fynd har gett stöd för den rådande uppfattningen att de generationsöverskridande effekterna av moderns utsatthet under barndomen primärt kan ske genom kvaliteten på föräldraskapet samt via moderns socioekonomiska ställning och mentala hälsa (9). Vår preliminära evidens tyder dock på att dessa effekter kan börja redan så tidigt som under den prenatala perioden och att de kan vara överförda via förändringar i moderns endokrina anpassning till graviditeten.

Avslutande kommentarer

Sammantaget visar evidensen som presenteras här att stress kan ha skadliga effekter på hälsa och välbefinnande och kan överföras till nästa generation. Vidare visar den att effekterna av maternell stress på barn ofta har sitt ursprung i den prenatala perioden. Våra

fynd understryker vikten av att stödja moderns välbefinnande under graviditeten – inte bara genom att identifiera och minska psykisk stress, utan också genom att vägleda till hälsofarligare kostval och erkänna de varaktiga fysiologiska effekterna av tidig utsatthet hos modern. Kliniskt belyser våra fynd behovet av modeller för mödravård som integrerar screening av mental hälsa, stressreducerande interventioner och skraddarsydd vägledning för kvinnor med en historia av misshandel och försummelse under barndomen. Sådana modeller är viktiga för att hjälpa till att minska riskerna för nästa generation.

Katri Räikkönen

katri.raikkonen@helsinki.fi

Inga bindningar

Aino Airikka

Inga bindningar

Verna Salo

Inga bindningar

Tiina Seikku

Inga bindningar

Kati Heinonen

Inga bindningar

Marius Lahti-Pulkkinen

Inga bindningar

Referenser

1. Sapolsky RM. Why zebras don't get ulcers. New York: St. Martin's Press, 2004.
2. Lahti M et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy and psychiatric problems in children. *JAACAP* 2017;56:30–9.
3. Tuovinen S et al. Maternal antenatal stress and mental disorders in the children. *J Aff Disord* 2021;278:57–65.
4. Van den Bergh B et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;117:26–64.
5. Lahti-Pulkkinen M, Lähdepuro A, Lahti J, Gircehko P, Pyhälä R, Reynolds RM, Villa PM, Laivuori H, Kajantie E, Heinonen K, Räikkönen K. Maternal psychological distress and temperament traits in children from infancy to late childhood. *JCPP Advances* 2024;4:e12242.
6. Räikkönen K, Pesonen A-K, Heinonen K, Lahti J, Komi N, Eriksson JG, Seckl JR, Järvenpää A-L, Strandberg TE. Maternal licorice consumption and detrimental cognitive and psychiatric outcomes in children. *Am J Epidemiol*. 2009; 170:1137–46.
7. Räikkönen K, Seckl JR, Heinonen K, Pyhälä R, Feldt K, Jones A, Phillips DIW, Pesonen A-K, Matthews KA, Lahti J, Eriksson JG, Järvenpää A-L, Strandberg TE, Kajantie E. Maternal prenatal licorice consumption alters hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis function in children. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35:1587–93.
8. Räikkönen K, Martikainen S, Pesonen A-K, Lahti J, Heinonen K, Pyhälä R, Lahti M, Tuovinen S, Wehkalampi K, Sammal-lahti S, Kuula L, Andersson S, Eriksson JG, Ortega-Alonso A, Reynolds RM, Strandberg TE, Seckl JR, Kajantie E. Maternal licorice consumption during pregnancy and pubertal, cognitive, and psychiatric outcomes in children. *Am J Epidemiol*. 2017;185:317–28.
9. Airikka A, Lahti-Pulkkinen M, Tuovinen S, Heinonen K, Lahti J, Girchenko P, Lähdepuro A, Pyhälä R, Czamara D, Villa P, Laivuori H, Kajantie E, Binder EB, Räikkönen K. Maternal exposure to childhood maltreatment and mental and behavioral disorders in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2023;32:2463–75.
10. Vangen S. Maternal deaths in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1112–9.
11. Vletterie R, van Gelder M M H J, Anderson H R, Andersson L, Broekman B F P, Dubnov-Raz G, El Marroun H, Ferreira E, Fransson E, van der Heijden F M M A, Holzman C B, Kim J J, Khashan A S, Kirkwood B R, Kuijpers H J H, Lahti-Pulkkinen M, Mason D, Misra D, Niemi M, Nordeng H M E, Peacock J L, Pickett K E, Prady S L, Premji S S, Räikkönen K, Rubertsson C, Sahingoz M, Shaikh K, Silver R K, Slaughter-Acey J, Soremekun S, Stein D J, Sundström–Poromaa I, Sutter–Dallay A-L, Tiemeier H, Uguz F, Varela P, Vrijkkotte T G M, Winterfeld U, Zar H J, Zervas I M, Prins J B, Pop–Purceleanu M, Roeleveld N. Associations between maternal depression, antidepressant use during pregnancy, and adverse pregnancy outcomes: An individual participant data meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021;138:633–46.
12. Chen LM, Pokhvisneva I, Lahti-Pulkkinen M, Kvist T, Baldwin JR, Parent C, Silveira PP, Lahti J, Räikkönen K, Glover V, O'Connor TG, Meaney MJ, O'Donnell KJ. Independent prediction of child psychiatric symptoms by maternal mental health and child polygenic risk scores. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2024;63:640–51.
13. Barker D et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577–8.
14. Figueiredo, B., Canário, C., & Field, T. (2014). Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postpartum depression. *Psychological Medicine*; 44:927–36.
15. Martins C, Gaffan EA. Effects of maternal depression on patterns of infant-mother attachment: a meta-analytic investigation. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:737–46.
16. Pearson RM et al Prevalence of prenatal depression symptoms among 2 generations of pregnant mothers. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *JAMA Network Open*. 2018;1(3):e180725.

Summary

Stress and health from a life-course perspective

Maternal stress can have long-term consequences for health and disease, beginning in the prenatal period as maternal physiological stress responses can be transmitted to the fetus through the placenta. Evidence links prenatal stress with increased risks of preterm birth, low birth weight, poorer cognitive, motor, and social-emotional development, and later psychiatric and behavioral disorders. One proposed mechanism is fetal overexposure to cortisol, supported by studies using maternal licorice intake as a model of reduced placental glucocorticoid barrier function. Maternal childhood maltreatment may further transmit stress-related risks across generations. Although not causal, these findings inform mechanisms and prevention efforts.

-
17. Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H, et al. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2001;153:1085–8.
 18. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1032:63–8.
 19. Keyes KM, Susser E. Invited Commentary: An ingenious approach to examining the relationship between maternal stress and offspring health? *Am J Epidemiol* 2017; 185:329–32.
 20. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää A-L, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002;156:803–5.
 21. Säkra sätt att använda livsmedel, Livsmedelsverket: <https://www.ruokavirasto.fi/sv/livsmedel3/instruktioner-for-konsumenter/sakra-satt-att-anvandA-Livsmedel/>. Hämtad 30 november 2025.
 22. Kvist T, Sammallahti S, Lahti-Pulkkinen M, Cruceanu C, Czamara D, Dieckmann L, Tontsch A, Röh S, Rex-Haffner M, Wolford E, Reynolds R, Eriksson J, Suomalainen-König S, Laivuori H, Kajantie E, Lahdensuo E, Binder E, Räikkönen K. Cohort profile: InTraUterine sampling in early pregnancy (ITU), a prospective pregnancy cohort study in Finland: study design and baseline characteristics. *BMJ Open* 2022;12:e049231.
 23. Strathearn L, Giannotti M, Mills R, Kisely S, Najman J, Abajobir A. Long-term cognitive, psychological, and health outcomes associated with child abuse and neglect. *Pediatrics* 2020;146:2020–38.
 24. Li, M., D'Arcy, C., & Meng, X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, Vol. 46, pp. 717–30.
 25. Warrier V, Kwong A S F, Luo M, Dalvie S, Croft J, Sallis H M, Baldwin J, Munafò M R, Nievergelt C M, Grant A J, Burgess S, Moore T M, Barzilay R, McIntosh A, van IJzendoorn M H, Cecil C A M. Gene–environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: a genetically informed approach. *The Lancet Psychiatry*, 2021;8:373–86.