

Journal Pre-proof

Neurobiology of early life traumatic stress and trauma: Prolonged neuroendocrine dysregulation as a neurodevelopmental risk factor

Theano Gkesoglou, Panagiota Pervanidou, Vasilios P. Bozikas, Agorastos Agorastos

DOI: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2022.059>

To appear in: Psychiatriki Journal

Received date: 15 February 2021

Accepted date: 2 April 2021

Please cite this article as: Theano Gkesoglou, Panagiota Pervanidou, Vasilios P. Bozikas, Agorastos Agorastos, Neurobiology of early life traumatic stress and trauma: Prolonged neuroendocrine dysregulation as a neurodevelopmental risk factor, Psychiatriki (2022), doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2022.059>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published during the production process, errors, may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νευροβιολογία του πρώιμου στρες και παιδικού τραύματος: Παρατεταμένη νευροενδοκρινική απορρύθμιση ως νευροαναπτυξιακός παράγοντας κινδύνου

Θεανώ Γκέσογλου,¹ Παναγιώτα Περβανίδου,² Βασίλειος Π. Μποζίκας,³ Αγοραστός Αγοραστός^{3,4,5}

¹*Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης*

²*Α' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών "Αγία Σοφία", Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

³*Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Τομέας Νευροεπιστημών, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

⁴*VA Center of Excellence for Stress and Mental Health (CESAMH), VA San Diego Healthcare System, La Jolla, San Diego, CA, USA*

⁵*Ινστιτούτο Αγροδιατροφής και Επιστημών Ζωής, Ερευνητικό Κέντρο Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου*

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 15 Φεβρουαρίου 2021 / Αναθεωρήθηκε 17 Μαρτίου 2021 / Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 21 Φεβρουαρίου 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εμπειρία πρώιμων στρεσογόνων καταστάσεων εμφανίζει υψηλό επιπολασμό σε παγκόσμιο επίπεδο και αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς δύο τρίτα των ανθρώπων παρουσιάζουν έκθεση σε δυνητικά τραυματικές εμπειρίες πριν την ηλικία των 17 ετών. Η έκθεση σε τραυματικό στρες κατά τη διάρκεια κρίσιμων αναπτυξιακών σταδίων μπορεί να έχει μείζονες και μακροχρόνιες επιπτώσεις στη σωματική και ψυχική υγεία των ατόμων και αποτελεί έναν γενικό αναπτυξιακό παράγοντα κινδύνου, ο οποίος συνεπιφέρει τον κίνδυνο εμφάνισης νοσηρότητας. Το πρώιμο στρες και το παιδικό τραύμα (ΠΣ/ΠΤ) έχουν σημαντικό αντίκτυπο σε ευαίσθητα νευρωνικά εγκεφαλικά κυκλώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά και στον προγραμματισμό της γλυκοκορτικοειδικής σηματοδότησης στην περιφέρεια, οδηγώντας έτσι δυνητικά σε χρόνια υπερ- ή υπο-ενεργοποίηση και -απαντητικότητα του βασικού ομοιοστατικού συστήματος του στρες. Μεταβολές στη συναισθηματική και αυτονομική αντιδραστικότητα, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, λειτουργικές και δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, καθώς και ανοσολογικές και μεταβολικές παθολογίες έχουν προσδιοριστεί πρόσφατα ως επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου χρόνιας απορρυθμισμένης ομοιοστατικής ισορροπίας μετά από έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ. Επιπλέον, το ανθρώπινο γενετικό υπόβαθρο, σε συνδυασμό με επιγενετικές τροποποιήσεις έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με το στρες αλληλεπιδρούν με τα παραπάνω συστήματα, ορίζοντας έτσι τη διατομική διακύμανση της ευαλωτότητας ή της ανθεκτικότητας στο στρες κατά τη συνολική διάρκεια της ζωής. Το παρόν άρθρο, κυρίως με βάση αποτελέσματα ερευνών σε ανθρώπους, παρουσιάζει τις πιο αναγνωρισμένες νευροβιολογικές αλλοστατικές οδούς που συνδέουν το τοξικό στρες κατά τα αναπτυξιακά στάδια, κυρίως της πρώιμης παιδικής ηλικίας και της εφηβείας με ψυχοπαθολογία και σωματική συννοσηρότητα στην ενήλικη ζωή, ακόμη και δεκαετίες αργότερα. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν περισσότερους συνεπιδρώντες παράγοντες και τις συνδυασμένες επιδράσεις τους σε βιολογικό επίπεδο, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη τη λειτουργική και χρονική ευαλωτότητα των εμπλεκόμενων νευροενδοκρινικών συστημάτων, το δυνητικά καθυστερημένο χρονικό πλαίσιο για την έκφραση των αποτελεσμάτων τους,

αλλά και την προοπτική ανάπτυξης ιδιαίτερων αντισταθμιστικών δεξιοτήτων στην ενήλικη ζωή, ως αποτέλεσμα της προσαρμοστικής αντίδρασης στο πρώιμο στρες. Τέλος, υπάρχει μία ύψιστη ανάγκη για βελτίωση των μεθόδων εντοπισμού, διάγνωσης και (συν)εκτίμησης του ιστορικού έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ κατά την παιδική, αλλά και την ενήλικη ζωή, με στόχο την ακριβέστερη πρόβλεψη ανάπτυξης νόσου, απόκρισης στη θεραπεία, καθώς και τον σχεδιασμό στρατηγικών πρόληψης των αρνητικών επιδράσεων του τραυματικού στρες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Πρώιμο στρες, παιδικό τραύμα, άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, γλυκοκορτικοειδή, αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Επιμελητής συγγραφέας: Αγοραστός Αγοραστός, Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Λαγκαδά 196, 56430 - Σταυρούπολη, Θεσσαλονίκη, Email: aagorast@auth.gr

Εισαγωγή

Η βιολογική προσπάθεια διατήρησης μίας πολυεπίπεδης φυσιολογικής ισορροπίας (ομοιόσταση) αποτελεί ιδεατό λειτουργικό στόχο κάθε οργανισμού και χαρακτηρίζεται από συνεχείς αυτορρυθμιστικές προκλήσεις.¹ Η κατάσταση απειλής της δυναμικής αυτής ομοιοστατικής ισορροπίας του οργανισμού ορίζεται ως στρες, με τη συνολική προσαρμοστική απόκριση του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα (αλλόσταση) να είναι ενδεικτική ομοιοστατικής δυσαρμονίας.²

Ο όρος πρώιμο στρες (early life stress, ΠΣ), περιγράφει ένα ευρύ φάσμα δυσάρεστων, στρεσογόνων και δυνητικά επικίνδυνων εμπειριών κατά τη διάρκεια της βρεφικής, παιδικής και εφηβικής ηλικίας (π.χ. κακοποίηση, παραμέληση, αποχωρισμός, γονική απώλεια, ακραία φτώχεια, ενδοοικογενειακή/κοινωνική/σχολική βία), περιλαμβάνοντας ακόμη και γεγονότα της προγεννητικής περιόδου.³ Ο όρος παιδικό τραύμα (childhood trauma, ΠΤ) αντιπροσωπεύει μία ειδική μορφή του ΠΣ και ορίζεται ως ένα τραυματικό γεγονός κακοποίησης (σωματικής, συναισθηματικής, σεξουαλικής) ή παραμέλησης, το οποίο ενέχει κίνδυνο τραυματισμού ή θανάτου, απειλή της σωματικής ακεραιότητας του εαυτού ή άλλων, προκαλεί τρόμο, φόβο ή αίσθημα αβοήθητου κατά τη στιγμή που συμβαίνει και ξεπερνά την ικανότητα του ατόμου να ανταπεξέλθει.⁴ Το πρώιμο στρες και το παιδικό τραύμα (ΠΣ/ΠΤ) συνιστούν μείζονα ζητήματα δημόσιας υγείας,⁵ με περίπου 2/3 του ενήλικου γενικού πληθυσμού να έχει βιώσει κάποια μορφή ΠΣ/ΠΤ.⁶

Η συσσωρευμένη ή υπερβολική έκθεση στο στρες, ιδίως σε αναπτυξιακά στάδια υψηλής ευαλωτότητας και νευροπλαστικότητας (όπως στην περίπτωση του ΠΣ/ΠΤ) μπορεί να προκαλέσει μία χρόνια παθοφυσιολογική διαταραχή, με κύριο άξονα το ανθρώπινο νευροενδοκρινικό σύστημα στρες, με επακόλουθες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία μακροπρόθεσμα.^{7,8} Πλήθος μελετών αναδεικνύουν μία σαφή αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΠΣ/ΠΤ και ποιότητας ζωής των ενηλίκων, με την ψυχική αλλά και τη σωματική υγεία να επηρεάζονται εξίσου σημαντικά.⁹ Ένα θετικό ιστορικό έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης και αρνητικής έκβασης ψυχικών διαταραχών (π.χ. κατάθλιψη, διαταραχή μετατραυματικού στρες, σχιζοφρένεια),¹⁰⁻¹² καθώς και συμπεριφορών υψηλού κινδύνου, όπως η κατάχρηση ουσιών και οι απόπειρες αυτοκτονίας,^{13,14} στη μετέπειτα ενήλικη ζωή. Αντιστοίχως, ιστορικό ΠΣ/ΠΤ φαίνεται να σχετίζεται και με αρνητικές επιπτώσεις στη σωματική υγεία, όπως καρδιαγγειακές, γαστρεντερικές, νευρομυοσκελετικές, αναπνευστικές, φλεγμονώδεις και μεταβολικές διαταραχές, σύνδρομο χρόνιου πόνου, μεγαλύτερο αριθμό ιατρικών επισκέψεων αλλά και διαγνώσεων.¹⁵⁻¹⁷ Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες του ΠΣ/ΠΤ θα μπορούσαν, λοιπόν, να εκληφθούν ως ένας κοινός αναπτυξιακός παράγοντας κινδύνου για αυξημένη ψυχική και σωματική νοσηρότητα και

θνητότητα στην ενήλικη ζωή.¹⁸⁻²¹

Βιολογική απόκριση στο στρες

Το σύστημα στρες του ανθρώπου περιλαμβάνει κεντρικά και περιφερικά τμήματα. Τα κεντρικά μέρη του συστήματος στρες εντοπίζονται στον προμετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή, τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος, ενώ τα περιφερικά μέρη αποτελούνται από α) τον υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακό άξονα (ΥΥΕ άξονας) με τα γλυκοκορτικοειδή (ΓΚ) ως κύρια περιφερικά μόρια σηματοδότησης και β) τα σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ, συμπαθητικό νευρικό σύστημα, συμπαθητικό-αδρενομυελικό σύστημα και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα) και τις κατεχολαμίνες (επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη) ως κύρια περιφερικά μόρια σηματοδότησης.²

Η ενεργοποίηση του συστήματος του στρες από το μεταιχμιακό σύστημα, ως απάντηση σε ένα εκλαμβανόμενο από τον προμετωπιαίο φλοιό ως απειλητικό ερέθισμα, οδηγεί φυσιολογικά σε μία προσαρμοστική και χρονικά περιορισμένη μικρο-, μεσο- και μακροφυσιολογική αντισταθμιστική απόκριση, με στόχο την ανακατεύθυνση της ενέργειας ανάλογα με τις τρέχουσες ανάγκες.^{2,22} Ενδεχόμενη δυσλειτουργία του κεντρικού συστήματος στρες μπορεί να επηρεάσει εγκεφαλικές δομές, από τον προμετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή και τον υποθάλαμο, μέχρι το εγκεφαλικό στέλεχος, τροποποιώντας έτσι τόσο την περιφερική δραστηριότητα του συστήματος στρες (π.χ. μοριακή σηματοδότηση των ΓΚ), όσο και τη συνολική απόκριση στο στρες.^{7,8,23} Μία χρόνια, μη προσαρμοστική, ενεργοποίηση του συστήματος στρες (όπως π.χ. σε περιπτώσεις ΠΣ/ΠΤ) έχει ως αποτέλεσμα τη χρόνια απορρύθμιση της νευροενδοκρινικής απόκρισης σε στρεσογόνα ερεθίσματα (υπερ- ή υποευαισθητοποίηση), με αποτέλεσμα υπερβολική ή και χρονίως μειωμένη ανταποκρισιμότητα του συστήματος με συνολική έκπτωση συστημικής λειτουργικότητας, και εκδήλωση παθοφυσιολογίας μακροπρόθεσμα.^{8,24-26}

Αναφορικά με την επίδραση του ΠΣ/ΠΤ στην εξέλιξη, διαφοροποίηση και λειτουργία του συστήματος στρες στον άνθρωπο, υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν τον συνολικό αντίκτυπο στη φυσιολογία και το συνολικό αλλοστατικό φορτίο κάθε ανθρώπου,²⁷ όπως η σφοδρότητα, διάρκεια, φύση και συχνότητα έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ.^{28,29} Ίσως, όμως, τη σημαντικότερη παράμετρο να αποτελεί η συγκεκριμένη χρονική τοποθέτηση της έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ στην αναπτυξιακή πορεία κάθε οργανισμού, που επηρεάζει τον πλαστικό προγραμματισμό του άξονα ΥΥΕ μέσω της σηματοδότησης των ΓΚ ανάλογα με την ηλικιακή φάση.^{30,31}

Ηλικία του τραυματικού στρες και νευροαναπτυξιακή ευαισθητοποίηση

Αν και η λειτουργική διαδρομή του άξονα του στρες εξελίσσεται διαρκώς, υπάρχουν συγκεκριμένες περίοδοι έντονης πλαστικότητας και ευαλωτότητας.^{24,32,33} Παρόμοια με τον άξονα ΥΥΕ, η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος ακολουθούν επίσης μη γραμμικά αναπτυξιακά μοτίβα μέχρι την ηλικία των 25 ετών, με συγκεκριμένες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.³⁴ Πλήθος ερευνητικών ευρημάτων επιβεβαιώνουν τη χρονική διαφοροποίηση των βιολογικών επιπτώσεων του ΠΣ/ΠΤ, ανάλογα με την ειδική αναπτυξιακή ηλικία έκθεσης σε αυτό.^{33,35}

Μία από τις πλέον ευάλωτες περιόδους στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) του ανθρώπου αποτελούν τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής,³⁶ κατά τα οποία ο άξονας ΥΥΕ, μετά από μία αρχική περίοδο αυξημένης απόκρισης στο στρες, μεταπίπτει σε μία κατάσταση υποδραστηριότητας, με χαμηλά επίπεδα βασικής και επαγόμενης από στρες κορτιζόλης.^{32,33,36-38} Προοδευτικές μελέτες καταδεικνύουν πως η απόκριση στο στρες εξασθενεί με την πάροδο του χρόνου από την πρώιμη παιδική προς την προσχολική ηλικία,^{32,33,38} υποστηρίζοντας έτσι την υπόθεση μίας «κοινωνικής εξομάλυνσης» του ΥΥΕ άξονα, διαμεσολαβούμενης από ένα «στοργικό φροντιστή» (π.χ. γονέα), ο οποίος

εκλαμβάνεται ως προστατευτικό ερέθισμα, διατηρώντας χαμηλά τα επίπεδα των ΓΚ.³⁹⁻⁴¹ Στη βιβλιογραφική ανασκόπηση των Struber et al⁴² περιγράφονται επίσης σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της γλυκοκορτικοειδικής σηματοδότησης και των οδών ωκυτοκίνης, εξηγώντας πιθανώς τον αντίκτυπο του ΠΣ/ΠΤ κατά την παιδική ηλικία. Αντίθετα, η απουσία «στοργικού φροντιστή» (π.χ. παραμέληση) και το ΠΣ/ΠΤ, επιτείνουν την ευαισθησία του άξονα του στρες και σε συνάρτηση με τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης, πιθανώς οδηγούν σε απευαισθητοποίηση των υποδοχέων των ΓΚ, επιφέροντας έτσι αλλαγή στη φυσιολογική ανάπτυξη του άξονα ΥΥΕ,³² με αποτέλεσμα μία μειωμένη ανταποκρισιμότητα. Μελέτες των Kuhlman et al^{28,30} επιβεβαιώνουν ότι το ΠΣ/ΠΤ κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής σχετίζεται με παρατεταμένη γλυκοκορτικοειδική ενεργοποίηση, ως απάντηση σε κοινωνικό στρες κατά την εφηβεία. Παρομοίως, σε μία μακροχρόνια μελέτη σε ορφανά παιδιά, οι McLaughlin et al⁴³ αναφέρουν ότι νέοι που είχαν τεθεί σε ανάδοχη οικογένεια πριν από την ηλικία των 2 ετών παρουσίασαν παρόμοιες αντιδράσεις κορτιζόλης με νέους που δεν ιδρυματοποιήθηκαν ποτέ, ενώ νέοι που είχαν βιώσει παρατεταμένη ιδρυματοποίηση εμφάνισαν αμβλυμένες αντιδράσεις κορτιζόλης σε ψυχοκοινωνικό στρες.

Μία ακόμη ιδιαίτερα ευαίσθητη αναπτυξιακή περίοδο αποτελεί η εφηβεία, με παρατηρούμενες μείζονες αλλαγές στον άξονα του στρες, ο οποίος πλέον μεταπίπτει σε μία κατάσταση υπερδραστηριότητας,^{44,45} με αυξημένη ανταποκρισιμότητα του άξονα ΥΥΕ και αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ηρεμίας^{38,46} και σε απάντηση σε στρες.^{38,46,47} Στην ηλικία αυτή, η γονεϊκή φροντίδα δε φαίνεται να τροποποιεί την αντιδραστικότητα του άξονα ΥΥΕ.⁴⁰ Ωστόσο, ο βαθμός αυτονομίας και σεξουαλικής ωρίμανσης, που χαρακτηρίζουν την εφηβεία, ενδεχομένως να επηρεάζουν τη λειτουργία του νευροενδοκρινικού άξονα, σε συνάρτηση με τη διάδραση με τα νέα σεξουαλικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα.³⁰ Σημαίνων επίσης είναι και ο ρόλος των ορμονικών αλλαγών της εφηβικής περιόδου, με τα οιστρογόνα να καταστέλλουν την υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ στις γυναίκες.⁴⁸ Μελέτες σε ανθρώπους που βίωσαν ΠΣ/ΠΤ κατά την εφηβεία, ανέφεραν μειωμένα επίπεδα βασικής κορτιζόλης⁴⁹ και αμβλυμένη γλυκοκορτικοειδική απόκριση στο ψυχοκοινωνικό στρες,⁵⁰ αναδεικνύοντας την αντίθεση με την επίδραση που έχει το ΠΣ/ΠΤ στον ΥΥΕ άξονα, κατά τη βρεφική ηλικία.

Οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές στη δραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ επηρεάζουν και τις παθοφυσιολογικές οδούς που παίζουν ένα ρόλο στην εμφάνιση συγκεκριμένων ψυχικών διαταραχών. Για παράδειγμα, ενώ η έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ κατά την παιδική ηλικία αυξάνει ισότιμα τον κίνδυνο τόσο για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ), όσο και για διαταραχή μετατραυματικού στρες (ΔΜΤΣ) στην ενήλικη ζωή, η έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ κατά την εφηβεία αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο για ΔΜΤΣ παρά για ΜΚΔ.³¹ Εκτός αυτού, όμως, δυσλειτουργία του νευροενδοκρινικού συστήματος στρες μπορεί να συμπαρασύρει και τη λειτουργία επιπλέον σημαντικών ομοιοστατικών συστημάτων.

Ανοσιακό σύστημα και φλεγμονή

Το ανοσιακό σύστημα και η φλεγμονή αποτελούν ένα εγγενές τμήμα της απάντησης στο στρες, απαραίτητο στις λειτουργίες της επούλωσης, της προσαρμογής και της επιβίωσης.^{51,52} Ολοένα και περισσότερα ερευνητικά δεδομένα εμπλέκουν το ανοσιακό σύστημα στη διαχείριση και αντοχή στο στρες μέσω περιφερικών και κεντρικών μηχανισμών δράσης, οι οποίοι επηρεάζουν τον εγκέφαλο και κάθε σχετιζόμενη με στρες νευροενδοκρινική και νευροβιολογική απόκριση.⁵³ Το οξύ στρες ενεργοποιεί την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, βοηθώντας έτσι στην οργάνωση της περαιτέρω ανοσολογικής απόκρισης.⁵⁴ Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες πυροδοτούν επίσης την έκκριση ΓΚ, τα οποία βοηθούν στον τερματισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης.⁵⁵ Τα παραπάνω αποτελούν μέρος μίας εξαιρετικά πολύπλοκης νευροανοσοενδοκρινικής αλληλεπίδρασης, μεταξύ του νευροενδοκρινικού άξονα και του ανοσιακού συστήματος.^{51,52,55}

Ένα απορρυθμισμένο νευροενδοκρινικό σύστημα μπορεί να προωθήσει το βιολογικό γήρας και το οξειδωτικό στρες, ενισχύοντας τη σχετιζόμενη με φλεγμονή ή ανοσοκαταστολή νοσηρότητα.^{25,51,52,55} Αντίστοιχα, ιστορικό έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ έχει αναφερθεί επανειλημμένως ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για περιφερική ανοσολογική απορρύθμιση, που σχετίζεται μακροπρόθεσμα με έναν ανοσολογικά δυσλειτουργικό φαινότυπο στην ενήλικη ζωή⁵⁶⁻⁵⁸ και με ένα μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ασθένειας ανοσολογικής αρχής.^{25,51,52} Η σχετική έρευνα έχει επικεντρωθεί κυρίως στις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, με προεξάρχουσα την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), καθώς και στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), για τον προσδιορισμό του ανοσολογικού status σε άτομα με ιστορικό ΠΣ/ΠΤ (για λεπτομερή ανασκόπηση βλ.⁷).

Μεταβολισμός

Το σύστημα του στρες συνδέεται άρρηκτα με τον μεταβολισμό. Τα ΓΚ, ως τα τελικά προϊόντα του άξονα ΥΥΕ, διεγείρουν την όρεξη, τροποποιούν την έκκριση ινσουλίνης και λεπτίνης και επιδρούν στους ιστούς, αυξάνοντας την όρεξη για φαγητό και το σωματικό βάρος.⁵⁹ Μία χρονίως απορρυθμισμένη νευροενδοκρινική ισορροπία μετά από έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ μπορεί, λοιπόν, να οδηγήσει και σε διαταραχή του μεταβολισμού.⁶⁰ Για παράδειγμα, μεταξύ παχύσαρκων ατόμων η συχνότητα ιστορικού έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ είναι διπλάσια σε σχέση με αυτή ατόμων φυσιολογικού βάρους σώματος (69% vs. 39%).⁶¹ Παρομοίως, το ΠΣ/ΠΤ έχει συσχετισθεί επανειλημμένως επίσης με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, παχυσαρκία και σπλαγχνική εναπόθεση λίπους, δυσλιπιδαιμία και προδιαβήτη.⁶²⁻⁶⁴

Ύπνος και κίρκαδιανό σύστημα

Το ανθρώπινο κίρκαδιανό σύστημα (ΚΣ), σε συνέργεια με τον ύπνο, προωθεί και εγγυάται τη χρονική οργάνωση και τον συντονισμό πολυάριθμων νευροενδοκρινικών διεργασιών, όπως οι ημερήσιες μεταβολές στην κεντρική και περιφερική δραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ και του ΑΝΣ και στην επινεφριδιακή ευαισθησία στην αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη, διεγείροντας έτσι την κίρκαδιανή έκκριση ΓΚ αλλά και επηρεάζοντας την 24ωρη ευαισθησία των διαφόρων ιστών στα ΓΚ, μέσω της κίρκαδιανής φωσφορυλίωσης/αποφωσφορυλίωσης των υποδοχέων των ΓΚ (για λεπτομερή ανασκόπηση βλ.⁶⁵). Αντίθετα, οξύ ή και χρόνιο στρες μπορεί να επηρεάσει σημαντικές δομές του κεντρικού ΚΣ στο ΚΝΣ και να οδηγήσει σε κίρκαδιανή απορρύθμιση (χρονοδιάσπαση) σε νευροενδοκρινικό και μοριακό επίπεδο και διαταραχές του ύπνου.⁶⁶ Πρόσφατες έρευνες εστιάζουν στον πιθανό αιτιολογικό ρόλο της χρονοδιάσπασης και των χρόνιων διαταραχών ύπνου στην ανάπτυξη των μακροπρόθεσμων νευροενδοκρινικών επιπτώσεων της έκθεσης σε τραυματικό στρες, μέσω της απώλειας της χρονικής οργάνωσης και της κατάρρευσης της αρμονικής λειτουργίας του άξονα ΥΥΕ, του ΑΝΣ και του ύπνου.^{66,67} Για παράδειγμα, ιστορικό ΠΣ/ΠΤ έχει συσχετισθεί στενά και επανειλημμένα με χρόνιες και ανθεκτικές στη θεραπεία διαταραχές ύπνου στην ενήλικη ζωή στο γενικό πληθυσμό.⁶⁸⁻⁷⁰ Η απορρύθμιση του κίρκαδιανού συστήματος και του ύπνου που ακολουθεί την εμπειρία ενός ΠΣ/ΠΤ, μπορεί, λοιπόν, να επιτείνει την χρόνια ευαλωτότητα σε σχετιζόμενες με στρες διαταραχές.^{65,66,71}

Γενετικοί και επιγενετικοί μηχανισμοί

Τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον στην ψυχιατρική έχει επικεντρωθεί στον κεντρικό ρόλο της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικής προδιάθεσης με περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς και στις επιγενετικές αλλαγές που τροποποιούν δυναμικά την πολυεπίπεδη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης.⁷² Συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί που ελέγχουν τη λειτουργία του νευροενδοκρινικού άξονα στρες μπορούν να επηρεάσουν θετικά ή αρνητικά την αντιδραστικότητα σε ΠΣ/ΠΤ, ενώ σχετικές επιγενετικές αλλαγές στο

μεταγράφημα μετά από έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ μπορούν να διαδραματίσουν κεντρικό ρόλο στη ψυχοβιολογική προσαρμοστικότητα και τις μακροχρόνιες λειτουργικές επιπτώσεις διαταραχών σχετιζόμενων με τραυματικό στρες.^{37,73}

Δύο από τις πιο πρωτοποριακές μελέτες που διερεύνησαν την αλληλεπίδραση μεταξύ ΠΣ/ΠΤ και γονιδιακών πολυμορφισμών, διενεργήθηκαν από τους Caspi et al. Στην πρώτη μελέτη, η αλληλεπίδραση έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ με γονότυπο μονοαμινοξειδάσης-A (MAOA), σχετιζόμενο με χαμηλά επίπεδα έκφρασης MAOA, συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αντικοινωνικής διαταραχής προσωπικότητας στην ενήλικη ζωή.⁷⁴ Στη δεύτερη προοπτική μελέτη μιας αντιπροσωπευτικής κοορτής γεννήσεων, οι λειτουργικοί πολυμορφισμοί στην περιοχή προαγωγού του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης (5-HTTLPR) βρέθηκαν να επηρεάζουν την επίδραση του ΠΣ/ΠΤ στην εκδήλωση κατάθλιψης σε ενήλικες, με την παρουσία του βραχέος αλληλίου να σχετίζεται με πιο βαριά καταθλιπτικά συμπτώματα και με αυτοκτονικότητα.⁷⁵ Τα ανωτέρω δεδομένα επιβεβαιώθηκαν αργότερα από τους Karg et al⁷⁶ υποστηρίζοντας πως ο πολυμορφισμός 5-HTTLPR πιθανώς να επηρεάζει τη συναισθηματική απόκριση στο ΠΣ/ΠΤ,⁷⁷ αν και μία πρόσφατη μετα-ανάλυση προκρίνει κλινικά ηπιότερες επιπτώσεις της αλληλεπίδρασης του βραχέος 5-HTTLPR αλληλίου με την έκθεση σε στρεσογόνες εμπειρίες και μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.⁷⁸ Μέχρι σήμερα, τα δεδομένα εμπλέκουν κυρίως ακόμη δύο γονίδια: το γονίδιο του στοιχείου απόκρισης στα ΓΚ (glucocorticoid response element, GRE) και τον υποδοχέα 1 της κορτικοεκλυτίνης (CRHR1) του γονιδίου FKBP5.^{79,80}

Η έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ μπορεί να οδηγήσει και σε επιγενετικές αλλαγές στην έκφραση σημαντικών γονιδίων για τη λειτουργία του συστήματος στρες (π.χ. BDNF, KITLG),^{81,82} ειδικότερα στο ΚΝΣ (π.χ. υπόκαμπος, αμυγδαλή), και να επηρεάσει έτσι την νευροενδοκρινική απαντητικότητα και τη διαδικασία εδραίωσης τραυματικών εμπειριών στη μνήμη.^{83,84} Περαιτέρω έρευνες ολικού γονιδιώματος έδειξαν χαρακτηριστικά σημαντικές αλλαγές και στη μεθυλίωση μεγάλου αριθμού γονιδίων στην περιφέρεια (π.χ. λευκοκύτταρα) σε πληθυσμούς με ιστορικό έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ,^{85,86} ενώ μάλιστα οι αλλαγές αυτές ήταν πιο έκδηλες σε πληθυσμούς με πιο πρώιμη έκθεση σε στρες (π.χ. πρώιμη παιδική ηλικία).

Απεικονιστικά ευρήματα

Το ΠΣ/ΠΤ έχει συσχετιστεί με αξιοσημείωτες δομικές και λειτουργικές αλλαγές του εγκεφάλου, ακόμη και δεκαετίες αργότερα,^{87,88} επηρεάζοντας τη γνωστική, συμπεριφορική, συναισθηματική και βιολογική απαντητικότητα, καθώς και τη μνήμη.^{27,89} Οι περισσότερες ογκομετρικές απεικονιστικές έρευνες περιγράφουν ένα μειωμένο όγκο της αμυγδαλής και του υπόκαμπου, όπως και συχνά του κογχομετωπιαίου φλοιού και του εμπρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, σε ενήλικες με ιστορικό έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ.^{87,88,90,91} Ειδικά ο υπόκαμπος αποτελεί σημαίνουσα εγκεφαλική δομή εξαιτίας του ρόλου του στις μνημονικές και γνωστικές λειτουργίες και της υψηλής του πυκνότητας σε υποδοχείς ΓΚ και αντίστοιχα η αμυγδαλή, εξαιτίας της κεντρικής της θέσης στην ενεργοποίηση του συστήματος στρες. Η επίδραση, βέβαια του ΠΣ/ΠΤ στις δομές αυτές εξαρτάται από τη συγκεκριμένη ηλικία κατά την έκθεση, καθώς η λειτουργική ευαλωτότητα των δομών αυτών στο στρες διαφέρει ηλικιακά.⁸⁸ Τέλος, ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα λειτουργικά ευρήματα που υποδεικνύουν μία χρόνια υπεραντιδραστικότητα της αμυγδαλής στην ενήλικη ζωή μετά από έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ,^{87,90} όπως επίσης και την επίδραση του ΠΣ/ΠΤ στη συνδεσιμότητα των σχετικών εγκεφαλικών δομών μεταξύ τους, με μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού και της αμυγδαλής και αυξημένη συνδεσιμότητα μεταξύ αμυγδαλής και υπομέλανα τόπου.⁸⁸

Εξελικτικά ερμηνευτικά μοντέλα

Η υπόθεση της αναπτυξιακής προέλευσης των νόσων (*developmental origin hypothesis*) στην εξελικτική βιολογία, υποδηλώνει ότι η απαρχή της εκάστοτε ενήλικης παθολογίας εντοπίζεται σε διαταραχές της φυσιολογικής αναπτυξιακής διαδικασίας από την αρχή της ζωής, που κυμαίνονται από άμεσες αιτιώδεις συσχετίσεις, έως πολύπλοκες, αλληλοεπιδρώσες περιβαλλοντικές επιπτώσεις.⁹²⁻⁹⁴ Κατά τις τελευταίες δεκαετίες η πολυπλοκότητα της συσχέτισης μεταξύ ΠΣ/ΠΤ και νοσηρότητας στην ενήλικη ζωή έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη διαφόρων επεξηγηματικών θεωρητικών μοντέλων.

Σύμφωνα με το αθροιστικό μοντέλο στρες (*diathesis-stress model*),⁹⁵ όταν η συσσώρευση στρεσογόνων παραγόντων κατά τη διάρκεια της ζωής υπερβαίνει έναν ορισμένο ουδό, ο κίνδυνος ανάπτυξης νόσου ενισχύεται σε άτομα με σημαντική έκθεση σε στρες. Το μοντέλο αυτό εξελίχθηκε περαιτέρω από τον Bruce McEwen,²⁵ ο οποίος εισήγαγε την υπόθεση του χρόνιου αλλοστατικού φορτίου στην εξέλιξη νοσηρότητας. Οι Gluckman et al⁹² υποστηρίζουν, από την άλλη, έναν κεντρικό ρόλο του ΠΣ/ΠΤ, ως παράγοντα αναπτυξιακών (επιγενετικών) αλλαγών στις προσαρμοστικές απαντήσεις του οργανισμού, οι οποίες όμως οδηγούν σε ασυμφωνία μεταξύ του φαινοτυπικού προσαρμοστικού αποτελέσματος και της ικανότητας αντιμετώπισης των τρεχόντων στρεσογόνων συνθηκών, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νοσηρότητας (*match/mismatch hypothesis*). Σε αντίθεση με το αθροιστικό μοντέλο στρες, η υπόθεση αυτή της αναντιστοιχίας υποστηρίζει ότι το ΠΣ/ΠΤ μπορεί να έχει ακόμη και ευνοϊκά αποτελέσματα αποτελώντας πιθανή πηγή προσαρμοστικότητας και ενδεχομένως ενεργού αντιμετώπισης στρεσογόνων παραγόντων, ενισχύοντας έτσι και την ανθεκτικότητα στο στρες («εμβολιασμός» κατά του στρες). Ομοίως, το μοντέλο «*for-better-and-for-worse*», που προτάθηκε από τους Belsky και Beaver,⁹⁶ υποθέτει ότι η γενετική ευαισθησία θα πρέπει να ερμηνεύεται με βάση το εκάστοτε πλαίσιο και ότι, ανάλογα με το περιβάλλον, θα μπορούσε να είναι ευεργετική ή όχι. Οι Nederhof et al πρότειναν ένα πιο απαρτιωτικό μοντέλο, βασιζόμενο στη θεωρία της αλληλεπίδρασης της γενετικής ευαισθησίας με την προγραμματιστική επίδραση της έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ σε ατομικό επίπεδο.^{97,98} Πρόσφατα, οι Daskalakis et al³⁷ επέκτειναν το παραπάνω μοντέλο, προτείνοντας ένα μοντέλο 3 σταδίων (*three-hit model*), κατά το οποίο η αλληλεπίδραση του ατομικού βιολογικού υπόβαθρου ευαισθησίας (π.χ. γενετικού προφίλ) (1) με την έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ (2) οδηγεί σε έναν πρώιμο αναπτυξιακό προγραμματισμό και την ανάδυση ενός φαινοτύπου με διαφοροποιημένη ευαισθησία και λειτουργία του άξονα του στρες, ο οποίος με τη σειρά του αλληλεπιδρά με μελλοντικές στρεσογόνες καταστάσεις ή αντισταθμιστικούς παράγοντες (3), καθορίζοντας το βαθμό ευαισθησίας ή ανθεκτικότητας, ανάλογα με τον τύπο των προβλημάτων. Το μοντέλο αυτό αναδεικνύει την εξαιρετική πλαστικότητα του ΚΝΣ και υποστηρίζει την άποψη του Seymour Levine⁹⁹ πως αναπτυξιακά «τύποτα δεν είναι γραμμένο ανεξίτηλα σε πέτρα» (βλ. Εικόνα 1).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αλλά και μία νέα αισιόδοξη προσέγγιση στη θεώρηση του αντίκτυπου του ΠΣ/ΠΤ στην ενήλικη ζωή, υποστηρίζεται από το εξελικτικό μοντέλο των «κρυμμένων ταλέντων» των Ellis et al¹⁰⁰ Σύμφωνα με αυτό, αν και οι αντιξοότητες της πρώιμης ζωής μπορούν να υπονομεύσουν την υγιή ανάπτυξη, τα παιδιά που μεγαλώνουν σε σκληρά περιβάλλοντα δύνανται να αναπτύξουν ικανοποιητικές, ή ακόμα και προηγμένες, δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων σε ιδιαίτερα στρεσογόνα πλαίσια («κρυμμένα ταλέντα»), που αναπαριστούν μία μορφή προσαρμοστικής ευφυΐας και εγγυώνται την αποτελεσματική λειτουργικότητα σε δύσκολες και απρόβλεπτες συνθήκες ζωής.

Συμπεράσματα

Ο εντοπισμός παραγόντων που σχετίζονται με τον κίνδυνο δυσπροσαρμοστικής εξέλιξης μετά από έκθεση σε ΠΣ/ΠΤ είναι θέμα κεντρικής σημασίας ερευνητικά, αλλά και κλινικά.¹⁰¹ Η καλύτερη κατανόηση της λειτουργικής και χρονικής ευαισθησίας των εμπλεκόμενων νευροενδοκρινικών συστημάτων θα μπορούσε να προσφέρει νέες γνώσεις σχετικά με τις

παθοφυσιολογικές οδούς που συνδέουν το τοξικό στρες κατά τα αναπτυξιακά στάδια, κυρίως της πρώιμης παιδικής ηλικίας και της εφηβείας με ψυχοπαθολογία και σωματική συννοσηρότητα στην ενήλικη ζωή.^{7,19} Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν περισσότερους συνεπιδρώντες παράγοντες, αλλά κυρίως τη χρονική τους αλληλουχία και τις συνδυασμένες επιδράσεις τους σε επιδημιολογικό, βιολογικό και επιγενετικό επίπεδο, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη το δυνητικά καθυστερημένο χρονικό πλαίσιο για την έκφραση των αποτελεσμάτων τους, αλλά και την προοπτική ανάπτυξης ιδιαίτερων δεξιοτήτων στην ενήλικη ζωή, ως αποτέλεσμα της προσαρμοστικής αντίδρασης στο πρώιμο στρες. Τέλος, υπάρχει μία ύψιστη ανάγκη για βελτίωση των μεθόδων εντοπισμού, διάγνωσης και (συν)εκτίμησης της έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ κατά την παιδική, αλλά και την ενήλικη ζωή. Πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό έκθεσης σε ΠΣ/ΠΤ, τον αριθμό και το είδος των δυσάρεστων εμπειριών, θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ακριβέστερη πρόβλεψη ανάπτυξης νόσου, απόκρισης στη θεραπεία, καθώς και στον σχεδιασμό στρατηγικών πρόληψης των αρνητικών επιδράσεων του τραύματος.¹⁰² Ο εντοπισμός και η θεραπεία των «κρυμμένων πληγών» που προκαλούνται από το ΠΣ/ΠΤ, θα πρέπει, επομένως, να αποτελέσει προτεραιότητα στις παρεμβάσεις δημόσιας υγείας.

Βιβλιογραφία

1. Buchman TG. The community of the self. *Nature* 2002, 420:246-251, doi: 10.1038/nature01260
2. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009, 5:374-381, doi: 10.1038/nrendo.2009.106
3. Reynolds RM, Labad J, Buss C, Ghaemmaghami P, Raikkonen K. Transmitting biological effects of stress in utero: Implications for mother and offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2013, 38:1843-1849, doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.018
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed.* American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013, doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
5. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* 2009, 373:68-81, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61706-7
6. Merrick MT, Ford DC, Ports KA, Guinn AS. Prevalence of Adverse Childhood Experiences From the 2011-2014 Behavioral Risk Factor Surveillance System in 23 States. *JAMA Pediatr* 2018, 172:1038-1044, doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2537
7. Agorastos A, Pervanidou P, Chrousos GP, Baker DG. Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation. *Front Psychiatry* 2019, 10:118, doi: 10.3389/fpsy.2019.00118
8. Agorastos A, Pervanidou P, Chrousos GP, Kolaitis G. Early life stress and trauma: developmental neuroendocrine aspects of prolonged stress system dysregulation. *Hormones (Athens)* 2018, 17:507-520, doi: 10.1007/s42000-018-0065-x
9. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017, 2:e356-e366, doi: 10.1016/S2468-2667(17)30118-4
10. Scott KM, Von Korff M, Angermeyer MC, Benjet C, Bruffaerts R, de Girolamo G, et al. Association of childhood adversities and early-onset mental disorders with adult-onset chronic physical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2011, 68:838-844, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.77
11. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012, 169:141-151, doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11020335

12. 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, 160:1453-1460, doi: 10.1176/appi.ajp.160.8.1453
13. Fuller-Thomson E, Filippelli J, Lue-Crisostomo CA. Gender-specific association between childhood adversities and smoking in adulthood: findings from a population-based study. *Public Health* 2013, doi: 10.1016/j.puhe.2013.01.006
14. Zatti C, Rosa V, Barros A, Valdivia L, Calegari VC, Freitas LC, et al. Childhood trauma and suicide attempt: A meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry Res* 2017, 256:353-358, doi: 10.1016/j.psychres.2017.06.082
15. Springer KW, Sheridan J, Kuo D, Carnes M. Long-term physical and mental health consequences of childhood physical abuse: results from a large population-based sample of men and women. *Child Abuse Negl* 2007, 31:517-530, doi: 10.1016/j.chiabu.2007.01.003
16. Paras ML, Murad MH, Chen LP, Goranson EN, Sattler AL, Colbenson KM, et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009, 302:550-561, doi: 10.1001/jama.2009.1091
17. Wegman HL, Stetler C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med* 2009, 71:805-812, doi: 10.1097/PSY.0b013e3181bb2b46
18. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000, 48:778-790, doi: 10.1016/s0006-3223(00)00998-7
19. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA* 2009, 301:2252-2259, doi: 10.1001/jama.2009.754
20. Jia H, Lubetkin EI. Impact of adverse childhood experiences on quality-adjusted life expectancy in the U.S. population. *Child Abuse Negl* 2020, 102:104418, doi: 10.1016/j.chiabu.2020.104418
21. Taylor SE. Mechanisms linking early life stress to adult health outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:8507-8512, doi: 10.1073/pnas.1003890107
22. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10:397-409, doi: 10.1038/nrn2647
23. Pervanidou P, Makris G, Chrousos G, Agorastos A. Early Life Stress and Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Brain Sci* 2020, 10, doi: 10.3390/brainsci10030169
24. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10:434-445, doi: 10.1038/Nrn2639
25. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998, 338:171-179, doi: 10.1056/NEJM199801153380307
26. 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, 160:1554-1565, doi: 10.1176/appi.ajp.160.9.1554
27. Nemeroff CB. Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron* 2016, 89:892-909, doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.019
28. Kuhlman KR, Geiss EG, Vargas I, Lopez-Duran NL. Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology* 2015, 54:103-114, doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.020
29. Agorastos A, Pittman JO, Angkaw AC, Nievergelt CM, Hansen CJ, Aversa LH, et al. The cumulative effect of different childhood trauma types on self-reported symptoms of adult male depression and PTSD, substance abuse and health-related quality of life in a

- large active-duty military cohort. *J Psychiatr Res* 2014, 58:46-54, doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.07.014
30. Kuhlman KR, Vargas I, Geiss EG, Lopez-Duran NL. Age of Trauma Onset and HPA Axis Dysregulation Among Trauma-Exposed Youth. *J Trauma Stress* 2015, 28:572-579, doi: 10.1002/jts.22054
 31. Maercker A, Michael T, Fehm L, Becker ES, Margraf J. Age of traumatisation as a predictor of post-traumatic stress disorder or major depression in young women. *Br J Psychiatry* 2004, 184:482-487, doi: 10.1192/bjp.184.6.482
 32. Kuhlman KR, Chiang JJ, Horn S, Bower JE. Developmental psychoneuroendocrine and psychoneuroimmune pathways from childhood adversity to disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2017, 80:166-184, doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.020
 33. Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol* 2007, 58:145-173, doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085605
 34. Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, et al. Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS One* 2012, 7:e46970, doi: 10.1371/journal.pone.0046970
 35. Tallot L, Doyere V, Sullivan RM. Developmental emergence of fear/threat learning: neurobiology, associations and timing. *Genes Brain Behav* 2016, 15:144-154, doi: 10.1111/gbb.12261
 36. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10:434-445, doi: 10.1038/nrn2639
 37. Daskalakis NP, Bagot RC, Parker KJ, Vinkers CH, de Kloet ER. The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology* 2013, 38:1858-1873, doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.06.008
 38. Gunnar MR, Wewerka S, Frenn K, Long JD, Griggs C. Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: normative changes and associations with puberty. *Dev Psychopathol* 2009, 21:69-85, doi: 10.1017/S0954579409000054
 39. Hostinar CE, Sullivan RM, Gunnar MR. Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development. *Psychol Bull* 2014, 140:256-282, doi: 10.1037/a0032671
 40. Hostinar CE, Johnson AE, Gunnar MR. Early social deprivation and the social buffering of cortisol stress responses in late childhood: An experimental study. *Dev Psychol* 2015, 51:1597-1608, doi: 10.1037/dev0000029
 41. Gunnar MR, Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002, 27:199-220, doi: 10.1016/s0306-4530(01)00045-2
 42. Struber N, Struber D, Roth G. Impact of early adversity on glucocorticoid regulation and later mental disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2014, 38:17-37, doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.10.015
 43. McLaughlin KA, Sheridan MA, Tibu F, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA 3rd. Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015, 112:5637-5642, doi: 10.1073/pnas.1423363112
 44. Fuhrmann D, Knoll LJ, Blakemore SJ. Adolescence as a sensitive period of brain development. *Trends Cogn Sci* 2015, 19:558-566, doi: 10.1016/j.tics.2015.07.008

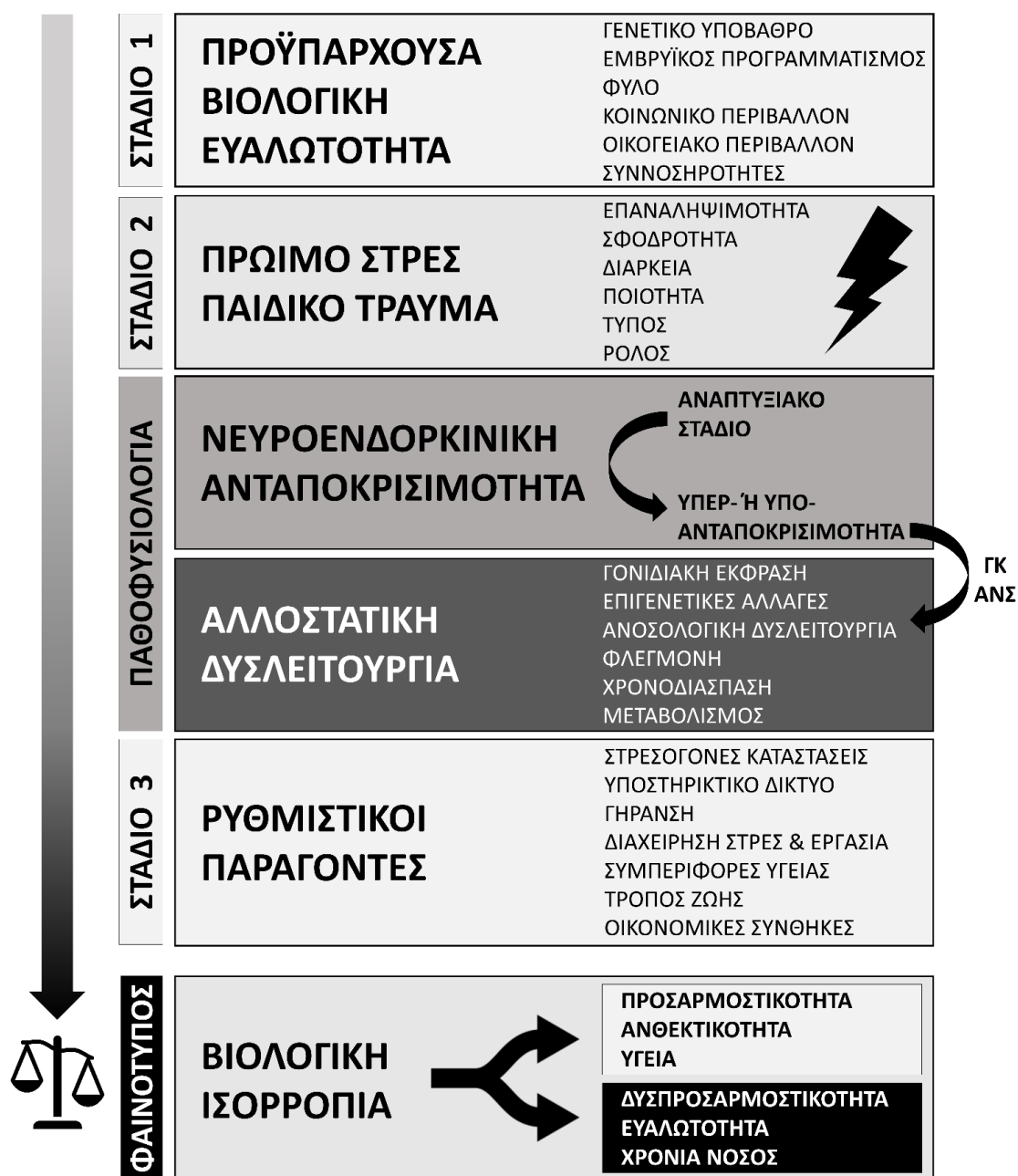
45. Somerville LH, Jones RM, Casey BJ. A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn* 2010, 72:124-133, doi: 10.1016/j.bandc.2009.07.003
46. Stroud LR, Foster E, Papandonatos GD, Handwerger K, Granger DA, Kivlighan KT, et al. Stress response and the adolescent transition: performance versus peer rejection stressors. *Dev Psychopathol* 2009, 21:47-68, doi: 10.1017/S0954579409000042
47. van den Bos E, de Rooij M, Miers AC, Bokhorst CL, Westenberg PM. Adolescents' increasing stress response to social evaluation: pubertal effects on cortisol and alpha-amylase during public speaking. *Child Dev* 2014, 85:220-236, doi: 10.1111/cdev.12118
48. Solomon MB, Herman JP. Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. *Physiol Behav* 2009, 97:250-258, doi: 10.1016/j.physbeh.2009.02.033
49. Vaillancourt T, Duku E, Decatanzaro D, Macmillan H, Muir C, Schmidt LA. Variation in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity among bullied and non-bullied children. *Aggress Behav* 2008, 34:294-305, doi: 10.1002/ab.20240
50. Trickett PK, Gordis E, Peckins MK, Susman EJ. Stress reactivity in maltreated and comparison male and female young adolescents. *Child Maltreat* 2014, 19:27-37, doi: 10.1177/1077559513520466
51. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 332:1351-1362, doi: 10.1056/NEJM199505183322008
52. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005, 5:243-251, doi: 10.1038/nri1571
53. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology* 2017, 42:62-80, doi: 10.1038/npp.2016.90
54. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007, 21:901-912, doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.011
55. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017, 17:233-247, doi: 10.1038/nri.2017.1
56. Rooks C, Veledar E, Goldberg J, Bremner JD, Vaccarino V. Early trauma and inflammation: role of familial factors in a study of twins. *Psychosom Med* 2012, 74:146-152, doi: 10.1097/PSY.0b013e318240a7d8
57. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:409-415, doi: 10.1001/archpsyc.65.4.409
58. Danese A, S JL. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma? *Neuropsychopharmacology* 2017, 42:99-114, doi: 10.1038/npp.2016.198
59. Figlewicz DP. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284:R882-892, doi: 10.1152/ajpregu.00602.2002
60. Pervanidou P, Chrousos GP. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism* 2012, 61:611-619, doi: 10.1016/j.metabol.2011.10.005
61. Mutlu H, Bilgic V, Erten S, Aras S, Tayfur M. Evaluation of the Relationship between Childhood Traumas and Adulthood Obesity Development. *Ecol Food Nutr* 2016, 55:390-401, doi: 10.1080/03670244.2016.1198791
62. Li L, Chassan RA, Bruer EH, Gower BA, Shelton RC. Childhood maltreatment increases the risk for visceral obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2015, 23:1625-1632, doi: 10.1002/oby.21143

63. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BW. Personality traits and childhood trauma as correlates of metabolic risk factors: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012, 36:85-91, doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.10.001
64. Li L, Garvey WT, Gower BA. Childhood Maltreatment Is an Independent Risk Factor for Prediabetic Disturbances in Glucose Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017, 8:151, doi: 10.3389/fendo.2017.00151
65. Agorastos A, Nicolaides NC, Bozikas VP, Chrousos GP, Pervanidou P. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. *Front Psychiatry* 2019, 10:1003, doi: 10.3389/fpsyt.2019.01003
66. Agorastos A, Olff M. Traumatic stress and the circadian system: Neurobiology, timing and treatment of posttraumatic chronodisruption. *Eur J Psychotraumatol* 2020, 11:1833644, doi: 10.1080/20008198.2020.1833644
67. Agorastos A, Kellner M, Baker DG, Otte C. When time stands still. An integrative review on the role of chronodisruption in PTSD. *Curr Opin Psychiatry* 2014, 27:385-392, doi: 10.1097/YCO.0000000000000079
68. Greenfield EA, Lee C, Friedman EL, Springer KW. Childhood abuse as a risk factor for sleep problems in adulthood: evidence from a U.S. national study. *Ann Behav Med* 2011, 42:245-256, doi: 10.1007/s12160-011-9285-x
69. Baiden P, Fallon B, den Dunnen W, Boateng GO. The enduring effects of early-childhood adversities and troubled sleep among Canadian adults: a population-based study. *Sleep Med* 2015, 16:760-767, doi: 10.1016/j.sleep.2015.02.527
70. Koskenvuo K, Hublin C, Partinen M, Paunio T, Koskenvuo M. Childhood adversities and quality of sleep in adulthood: A population-based study of 26,000 Finns. *Sleep Med* 2010, 11:17-22, doi: 10.1016/j.sleep.2009.03.010
71. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev* 2008, 12:197-210, doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.007
72. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003, 33 Suppl:245-254, doi: 10.1038/ng1089
73. Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology* 2014, doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.013
74. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002, 297:851-854, doi: 10.1126/science.1072290
75. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003, 301:386-389, doi: 10.1126/science.1083968
76. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011, 68:444-454, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189
77. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008, 33:312-319, doi: 10.1038/sj.npp.1301422
78. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, Ma Y, Anstey KJ, Banaschewski T, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress

- and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry* 2018, 23:133-142, doi: 10.1038/mp.2017.44
79. Gillespie CF, Phifer J, Bradley B, Ressler KJ. Risk and resilience: genetic and environmental influences on development of the stress response. *Depress Anxiety* 2009, 26:984-992, doi: 10.1002/da.20605
 80. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM, Lohr JB, Braun S, Oakley RH. Molecular and cell signaling targets for PTSD pathophysiology and pharmacotherapy. *Neuropharmacology* 2012, 62:705-714, doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.007
 81. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry* 2009, 65:760-769, doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.028
 82. Houtepen LC, Vinkers CH, Carrillo-Roa T, Hiemstra M, van Lier PA, Meeus W, et al. Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. *Nat Commun* 2016, 7:10967, doi: 10.1038/ncomms10967
 83. Reul JM. Making memories of stressful events: a journey along epigenetic, gene transcription, and signaling pathways. *Front Psychiatry* 2014, 5:5, doi: 10.3389/fpsy.2014.00005
 84. McGowan PO. Epigenomic Mechanisms of Early Adversity and HPA Dysfunction: Considerations for PTSD Research. *Front Psychiatry* 2013, 4:110, doi: 10.3389/fpsy.2013.00110
 85. Bick J, Naumova O, Hunter S, Barbot B, Lee M, Luthar SS, et al. Childhood adversity and DNA methylation of genes involved in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and immune system: whole-genome and candidate-gene associations. *Dev Psychopathol* 2012, 24:1417-1425, doi: 10.1017/S0954579412000806
 86. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, Smith AK, Altmann A, Pace TW, et al. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110:8302-8307, doi: 10.1073/pnas.1217750110
 87. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2012, 71:286-293, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.021
 88. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2016, 17:652-666, doi: 10.1038/nrn.2016.111
 89. Chen Y, Baram TZ. Toward Understanding How Early-Life Stress Reprograms Cognitive and Emotional Brain Networks. *Neuropsychopharmacology* 2016, 41:197-206, doi: 10.1038/npp.2015.181
 90. Paquola C, Bennett MR, Lagopoulos J. Understanding heterogeneity in grey matter research of adults with childhood maltreatment-A meta-analysis and review. *Neurosci Biobehav Rev* 2016, 69:299-312, doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.011
 91. Lim L, Radua J, Rubia K. Gray matter abnormalities in childhood maltreatment: a voxel-wise meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2014, 171:854-863, doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13101427
 92. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr* 2005, 1:130-141, doi: 10.1111/j.1740-8709.2005.00020.x.
 93. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol* 2005, 20:527-533, doi: 10.1016/j.tree.2005.08.001
 94. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the

- interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* 2005, 272:671-677, doi: 10.1098/rspb.2004.3001
95. Monroe SM, Simons AD. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol Bull* 1991, 110:406-425, doi: 10.1037/0033-2909.110.3.406
96. Belsky J, Beaver KM. Cumulative-genetic plasticity, parenting and adolescent self-regulation. *J Child Psychol Psychiatry* 2011, 52:619-626, doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02327.x
97. Nederhof E. The mismatch hypothesis of psychiatric disease. *Physiol Behav* 2012, doi: 10.1016/j.physbeh.2012.02.014
98. Nederhof E, Schmidt MV. Mismatch or cumulative stress: Toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiol Behav* 2011, doi: 10.1016/j.physbeh.2011.12.008
99. Levine S. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30:939-946, doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.03.013
100. Ellis BJ, Abrams LS, Masten AS, et al. Hidden talents in harsh environments. *Dev Psychopathol* 2020:1-19, doi: 10.1017/S0954579420000887
101. Cuijpers P, Smit F, Unger F, Stikkelbroek Y, Have MT, de Graaf R, et al. The disease burden of childhood adversities in adults: a population-based study. *Child Abuse Negl* 2011, 35:937-945, doi: 10.1016/j.chiabu.2011.06.005
102. Wiersma JE, Hovens JG, van Oppen P, Giltay EJ, van Schaik DJF, Beekman ATF, et al. The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:983-989, doi: 10.4088/jcp.08m04521

Εικόνα 1. Σχηματικό μοντέλο επίδρασης του πρώιμου στρες στις αναπτυξιακές νευροβιολογικές οδούς που ορίζουν την υγεία στην ενήλικη ζωή.



REVIEW

Neurobiology of early life traumatic stress and trauma: Prolonged neuroendocrine dysregulation as a neurodevelopmental risk factor

Theano Gkesoglou,¹ Panagiota Pervanidou,² Vasilios P. Bozikas,³ Agorastos Agorastos^{3,4,5}

¹Second Department of Psychiatry, Psychiatric Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

²First Department of Paediatrics, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece.

³Second Department of Psychiatry, Division of Neurosciences, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

⁴VA Center of Excellence for Stress and Mental Health (CESAMH), VA San Diego Healthcare System, La Jolla, San Diego, CA, USA

⁵Institute of Agri-Food and Life Sciences Agro-Health, Hellenic Mediterranean University

ARTICLE HISTORY: Received 15 February 2021 / Revised 17 March 2021 / Published Online 21 February 2021

ABSTRACT

Early life stressors display a high universal prevalence and constitute a major public health problem with two thirds of youth being exposed to potentially traumatic experiences by the age of 17. Traumatic stress exposure during critical periods of development may have essential and long-lasting effects on the physical and mental health of individuals and represents a developmental risk factor mediating risk for disease. Early-life stress (ELS) and childhood trauma (CT) can both have an impact on sensitive neuronal brain networks involved in stress reactions, and could exert a programming effect on glucocorticoid signaling leading to chronic hyper- or hypo-activation of the stress system. In addition, alterations in emotional and autonomic reactivity, circadian rhythm disruption, functional and structural changes in the brain, as well as immune and metabolic dysregulation have been lately identified as important risk factors for a chronically impaired homeostatic balance after ELS/CT. Furthermore, human genetic background and epigenetic modifications through stress-related gene expression could interact with these alterations and explain inter-individual variation in vulnerability or resilience to stress. This narrative review presents relevant evidence from mainly human research on the most acknowledged neurobiological allostatic pathways exerting enduring adverse effects of ELS/CT even decades later. Future studies should prospectively investigate potential confounders, their temporal sequence and combined effects at the biological level, while considering the potentially delayed time-frame for the expression of their effects. Finally, screening strategies for ELS/CT and trauma need to be improved. Information about ELS/CT history and the number of adverse experiences could help to better identify the individual risk for disease development, predict individual treatment response and design prevention strategies to reduce the negative effects of ELS/CT.

KEYWORDS: Early life stress; childhood trauma; hypothalamus-pituitary-adrenal-axis (HPA axis); glucocorticoids; autonomic nervous system.

Corresponding Author: Agorastos Agorastos, Second Department Of Psychiatry, Division of

Neurosciences, Faculty of Health Sciences, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, 196 Lagkada Str., GR-56430, Stavroupoli - Thessaloniki, Greece, Email: aagorast@auth.gr

Journal Pre-proof