

Betydningen av stress tidlig i livet for epigenetisk variasjon

Hva vet vi, og hva betyr det?

Stress tidlig i livet øker risikoen for psykiske og somatiske sykdommer senere i livet. Epigenetisk variasjon kan være den underliggende biologiske mekanismen som kroppen bruker for å regulere dette arv-miljø-samspeillet.

TEKST

Ellen Wikenius

Mona Bekkhus

Pål Gunnar Marthinsen

Anne Margrethe Myhre

PUBLISERT 4. juli 2017

ABSTRACT:

The effects of early life stress on infant epigenetic variation - What do we know, and what does it mean?

Psychological research has focused on the interaction between genetic vulnerability and environmental factors for the understanding of individual differences. New research indicates that epigenetic variation is a biological process the body uses to regulate this nature-nurture interaction. Animal studies have shown that early life stress affects epigenetic variation. Research on human epigenetic variation is more limited. The aim of this paper was to examine the empirical evidence of exposure to early life stress on epigenetic variation in humans. Medline Ovid and Psycinfo were used in the article search. Twenty-eight original articles were included and are presented in this article. In summary, although the evidence lends support toward early life stress as a mediator for epigenetic variation, there are few studies and the methodological challenges limit the interpretation of the studies.

Key words: Child abuse and neglect, early life stress, epigenetic variation, methylation

Nyere forskning tyder på at epigenetisk variasjon er en biologisk prosess kroppen bruker for å regulere samspeillet mellom arv og miljø. Psykologisk forskning har de siste 15 årene hatt økende fokus på samspeillet mellom genetisk sårbarhet og miljøfaktorer for utviklingen av somatiske og psykiske lidelser. Som i Caspi og medarbeideres viktige artikkel i *Science* (Caspi et al., 2003) om samspeillet mellom gener og miljø hos barn som har vært utsatt for alvorlig omsorgssvikt og utvikling av antisosial atferd. Studier av epigenetisk variasjon som den underliggende mekanismen har kommet langt i dyreforskningen, men forskning på hvordan epigenetisk variasjon kan mediere

sammenhengen mellom tidlig stress og psykiske vansker hos mennesker, er relativt ny (Rutter & Pickles, 2016). I denne artikkelen vil vi gå gjennom 28 publiserte originalartikler som tar for seg sammenhenger mellom epigenetisk variasjon og stress tidlig i livet hos mennesker, samt diskutere den mulige betydningen av disse funnene.

«Dyrestudier har vist at stress tidlig i livet fører til epigenetiske variasjoner»

Betydningen av stress tidlig i livet

På slutten av 1990-tallet fant Felitti og medarbeidere (Felitti et al., 1998) en sammenheng mellom stress tidlig i livet i form av alvorlig omsorgssvikt og økt risiko for nedsatt helse i voksen alder. Senere viste forskerne at barn som hadde vært utsatt for flere former for tidlig omsorgssvikt, kunne få sin forventede levealder redusert med inntil 20 år (Larkin, Felitti, & Anda, 2014; Van Niel, Pachter, Wade, Felitti & Stein, 2014). Med omsorgssvikt mener vi alvorlige opplevelser i barndommen i form av fysisk, psykisk og seksuelt misbruk, fysisk og psykisk forsømmelse samt familiær dysfunksjon. Dette inkluderer vold i familien, skilsmisse, tap av omsorgsperson og omsorgsperson med misbruksproblem, psykisk lidelse eller i fengsel.

Mengden stress en person utsettes for sett i lys av personlig tilpasningsevne, har vist å ha sammenhenger med sykdomsutvikling (McEwen, 1998). Ikke bare mengden stress, men også typen stress kan ha betydning for sykdomsutvikling. Alvorlig stress har blitt assosiert med redusert fysisk og psykisk helse (Shonkoff et al., 2012). Det er bred enighet blant forskere om at stress tidlig i livet kan være utgangspunkt for sykdom senere i livet (Felitti et al., 1998; Schussler-Fiorenza Rose, Xie & Stineman, 2014; Shonkoff, Boyce & McEwen, 2009; Tomasdottir et al., 2015; Wade Jr et al., 2016), men hvilke biologiske mekanismer som ligger til grunn for denne sammenhengen, er mindre kjent. Økt kunnskap om underliggende, biologiske mekanismer kan gi bedre innsikt i kausale sammenhenger og bidra med ny kunnskap i utviklingen av forebyggende tiltak og behandling.

«Epigenetikk er læren om hvordan genuttrykket forandres uten at genene forandres, slik at kroppen kan regulere samspillet mellom arv og miljø»

Forskningen har vist at noen barn tåler belastningene dårligere enn andre. Dette har av noen blitt omtalt som genetisk sårbarhet (Monroe & Simons, 1991; Zuckerman, 1999), mens andre velger å bruke betegnelsen genetisk plastisitet (Belsky, Bakermans-Kranenburg & van Ijzendoorn, 2007). Andre barn tåler stress bedre, det har blitt omtalt som resiliens (Rutter, 1985). Nyere kunnskap har gitt en bedre forståelse av hvordan

gener uttrykker seg, og man har i større grad begynt å utforske genetisk og epigenetisk variasjon som mulige forklaringer på effekten av tidlig stress, i lys av medfødt sårbarhet og resiliens.

Tabell 1 Studier av stress tidlig i livet og epigenetisk variasjon med DNA fra hjernevev

FORFATTER	DELTAGERE OG STRESSEKSPONERING	GEN*	HOVEDFUNN
Labonte, Suderman, et al., 2012	N = 41 avdød n = 25 avdøde utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, og n = 16 avdøde kontroller	450 k	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom avdøde som hadde vært utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med avdøde kontroller
Labonte, Yerko, et al., 2012	N = 56 avdøde n = 21 avdøde selvmordsofre utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, n = 21 avdøde selvmordsofre og n = 14 avdøde kontroller	NR3C1	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom avdøde som hadde vært utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med avdøde kontroller
McGowan et al., 2008	N = 24 avdøde n = 13 avdøde selvmordsofre utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, og n = 11 avdøde kontroller	rRNA	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom avdøde selvmordsofre og avdøde kontroller
McGowan et al., 2009	N=36 døde n=12 avdøde selvmordsofre utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, n = 12 avdøde selvmordsofre og n = 12 avdøde kontroller	NR3C1	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom personer som hadde vært utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med kontroller

Tabell 2 Studier av stress tidlig i livet og epigenetisk variasjon med DNA fra spytt

FORFATTERE	DELTAGERE OG STRESSEKSPONERING	GEN*	HOVEDFUNN
------------	--------------------------------	------	-----------

Essex et al., 2013	N = 109 ungdommer Foreldres rapporterte retrospektivt stressnivå etter fødsel og ved skolestart	450 k	Epigenetiske variasjoner mellom ungdommer som hadde vært utsatt for en stresset mor i og etter fødsel, eller en stresset far ved skolestart
Hecker, Radtke, Hermenau, Papassotiropoulos & Elbert, 2016	N = 60 barn n = 35 utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, og n = 25 ikke utsatt for omsorgssvikt	POMC	Epigenetiske variasjoner mellom barn som hadde vært utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen
Ouellet-Morin et al., 2013	N = 22 eneggede tvillingpar n = 11 mobbede tvillinger og n = 11 ikke mobbede tvillinger	SLC6A4	Epigenetiske variasjoner mellom de mobbede tvillingene sammenliknet med de ikke-mobbede søsknene
Weder et al., 2014	N=190 barn n = 94 barn utsatt for omsorgssvikt og omsorgsovertakelse n = 96 kontroller	Enkeltgener relatert til depresjon	Epigenetiske variasjoner mellom barn utsatt for omsorgssvikt og omsorgsovertagelse, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen
Yang et al., 2013	N = 192 barn n = 96 barn utsatt for omsorgssvikt og omsorgsovertakelse n = 96 kontroller	450 k	Epigenetiske variasjoner mellom barn som hadde blitt utsatt for omsorgssvikt og omsorgsovertagelse, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen

Tabell 3 Studier av stress tidlig i livet og epigenetisk variasjon med DNA fra blod

FORFATTERE	DELTAGERE OG STRESSEKSPONERING	GEN*	HOVEDFUNN
Beach et al., 2011	N = 155 kvinner n = 15 seksuelt misbruk tidlig i livet og n = 140 kontroller	SLC6A4	Epigenetiske variasjoner mellom kvinner som hadde blitt utsatt for seksuelt misbruk, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen

FORFATTERE	DELTAGERE OG STRESSEKSPONERING	GEN*	HOVEDFUNN
Green et al., 2015	N = 956 voksne n = 454 pasienter med schizofrenidiagnose n = 502 kontrollere	FKBP5	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom personer som hadde blitt utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen
Groleau et al., 2014	N = 52 N = 26 kvinnelige med bulimidiagnose og N = 26 kvinner uten spiseforstyrrelser korrigert for selvrapportert omsorgssvikt	DRD2	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom kvinner som hadde blitt utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen
Hecker et al., 2016	N = 60 barn n = 35 utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet og n = 25 ikke utsatt for omsorgssvikt	POMC	Epigenetiske variasjoner mellom barn som hadde vært utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen
Kang et al., 2013	N = 108 alvorlig deprimerte deltagere n = 15 utsatt for fysisk misbruk tidlig i livet, n = 12 utsatt for seksuelt misbruk tidlig i livet, n = 18 hadde mistet en forelder tidlig i livet, n = 18 hadde opplevd økonomiske vansker tidlig i livet, n = 36 rapporterte andre vansker tidlig i livet n = 9 kontrollere	SLC6A4	Epigenetiske variasjoner mellom personer som hadde vært utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen
Khulan et al., 2014	N = 166 menn n = 83 separert fra foreldre tidlig i livet og n = 83 kontrollere	450 k	Epigenetiske variasjoner ble ikke funnet mellom menn som hadde blitt separert fra foreldrene sine tidlig i livet, og de som ikke hadde denne erfaringen

FORFATTERE	DELTAGERE OG STRESSEKSPONERING	GEN*	HOVEDFUNN
Mehta et al., 2013	N = 169 voksne n = 32 personer med posttraumatisk Stresslidelse (PTSD) som hadde vært utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet n = 29 personer med PTSD som hadde vært utsatt for traume tidlig i livet og n = 108 personer med PTSD	450 k	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom personene med PTSD som hadde vært utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, sammenliknet med de som ikke hadde den erfaringen
Naumova et al., 2012	N = 28 barn n = 14 oppvokst på institusjon og n = 14 oppvokst med sine foreldre	450 k	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom personer som hadde vokst opp på institusjon, sammenliknet med personer som vokste opp med sine foreldre
Perroud et al., 2016	N = 346 voksne med psykiske lidelser n = 144 hadde blitt utsatt for omsorgssvikt og n = 202 hadde ikke blitt utsatt	5-HTTLPR	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom personer som hadde blitt utsatt for omsorgssvikt, og de som ikke blitt utsatt
Prados et al., 2015	N = 189 voksne n = 96 voksne med borderline personlighetsforstyrrelse utsatt for omsorgssvikt og n = 93 voksne med depresjon som ikke hadde vært utsatt	450 k	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom voksne som hadde blitt utsatt for omsorgssvikt, og de som ikke hadde blitt utsatt
Romens et al., 2015	N = 56 11-14 år gamle barn n = 38 ingen omsorgssvikt og n = 18 med omsorgssvikt registrert hos barnevernet	NR3C1	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom barn som hadde vært utsatt for omsorgssvikt, sammenliknet med de som ikke hadde blitt utsatt
Smearman et al., 2016	N = 389 voksne n = 200 ingen eller mild omsorgssvikt, n = 100 moderat omsorgssvikt og n = 89 alvorlig omsorgssvikt	OXTR	Epigenetiske variasjoner ble funnet relatert til omsorgssvikt, men de stod seg ikke ved korreksjon av multipel testing

FORFATTERE	DELTAGERE OG STRESSEKSPONERING	GEN*	HOVEDFUNN
Smith et al., 2011	N = 110 voksne n = 25 personer med PTSD utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, n = 25 personer med PTSD ikke utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, n = 26 personer uten PTSD utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet og n = 34 personer ikke utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet	450 k	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom personer med PTSD og uten PTSD, men ingen variasjoner mellom epigenetikk og omsorgssvikt
Steiger et al., 2013	N = 64 kvinner med spiseforstyrrelser n = 32 kvinner med spiseforstyrrelser utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet og n = 32 kvinner med spiseforstyrrelser ikke utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet	NR3C1	Epigenetiske variasjoner ble ikke funnet mellom kvinnene med spiseforstyrrelser som hadde blitt utsatt for omsorgssvikt i barndommen, sammenliknet med kvinnene som ikke hadde blitt utsatt
Suderman et al., 2014	N = 40 voksne menn n = 12 menn utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet n = 28 kontroller	450 k	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom menn blitt utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, sammenliknet med de som ikke hadde blitt utsatt
Tyrka et al., 2012	N = 99 voksne Selv-rapporterte omsorgssvikt i form av psykisk, fysisk og/eller seksuelt misbruk fra minst en av foreldrene	NR3C1	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom voksne som var blitt utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet sammenliknet med de som ikke hadde blitt utsatt
Tyrka et al., 2015	N = 184 familier med barn n = 74 barn var utsatt for omsorgssvikt og n = 110 barn hadde ikke blitt utsatt	GR	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom barna som var blitt utsatt for omsorgssvikt sammenliknet med de som ikke hadde blitt utsatt

FORFATTERE	DELTAGERE OG STRESSEKSPONERING	GEN*	HOVEDFUNN
Unternaehrer et al., 2015	N = 89 voksne n = 47 fikk «dårlig» maternell omsorg og n = fikk «god» omsorg i barndommen	OXTR og BDNF	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom voksne som hadde fått «dårlig» og «god» materiell omsorg og epigenetiske effekter. atferd i barndommen og for multippel testing. iatriske pasienter hos mennesker. gisne effekter. atferd omsorg tidlig i livet
Vijayendran et al., 2012	N = 158 kvinner n = 15 seksuelt misbruk tidlig i livet og n = 143 kontroller	SLC6A4	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom kvinner som hadde vært utsatt for seksuelt misbruk, sammenliknet med kvinnene som ikke hadde blitt utsatt
Zhang, Wang, Kranzler, Zhao & Gelernter, 2013	N = 279 Afro-amerikansk med alkoholmisbruk n = 88 utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet n = 191 ikke utsatt for omsorgssvikt N = 239 Euro-amerikanske alkoholikere n = 61 utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet n = 178 ikke utsatt for omsorgssvikt	82 gener	Epigenetiske variasjoner ble funnet mellom alkoholikerne som hadde vært utsatt for omsorgssvikt tidlig i livet, sammenliknet med alkoholikerne som ikke hadde blitt utsatt

Epigenetikk

Et gen er en del av arveanlegget og kan kode for proteiner som gir opphav til en bestemt egenskap. Genomet er det totale arveanlegget til et menneske og er strengen av nukleotider som omfatter DNA-et. En kopi av genomet finnes i hver celle i kroppen, med noen få unntak, som for eksempel kjønnscellene. Epigenetikk er biologiske mekanismer som kroppen trenger for normal utvikling, og kan forklare som summen av alle mekanismene som er nødvendige for å styre den genetisk programmerte utviklingen (Holliday, 2006). Selv om genomet forblir uendret gjennom hele livet, vil den epigenetiske reguleringen være dynamisk og regulere genuttrykket (Bowes & Jaffee, 2013). Så selv om DNA-sekvenser og genene som koder for dem er fastsatte, er ikke selve uttrykket det. Forenklet kan man si at epigenetikk er læren om hvordan genuttrykket forandres uten at genene forandres (Heiberg, 2009), slik at kroppen kan regulere samspillet mellom arv og miljø (Szyf & Meaney, 2008; Weaver, 2009).

Epigenetisk variasjon omfatter flere ulike mekanismer, hvorav DNA-metylering er den vi kanskje til nå er mest kjent med (Nan, Campoy & Bird, 1997). Først fant man at når metylgrupper bandt seg til metylseier på genet, ble kopieringen av den delen av genet hindret (Moore, Persaud & Torchia, 2013). Denne metyleringen er til nå den mest studerte epigenetiske mekanismen. Andre epigenetiske mekanismer, som kromatin- og histonmodifikasjoner, er mindre kjent, men studeres også i økende grad (Holliday, 2006). Disse epigenetiske mekanismene er nødvendige for å gi ulike celler i kroppen ulike funksjoner. Ulike vevstyper har ulike epigenetiske mønstre, og dette gjør at noen celler for eksempel blir hudceller og andre nerveceller (Handbook of Epigenetics, 2011). De vanligste analyser er enten av enkeltgen eller «helgenom», en analyse av metyleringen av større deler av genomet. Den analyserer cirka 450 000 metylseier, også kalt 450 k (Illumina Infinium Human Methylation450 beadchip).

Forskningen på epigenetiske variasjoner av stress tidlig i livet er enklere å utføre på dyr enn på mennesker. I stor grad er slik forskning på mennesker begrenset til studier av perifert vev (McGowan et al., 2009; McGowan et al., 2008). Siden ulikt vev har ulikt epigenetisk mønster, ville det vært ønskelig å studere hjernevev hos mennesker for å undersøke psykologiske effekter. Dette er ikke mulig på levende mennesker, noe som skaper metodiske utfordringer, i tillegg til å begrense tolkningen av resultatene. Sammenhenger som kommer frem ved studier av perifert vev, kan ikke uten videre relateres direkte til epigenetiske mønstre i hjernevevet, men om stress tidlig i livet påvirker perifert vev, er det mulig å tenke seg det som indikatorer. Smith og medarbeidere (Smith et al., 2011) studerte ulikt humant vev og fant at det var epigenetiske variasjoner mellom hjernevev og perifert vev, men konkluderte med at med reservasjon kan perifert vev brukes i denne typen studier.

Dyrestudier av stress tidlig i livet og epigenetisk variasjon

Dyrestudier har vist at stress tidlig i livet fører til epigenetiske variasjoner (Karlen, Frostell, Theodorsson, Faresjo & Ludvigsson, 2013; Liu et al., 1997; Meaney et al., 1985). Meaney og medarbeidere studerte nyfødte rotter og deres mødre. Slikking av rotteavkom de første seks dagene i livet er ansett som «god» mødreomsorg. Forskningen viste at det var slikkingen etter at avkommet er født, som aktiverte gener. Den tidlige mødreomsorgen førte i sin tur til at avkommet tok godt vare på nytt avkom (Meaney, 2010). Denne viktige forskningen viste epigenetiske variasjoner i hjernen på rotter relatert til ulik omsorg tidlig i livet. Med andre ord hadde morens tidlige omsorg for rottebabyene betydning for deres fremtidige atferd og epigenetiske mønstre. Denne forskningen kan være artsspesifikk, og det er ikke mulig å trekke direkte slutninger til mennesker. Det er heller ikke mulig å studere mennesker under samme velregulerte forhold, men nyere genetisk forskning har i større grad gjort det mulig å utforske epigenetiske forandringer hos mennesker (Non, Binder, Kubzansky & Michels, 2014). Først når vi forstår disse underliggende mekanismene, kan vi si noe om årsakssammenhengene, samt få kunnskap om hvordan vi kan forebygge eller hvordan en intervensjon kan utvikles (Rutter & Pickles, 2016).

Metode

Vi gjorde i januar 2015 og på nytt i oktober 2016 søk i databasen Medline Ovid og Psycinfo for å se på påvirkningen av stress tidlig i livet på menneskers epigenetikk. Følgende søkeord ble benyttet for «stress tidlig i livet»: child abuse OR maternal deprivation OR neglect* OR maternal separation OR childhood stress OR early life stress (ELS) OR ELS. For «epigenetikk» ble følgende søkeord brukt: epigenomics OR epigen* OR epigenomic* OR epigenetic* OR methylation. Resultatene var 31 originalartikler. Disse ble inkludert og gjennomlest i fulltekst. Av disse ekskluderte vi en artikkel som vi fant to ganger i søket, og en annen grunnet forskningsjuks (Oransky, 2014). Totalt ble 28 artikler inkludert.

Resultater: Hva vet vi?

Stress tidlig i livet i form av omsorgssvikt

Det var totalt 24 studier om omsorgssvikt tidlig i livet og epigenetisk variasjon. 22 av disse viste statistisk signifikante sammenhenger. To viste det ikke.

Noen studier har sett på effekter av omsorgssvikt på hjernevev hos mennesker. McGowan og medarbeidere studerte hjernene fra til sammen 36 avdøde mennesker. Forskerne sammenliknet 24 selvmordsofre, der 12 hadde vært utsatt for omsorgssvikt som barn, med en kontrollgruppe på 12 som hadde annen traumatisk dødsårsak. De fant variasjoner mellom den epigenetiske profilen i hjernevev hos personene som hadde vært utsatt for omsorgssvikt og de som ikke hadde vært det (McGowan & Kato, 2008; McGowan et al., 2009). Dette var de første studiene av hjernevev. Forskerne fant de samme epigenetiske variasjonene som følge av omsorgssvikt tidlig i livet, som man tidligere hadde funnet hos rotter (Meaney, 2010; Meaney et al., 1985). Labonte og medarbeidere fortsatte arbeidet med selvmordsofre, og fant tilsvarende resultater som den tidligere studien (Labonte, Suderman, et al., 2012; Labonte, Yerko, et al., 2012). Det er imidlertid flere svakheter man her må ta hensyn til. Blant annet var det bare 12 personer i hver gruppe, og lite kontroll for andre variabler. Det vil derfor være viktig å replikere funnene på større utvalg, slik at man kan kontrollere for konfunderende variabler.

Videre er det flere studier som har funnet epigenetiske variasjoner på *SLC6A4*-genet hos kvinner som har blitt utsatt for seksuelt misbruk i barndommen (Beach, Brody, Todorov, Gunter & Philibert, 2011; Vijayendran, Beach, Plume, Brody & Philibert, 2012). *SLC6A4*-genet er genet som regulerer serotonin-(5-HT)-transport, og har blitt assosiert med alvorlige depressive lidelser hos kvinner (Kang et al., 2013). En studie av epigenetiske variasjoner på *NR3C1*-genet hos 64 kvinner med spiseforstyrrelser fant ingen sammenhenger mellom epigenetiske variasjoner og omsorgssvikt (Steiger, Labonte, Groleau, Turecki & Israel, 2013). Epigenetiske variasjoner på *NR3C1*-genet (Romens, McDonald, Svaren & Pollak, 2015; Tyrka, Price, Marsit, Walters & Carpenter, 2012) og *OXTR*-genet (Smearman et al., 2016) har blitt assosiert med omsorgssvikt i barndommen. Disse studiene ser på enkeltgener, flere hadde benyttet små utvalg, og

noen baserer seg på retrospektive rapporter om omsorgssvikt, så funnene bør derfor tolkes med forsiktighet. Det er usikkerhet rundt epigenetiske studier knyttet til enkeltgener, da man kun ser på en liten del av helheten (Plomin, DeFries, Knopik & Neiderhiser, 2016). Andre forskere har derfor studert epigenetiske variasjoner på større områder av genet.

«Forskerne sammenliknet hjernevev fra 24 selvmordsofre, hvor 12 hadde vært utsatt for omsorgssvikt med en kontrollgruppe som ikke hadde den erfaringen»

Yang og medarbeidere (Yang et al., 2013) fant signifikante epigenetiske variasjoner på ulike områder av 450 k hos en gruppe på 96 barn som barnevernet nylig hadde flyttet fra foreldrene grunnet omsorgssvikt, sammenliknet med 96 barn uten rapportert omsorgssvikt. De beskrev senere epigenetiske variasjoner på enkeltgener hos de samme gruppene (Weder et al., 2014). En annen studie av 450 k hos 40 menn fra den britiske 1958-fødselskohorten fant epigenetiske variasjoner mellom 12 menn som hadde vært utsatt for omsorgssvikt i barndommen og 28 kontrollpersoner (Suderman et al., 2014). Disse funnene støttes også av Mehta og medarbeidere (Mehta et al., 2013). De fant at av 61 personer med post-traumatisk stresslidelse (PTSD) hadde 32 vært utsatt for omsorgssvikt i barndommen. Disse to gruppene ble sammenliknet med 108 traumeeksponerte personer uten PTSD. Forskerne fant signifikante variasjoner mellom gruppen med PTSD-diagnose og kontrollgruppen. Forskjellen var mest uttalt hos de deltagerne som hadde vært utsatt for omsorgssvikt. I tillegg fant en annen studie som sammenliknet personer med og uten PTSD, tilsvarende variasjoner mellom PTSD-gruppene, men de fant ingen sammenheng mellom omsorgssvikt og epigenetiske variasjoner på de 60 enkeltgenene som ble studert (Smith et al., 2011).

Andre former for stress tidlig i livet

Funnene over refererer til omsorgssvikt tidlig i livet, noe som oppfattes som en alvorlig belastning og er en kjent risiko for skjevutvikling (Felitti et al., 1998). Et annet sentralt spørsmål blir derfor om omsorgssvikt tidlig i livet skiller seg fra andre typer tidlige belastninger og stress når vi studerer epigenetisk variasjon. Det var totalt fire studier av andre former for stress tidlig i livet og epigenetisk variasjon, av disse fant tre studier sammenhenger.

I en studie av Naumova og medarbeidere (Naumova et al., 2012) studerte de effekten av institusjonalisering på russiske barn. De sammenliknet epigenetiske variasjoner i 450 k hos 14 barn som var institusjonalisert ved fødsel, med 14 kontrollbarn som vokste opp hos sine biologiske foreldre. Funnene viste at det var signifikante variasjoner mellom gruppene. Imidlertid fant andre forskere ingen epigenetiske variasjoner i en

retrospektiv studie som sammenliknet 83 menn fra Helsinki fødselskohorten^[1] (Khulan et al., 2014), som hadde bodd deler av oppveksten uten foreldrene sine, med 83 menn som hadde bodd sammen med foreldrene sine. Det er store forskjeller i design og stresseksposering mellom disse to studiene, noe som kan forklare de ulike resultatene.

En annen type belastning kan være familiære forhold. Essex og medarbeidere sammenliknet epigenetiske variasjoner i 450 k hos ungdom i 15-årsalderen som hadde vært utsatt for stressede foreldre tidlig i livet, med dem som ikke hadde vært utsatt for dette (Essex et al., 2013). De fant at barn som hadde vært utsatt for en stresset mor etter fødsel eller en stresset far ved skolestart, hadde ulikt epigenetisk uttrykk sammenliknet med de som ikke hadde vært utsatt for dette. Det er derfor viktig å være oppmerksom på at begrepet stress tidlig i livet er definert ulikt i ulike studier, noe som gjør det vanskelig å trekke konklusjoner av funnene.

Mobbing er en annen type tidlig belastning som har vært studert. I en studie av 22 eneggede tvillinger, der kun den ene tvillingen hadde blitt utsatt for mobbing, fant forskerne forskjeller på metylateringen av ett enkelt gen ved tiårsalder (Ouellet-Morin et al., 2013).

Vurdering av negative funn

To av studiene fant ikke forskjeller mellom epigenetisk variasjon og stress tidlig i livet, på henholdsvis ett og 60 gener. De sier ingenting om de over 20 000 andre genene til mennesket. En annen studie som ikke fant variasjoner på epigenetisk profil og omsorgssvikt, så på separasjon fra foreldre i ung alder. Det er ikke sikkert at separasjon fra foreldrene kan sidestilles med omsorgssvikt. Barna kan ha bodd hos gode omsorgspersoner og ha opplevd trygg og god omsorg i barndommen. Disse studiene kan derfor ikke brukes til å bekrefte eller avkrefte sammenhengene.

Hva betyr det?

De vitenskapelige artiklene det er vist til i denne oversikten, tyder på at det er forskjeller mellom epigenetisk variasjon hos personer som har blitt utsatt for stress tidlig i livet, og de som ikke har hatt denne erfaringen. Dette samsvarer med tidligere funn som er gjort ved dyreforsøk, og støtter hypotesen om epigenetikk som en av de biologiske mekanismene som regulerer samspillet mellom arv og miljø.

Samtidig må de overnevnte funnene tolkes med varsomhet, da flere av studiene har basert seg på retrospektive data om stress tidlig i livet og vil være påvirket av «recall bias» (Widom & Morris, 1997; Widom & Shepard, 1996). Det kan derfor være vanskelig å si noe sikkert om at de epigenetiske variasjonene skyldes stress tidlig i livet. I tillegg er de fleste studiene utført i perifert vev, noe som begrenser tolkningen av resultatene. Dette betyr at funnene må tolkes med varsomhet.

Konklusjon

Oppsummert viser epidemiologiske studier at alvorlig stress tidlig i livet kan øke risikoen for sykdommer senere i livet, men det er fortsatt uklart om metylering kan

være en av mekanismene som ligger til grunn for denne sammenhengen. 25 av de 28 aktuelle studiene fant epigenetiske variasjoner hos personer som har vært utsatt for stress tidlig i livet. Dette styrker hypotesen om at epigenetisk variasjon sannsynligvis er en underliggende mekanisme for hvordan gener og miljø gjensidig påvirker hverandre, men det er fortsatt behov for flere studier for å forstå de biologiske mekanismene bedre.

Teksten sto på trykk første gang i Tidsskrift for Norsk psykologforening, Vol 55, nummer 7, 2017, side 626-636

TEKST

Ellen Wikenius, Kontakt ellen.wikenius@medisin.uio.no

Mona Bekkhus

Pål Gunnar Marthinsen

Anne Margrethe Myhre, Institutt for klinisk medisin, Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo (UiO), Barne- og ungdomspsykiatrisk forskningsenhet, Oslo universitetssykehus (OUS)

+ Vis referanser

LITTERATUR

Beach, S. R., Brody, G. H., Todorov, A. A., Gunter, T. D. & Philibert, R. A. (2011). Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: an examination of the Iowa adoptee sample. *Psychosomatic Medicine*, 73(1), 83-87.

doi:<http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181fdd074>

Belsky, J., Bakermans-Kranenburg, M. J. & van Ijzendoorn, M. H. (2007). For better and for worse: Differential susceptibility to environmental influences. *Current Directions in Psychological Science*, 16(6), 300-304. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00525.x>

Bowes, L. & Jaffee, S. R. (2013). Biology, genes, and resilience: toward a multidisciplinary approach. *Trauma Violence & Abuse*, 14(3), 195-208. doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1524838013487807>

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.

Essex, M. J., Boyce, W. T., Hertzman, C., Lam, L. L., Armstrong, J. M., Neumann, S. M. & Kobor, M. S. (2013). Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Development*, 84(1), 58-75.

doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2011.01641.x>

Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., . . . Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*, 14(4), 245-258.

Green, M. J., Raudino, A., Cairns, M. J., Wu, J., Tooney, P. A., Scott, R. J., . . . Australian Schizophrenia Research, B. (2015). Do common genotypes of FK506 binding protein 5 (FKBP5) moderate the effects of childhood maltreatment on cognition in schizophrenia and healthy controls? *Journal of Psychiatric Research*, 70, 9-17. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.019>

Groleau, P., Jooper, R., Israel, M., Zeramardini, N., DeGuzman, R. & Steiger, H. (2014). Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *Journal of Psychiatric Research*, 48(1), 121-127. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.003>

Handbook of Epigenetics. (2011). Elsevier.

- Hecker, T., Radtke, K. M., Hermenau, K., Papassotiropoulos, A. & Elbert, T. (2016). Associations among child abuse, mental health, and epigenetic modifications in the proopiomelanocortin gene (POMC): A study with children in Tanzania. *Development & Psychopathology*, 1-12. doi:<http://dx.doi.org/10.1017/S0954579415001248>
- Heiberg, A. (2009). *Epigenetikk - Store medisinske leksikon*. Retrieved from <https://sml.snl.no/epigenetikk>
- Holliday, R. (2006). Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics: Official Journal of the DNA Methylation Society*, 1(2), 76-80.
- Illumina Infinium Human Methylation 450. Retrieved from http://www.illumina.com/products/methylation_beadchip_kits.html
- Kang, H. J., Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. Y., Bae, K. Y., Kim, S. W., . . . Yoon, J. S. (2013). Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44, 23-28. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.01.006>
- Karlen, J., Frostell, A., Theodorsson, E., Faresjo, T. & Ludvigsson, J. (2013). Maternal influence on child HPA axis: a prospective study of cortisol levels in hair. *Pediatrics*, 132(5), e1333-1340. doi:<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1178>
- Khulan, B., Manning, J. R., Dunbar, D. R., Seckl, J. R., Raikkonen, K., Eriksson, J. G. & Drake, A. J. (2014). Epigenomic profiling of men exposed to early-life stress reveals DNA methylation differences in association with current mental state. *Transl Psychiatry Psychiatry*, 4, e448. doi:<http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.94>
- Labonte, B., Suderman, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I., . . . Turecki, G. (2012). Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Archives of General Psychiatry*, 69(7), 722-731. doi:<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2287>
- Labonte, B., Yerko, V., Gross, J., Mechawar, N., Meaney, M. J., Szyf, M. & Turecki, G. (2012). Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biological Psychiatry*, 72(1), 41-48. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.034>
- Larkin, H., Felitti, V. J. & Anda, R. F. (2014). Social work and adverse childhood experiences research: implications for practice and health policy. *Social Work in Public Health*, 29(1), 1-16. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/19371918.2011.619433>
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., . . . Meaney, M. J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277(5332), 1659-1662.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 33-44.
- McGowan, P. O. & Kato, T. (2008). Epigenetics in mood disorders. *Environmental Health & Preventive Medicine*, 13(1), 16-24. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12199-007-0002-0>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., . . . Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342-348. doi:<http://dx.doi.org/10.1038/nn.2270>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., Huang, T. C., Unterberger, A., Suderman, M., Ernst, C., . . . Szyf, M. (2008). Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 3(5), e2085. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0002085>
- Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child Development*, 81(1), 41-79. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01381.x>
- Meaney, M. J., Aitken, D. H., Bodnoff, S. R., Iny, L. J., Tatarewicz, J. E., & Sapolsky, R. M. (1985). Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions. *Behavioral Neuroscience*, 99(4), 765-770.

- Mehta, D., Klengel, T., Conneely, K. N., Smith, A. K., Altmann, A., Pace, T. W., . . . Binder, E. B. (2013). Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(20), 8302–8307. doi:<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1217750110>
- Monroe, S. M. & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, *110*(3), 406–425.
- Moore, K., Persaud, T. & Torchia, M. (2013). The developing human : clinically oriented embryology *The developing human : clinically oriented embryology* (9th ed.). Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
- Nan, X., Campoy, F. J. & Bird, A. (1997). MeCP2 is a transcriptional repressor with abundant binding sites in genomic chromatin. *Cell*, *88*(4), 471–481.
- Naumova, O. Y., Lee, M., Kuposov, R., Szyf, M., Dozier, M. & Grigorenko, E. L. (2012). Differential patterns of whole-genome DNA methylation in institutionalized children and children raised by their biological parents. *Development & Psychopathology*, *24*(1), 143–155. doi:<http://dx.doi.org/10.1017/S0954579411000605>
- Non, A. L., Binder, A. M., Kubzansky, L. D. & Michels, K. B. (2014). Genome-wide DNA methylation in neonates exposed to maternal depression, anxiety, or SSRI medication during pregnancy. *Epigenetics: Official Journal of the DNA Methylation Society*, *9*(7), 964–972. doi:<http://dx.doi.org/10.4161/epi.28853>
- Oransky, I. (2014). Retraction appears for psychiatrist sought for arrest in alleged fraud scheme. *Retraction Watch*. Retrieved from <http://retractionwatch.com/2014/09/04/retraction-appears-for-psychiatrist-sought-for-arrest-in-alleged-fraud-scheme/>
- Ouellet-Morin, I., Wong, C. C., Danese, A., Pariante, C. M., Papadopoulos, A. S., Mill, J. & Arseneault, L. (2013). Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychological Medicine*, *43*(9), 1813–1823. doi:<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291712002784>
- Perroud, N., Zewdie, S., Stenz, L., Adouan, W., Bavamian, S., Prada, P., . . . Dayer, A. (2016). Methylation of Serotonin Receptor 3a in Adhd, Borderline Personality, and Bipolar Disorders: Link with Severity of the Disorders and Childhood Maltreatment. *Depression and Anxiety*, *33*(1), 45–55. doi:<http://dx.doi.org/10.1002/da.22406>
- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S. & Neiderhiser, J. M. (2016). Top 10 Replicated Findings From Behavioral Genetics. *Perspectives on Psychological Science : A Journal of the Association for Psychological Science*, *11*(1), 3–23. doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1745691615617439>
- Prados, J., Stenz, L., Courtet, P., Prada, P., Nicastro, R., Adouan, W., . . . Perroud, N. (2015). Borderline personality disorder and childhood maltreatment: A genome-wide methylation analysis. *Genes, Brain & Behavior*, *14*(2), 177–188. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/gbb.12197>
- Romens, S. E., McDonald, J., Svaren, J. & Pollak, S. D. (2015). Associations between early life stress and gene methylation in children. *Child Development*, *86*(1), 303–309. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/cdev.12270>
- Rutter, M. (1985). Resilience in the face of adversity: Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *147*, 598–611. doi:<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.147.6.598>
- Rutter, M. & Pickles, A. (2016). Annual research review: Threats to the validity of child psychiatry and psychology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *57*(3), 398–416. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/jcpp.12461>
- Schussler-Fiorenza Rose, S. M., Xie, D. & Stineman, M. (2014). Adverse childhood experiences and disability in U.S. adults. *Pm & R*, *6*(8), 670–680.
- Shonkoff, J. P., Boyce, W. T. & McEwen, B. S. (2009). Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *The Journal of the American Medical Association*, *301*(21), 2252–2259. doi:[10.1001/jama.2009.754](http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.754)

- Shonkoff, J. P., Garner, A. S., Siegel, B. S., Dobbins, M. I., Earls, M. F., Garner, A. S., . . . Wood, D. L. (2012). The Lifelong Effects of Early Childhood Adversity and Toxic Stress. *Pediatrics*, *129*(1), e232-e246. doi:10.1542/peds.2011-2663
- Smearman, E. L., Almlil, L. M., Conneely, K. N., Brody, G. H., Sales, J. M., Bradley, B., . . . Smith, A. K. (2016). Oxytocin Receptor Genetic and Epigenetic Variations: Association With Child Abuse and Adult Psychiatric Symptoms. *Child Development*, *87*(1), 122-134. doi:http://dx.doi.org/10.1111/cdev.12493
- Smith, A. K., Conneely, K. N., Kilaru, V., Mercer, K. B., Weiss, T. E., Bradley, B., . . . Ressler, K. J. (2011). Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *156B*(6), 700-708. doi:http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.31212
- Steiger, H., Labonte, B., Groleau, P., Turecki, G. & Israel, M. (2013). Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *International Journal of Eating Disorders*, *46*(3), 246-255. doi:http://dx.doi.org/10.1002/eat.22113
- Suderman, M., Borghol, N., Pappas, J. J., Pinto Pereira, S. M., Pembrey, M., Hertzman, C., . . . Szyf, M. (2014). Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. *BMC Medical Genomics [Electronic Resource]*, *7*, 13. doi:http://dx.doi.org/10.1186/1755-8794-7-13
- Szyf, M. & Meaney, M. J. (2008). Epigenetics, behaviour, and health. *Allergy, Asthma, & Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy & Clinical Immunology*, *4*(1), 37-49. doi:http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-4-1-37
- Tomasdottir, M. O., Sigurdsson, J. A., Petursson, H., Kirkengen, A. L., Krokstad, S., McEwen, B., . . . Getz, L. (2015). Self Reported Childhood Difficulties, Adult Multimorbidity and Allostatic Load. A Cross-Sectional Analysis of the Norwegian HUNT Study. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, *10*(6), e0130591. doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130591
- Tyrka, A. R., Parade, S. H., Eslinger, N. M., Marsit, C. J., Lesueur, C., Armstrong, D. A., . . . Seifer, R. (2015). Methylation of exons 1D, 1F, and 1H of the glucocorticoid receptor gene promoter and exposure to adversity in preschool-aged children. *Development & Psychopathology*, *27*(2), 577-585. doi:http://dx.doi.org/10.1017/S0954579415000176
- Tyrka, A. R., Price, L. H., Marsit, C., Walters, O. C. & Carpenter, L. L. (2012). Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, *7*(1), e30148. doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030148
- Unternaehrer, E., Meyer, A. H., Burkhardt, S. C., Dempster, E., Staehli, S., Theill, N., . . . Meinschmidt, G. (2015). Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. *Stress*, *18*(4), 451-461. doi:http://dx.doi.org/10.3109/10253890.2015.1038992
- Van Niel, C., Pachter, L. M., Wade, R., Jr., Felitti, V. J. & Stein, M. T. (2014). Adverse events in children: predictors of adult physical and mental conditions. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *35*(8), 549-551. doi:http://dx.doi.org/10.1097/DBP.0000000000000102
- Vijayendran, M., Beach, S. R., Plume, J. M., Brody, G. H. & Philibert, R. A. (2012). Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter. *Frontiers in Psychiatry Frontiers Research Foundation*, *3*, 55. doi:http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2012.00055
- Wade Jr, R., Cronholm, P. F., Fein, J. A., Forke, C. M., Davis, M. B., Harkins-Schwarz, M., . . . Bair-Merritt, M. H. (2016). Household and community-level Adverse Childhood Experiences and adult health outcomes in a diverse urban population. *Child Abuse & Neglect*, *52*, 135-145. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2015.11.021
- Weaver, I. C. (2009). Shaping adult phenotypes through early life environments. *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews*, *87*(4), 314-326.

doi:<http://dx.doi.org/10.1002/bdrc.20164>

Weder, N., Zhang, H., Jensen, K., Yang, B. Z., Simen, A., Jackowski, A., . . . Kaufman, J. (2014). Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *53*(4), 417-424.e415. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2013.12.025>

Widom, C. S. & Morris, S. (1997). Accuracy of adult recollections of childhood victimization, Part 2: Childhood sexual abuse. *Psychological Assessment*, *9*(1), 34-46. doi:10.1037/1040-3590.9.1.34

Widom, C. S. & Shepard, R. L. (1996). Accuracy of adult recollections of childhood victimization: Part 1. Childhood physical abuse. *Psychological Assessment*, *8*(4), 412-421. doi:10.1037/1040-3590.8.4.412

Yang, B. Z., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F., . . . Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American Journal of Preventive Medicine*, *44*(2), 101-107. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2012.10.012>

Zhang, H., Wang, F., Kranzler, H. R., Zhao, H. & Gelernter, J. (2013). Profiling of childhood adversity-associated DNA methylation changes in alcoholic patients and healthy controls. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, *8*(6), e65648. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065648>

Zuckerman, M. (1999). *Vulnerability to psychopathology: A biosocial model*. Washington, DC: American Psychological Association; US.