|  |
| --- |
| NHL Hogeschool |
| Kindermishandeling- en verwaarlozing: De neurobiologische effecten |
| Literatuuronderzoek naar de neurobiologische effecten van kindermishandeling- en verwaarlozing |

|  |
| --- |
| Nynke Hettinga23-11-2013 |

# Samenvatting

Doordat er steeds meer bekend wordt over de gevolgen van mishandeling en verwaarlozing op jonge leeftijd, is besloten om een literatuurstudie te doen naar de neurobiologische effecten van kindermishandeling en verwaarlozing. In dit artikel worden de resultaten van diverse onderzoeken naar deze effecten opgesomd en met elkaar vergeleken.

In dit artikel worden de onderzoeken naar het glucocorticoïde gen en de MAOA-genen uitgelicht. Overige onderzoeken zijn buiten beschouwing gelaten, omdat het onderzoek dan te breed geacht wordt. Daarnaast zijn voor de studie alleen de resultaten opgenomen die betrekking hebben op het neurobiologische aspect van de mishandeling en verwaarlozing. De sociale en cognitieve aspecten zijn daarom ook buiten beschouwing gelaten.

Naast alle weglatingen, worden de effecten van mishandeling en verwaarlozing besproken in de hersenen. Hierbij wordt gekeken welke invloed de MAOA-genen hierop zouden kunnen hebben en wat de effecten zijn op de methylering van het glucocorticoïde gen of NR3C1-gen.

Uit het onderzoek blijkt dat mishandeling op jonge leeftijd gevolgen heeft voor het stresssysteem, wat uiteindelijk kan leiden tot epignetische modificaties van het glucocorticoïde gen. Daarnaast blijkt dat individuen met een korte variant van het MAOA-gen en een verleden van kindermishandeling hebben, een grotere kans hebben op het vertonen van antisociaal en gewelddadig gedrag op latere leeftijd.

In de literatuurstudie zoals nu uitgevoerd is geen rekening gehouden met het feit dat de belangrijkste glucocorticoïde in het menselijk lichaam cortisol is, terwijl het bij knaagdieren, waarnaar veel onderzoek gedaan is betreffende het onderwerp van deze literatuurstudie, het juist corticosterone is. Bekend is niet of dit van invloed is op de verkregen resultaten.

# Inleiding

Huiselijk geweld, kindermishandeling en verwaarlozing is wereldwijd een groot probleem waar veel kinderen mee te maken hebben. Het is evident dat mishandeling en verwaarlozing om humanitaire redenen moet worden voorkomen. Jonge kinderen zijn afhankelijk van verzorgers, zoals de ouders, voor hun fysieke, sociale en emotionele behoeften en ook voor het ontwikkelen van bepaalde zenuwbanen die betrokken zijn bij het reguleren van emoties en gedrag (Gunnar et al, 2006) .

Door recent onderzoek wordt nu ook duidelijk wat de gevolgen zijn als deze zorg ontbreekt of wanneer het kind langdurig aan stress bloot gesteld word, als we kijken naar de neurobiologische effecten die dit heeft voor het individu.

Onderzoek laat zien dat ernstige stress en mishandeling of verwaarlozing op jonge leeftijd kunnen leiden tot blijvende veranderingen in de ontwikkeling van de hersenen. Het gaat om een cascade van veranderingen op meer niveaus: zowel endocrinologisch (hormonen) als structureel (hersenen) en functioneel (de werking van de hersengebieden). Als gevolg van slechte behandeling op jonge leeftijd treden er bijvoorbeeld veranderingen op in neurobiologische systemen voor regulatie van stress en stemming: met name de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as en het autonome zenuwstelsel(De Bellis, 2005).

Het menselijke lichaam reageert op stress, wanneer er sprake is van een dreigende situatie, door de homeostase te herstellen. De klassieke stressreactie bevat de activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) wat resulteert in de afgifte van het corticotropin-releasing hormone(CRH) van de paraventriculaire kern van de hypothalamus (PVN). De CRH stimuleert de secretie van het adrenocorticotrophic hormone (ACTH) vanuit de hypofyse, wat op zijn manier weer voor de afgifte van glucocorticoïds (GC) vanuit de bijnieren. De HPA-as controleert niet alleen de perifere functies zoals het metabolisme, de opslag van energie en het immuun systeem, maar heeft ook diepgaande effecten op de hersenen (Pariante et al, 2008).

# Onderzoeksvraag

Om een bijdrage te kunnen leveren aan de huidige stand van zaken, gekeken naar de recente onderzoeken die uitgevoerd zijn, zal dit artikel informatie verstrekken over de effecten van kindermishandeling. Hierbij wordt vooral gefocust op het neurobiologische aspect van mishandeling en verwaarlozing in combinatie met een hoge dosering stress. Het artikel schetst een algemeen beeld van de stand van zaken van het onderzoek naar de neurobiologische effecten van kindermishandeling. De hoofdvraag van dit artikel is dan ook: “Wat zegt de literatuur over de neurobiologische effecten van kindermishandeling – en verwaarlozing.”

In dit artikel zal er voornamelijk in worden gegaan op de neurobiologische effecten en waar relevant, in combinatie met de cognitieve en sociale effecten van de mishandeling en verwaarlozing op jonge leeftijd. Daarnaast zullen ook genetische factoren besproken worden bij het bespreken van de beschreven informatie.

# Onderzoeksmethode

Om een juist antwoord te kunnen formuleren op de gestelde onderzoeksvragen, is er in de beschikbare literatuur gezocht naar artikelen van onderzoeken die informatie verstrekken over de huidige stand van zaken binnen het onderzoek naar de neurobiologische effecten van kindermishandeling- en verwaarlozing.

Bij de eerste poging zijn de volgende onderstaande zoektermen ingevoerd:

|  |
| --- |
| Gebruikte zoektermen in Google Scholar |
| Neurobiological | Effects |
| Child  | Abuse |
| Brain | HPA-axis |
| Neglect | Hormonal stress system |
| Stress | Long term |

Om te komen tot een relevante selectie zijn de zoektermen ingevoerd op de site Google Scholar, waarna er enkele relevante artikelen geselecteerd zijn op bruikbaarheid voor het onderzoek. De criteria waren:

* Dat het taalgebruik binnen het vermogen van de auteur moest zijn,
* Dat het artikel zich moest specificeren op de neurobiologische effecten
* Dat er voldoende verantwoording in de artikelen aanwezig is gekeken naar de informatie die verstrekt wordt.

De zoektermen zijn aan de hand van de Booleaanse zoektermen ‘AND’ en ‘OR’ ingevoerd, wat geleid heeft tot de volgende ingevoerde zoekopdracht bij Google Scholar: “Neurobiological AND brain AND child AND abuse AND effects AND Stress AND neglect AND Hormone stress system AND HPA-axis AND Long Term”. Het resulteerde in 2,410 resultaten, wat te breed was voor het uitvoeren van het literatuuronderzoek.

Vervolgens is de onderzoeksvraag ingevoerd bij Google Scholar om te kijken hoeveel hits er gevonden werden in het Nederlands. Ingevoerd werd: ‘Neurobiologische effecten van kindermishandeling’. Dit resulteerde in 291 hits, wat nog steeds te breed was voor het verdere onderzoek.

Echter stond er wel een artikel in de resultatenlijst, welke afkomstig is van het ‘Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu’ (RIVM). Dit instituut werkt vanuit de overheid, wat als betrouwbaar aangemerkt kan worden. Hierin zijn de JGZ-richtlijnen voor hulpverleners en aangesloten instituten en instellingen opgenomen. Deze is opgezet door het Nederlands Jeugdinstituut in samenwerking met TNO. De brancheorganisaties en de VNG hebben in samenwerking met het programmaministerie Jeugd en Gezin en de Richtlijn Adviescommissie gezocht naar wegen om aan de randvoorwaarden voor landelijke implementatie te voldoen. Deze wegen zijn gevonden in het samenwerken vanuit de ontwikkeling van Centra voor Jeugd en Gezin en de regionale uitrol van de RAAK-aanpak.

 Deze samenwerking resulteerde in bovenstaand artikel. Gezien de partijen die hun medewerking hieraan gegeven hebben en de diversiteit van deze partijen is dit artikel bestempeld als het zogenoemde sleutelartikel.

Vanuit dit artikel is verder gewerkt door de ‘sneeuwbalmethode’ toe te passen. Hierbij wordt gekeken naar de bronnen die voor de publicatie geraadpleegd zijn. Door de bronnen specifiek te zoeken bij de informatie die over de neurobiologische effecten van kindermishandeling gaat, kon een lijst met artikelen genoteerd worden. Bij de sneeuwbalmethode is zowel de flashback-methode als de flashforward-methode gebruikt. Er werd gekeken welke artikelen geciteerd werden in een artikel, maar er werd ook gekeken waar en of het desbetreffende artikel zelf geciteerd werd. Dit om de betrouwbaarheid van de artikelen te waarborgen.

Deze artikelen op zich zijn weer beoordeeld op bruikbaarheid en betrouwbaarheid. Er is een selectie van artikelen gemaakt door de ‘abstracts’ te lezen en te selecteren op geschiktheid voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag.

De artikelen zijn geselecteerd op basis van onderstaande criteria.

|  |  |
| --- | --- |
| Artikelen die zijn toegevoegd aan het onderzoek | Artikelen die zijn verwijderd uit het onderzoek |
|  Artikelen die specifiek ingaan op de neurobiologische effecten van kindermishandeling. | Artikelen die te diep ingaan op de sociale en maatschappelijke gevolgen van kindermishandeling. |
| Artikelen die ingaan op de gevolgen voor het stresssysteem van het menselijk lichaam | Artikelen met een ingewikkelde inhoud als het gaat om DNA-sequenties. |
| Artikelen die ingaan op de aanwezigheid van MAOA-genen in combinatie met kindermishandeling | Artikelen met een te breed spectrum, waarin niet alleen de neurobiologische gevolgen, maar ook op de genetische en hormonale gevolgen van mishandeling. |
| Artikelen die ingaan op de gevolgen voor- en de werking van de HPA-as. | Artikelen die te diep ingaan op één specifieke factor die bepalend is voor de gevolgen van kindermishandeling |

# Resultaten

De gevonden resultaten in de literatuur zijn in dit artikel onderverdeeld onder diverse thema’s, om de informatie op deze manier zo overzichtelijk mogelijk aan te bieden. Gekozen is voor een indeling waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen het effect op het stresssysteem van het lichaam en de invloed die MAOA-genen hier op zouden kunnen hebben.

## MAOA-gen

Het MAOA-gen lijkt verantwoordelijk voor het aanmaken van het enzym monoamide oxidase A, wat zelf weer betrokken is bij de regulatie van de concentratie serotonine in de hersenen. Hiernaast heeft het ook effect op de concentraties dopamine en noradrenaline in de hersenen. Het MAOA-gen is een gen dat bij mensen in polymorfisme voorkomt, wat betekent dat er meerdere verschijningsvormen van dit gen in het menselijk lichaam aanwezig zijn. Er zijn twee vormen die onderscheiden worden: De lange vorm en de korte vorm. De ‘korte’ variant zorgt voor een minder efficiënte verhoging van de hoeveelheid serotonine dan de ‘langere’ variant. De verschillen refereren naar de lengtes van de desbetreffende genen. (Sabol et al, 1998).

Uit onderzoek is gebleken dan kinderen die én de korte vorm van MAOA-gen hebben en mishandeld waren een vergrote kans hadden om als volwassene antisociaal en/of gewelddadig gedrag te vertonen. Bij mishandelde kinderen met de lange variant verschilde de kans niet van niet-mishandelde kinderen als je kijkt naar de kans om als volwassene antisociaal en/of gewelddadig gedrag te vertonen. Wetenschappers hebben zich afgevraagd welke mechanismen het MAOA-gen tot een verhoogd risico van antisociaal gedrag kunnen leiden(Kim et al, 2006).

Onderzoek biedt aanwijzingen dat mensen met de korte vorm gevoeliger zijn voor vervelende sociale ervaringen, waarbij de gevoeligheid van reageren waarschijnlijk mede te maken hebben met de concentratie van neurotransmitters serotonine, dopamine en noradrenaline (Widom et al, 2006).

## Glucocorticoïde gen

Een verleden met vroege negatieve ervaringen is een belangrijke risicofactor voor het belanden in de psychopathologie op volwassen leeftijd. Veranderingen in stress en gevoeligheid van HPA-as kunnen de associatie tussen stress en psychiatrische stoornissen mogelijk verklaren. (Haller et al, 2006)

Een minder goede werking van het hormonaal stresssysteem, zoals die wordt gezien bij antisociale kinderen, kan mogelijk de cognitieve en emotionele informatieverwerking belemmeren , welke nodig is voor gedragstherapeutische interventies. (Kogel, 2008)

In de structuren van het centrale zenuwstelsel wordt de glucocorticoïde-receptor steeds meer van belang als nieuwe vertegenwoordiger van de neuro-endocriene integratie en deze fungeert mede als een belangrijke component in de endocriene invloed op het lichaam. In het bijzonder werkt de glucocorticoïde-receptor in de reacties op stress op de hersenen. De receptor is betrokken bij zowel de korte als de lange termijn aanpassingen, als men kijkt naar de reactie op stressfactoren, en kan cruciaal zijn voor het begrijpen van psychische stoornissen, waaronder enkele of alle subtypes van depressies(Maletic et al, 2007).

Lange observaties zoals bij het syndroom van Cushing, waarbij een verhoogde cortisolsecretie is in de bijnieren, verklaren de rol of corticosteroïden in de regulatie van de psychologische gemoedstoestand waarin het individu verkeerd. Recente ontdekkingen hebben de interacties van norepinephrine en serotonine aangetoond op neuraal niveau (Savitz et al, 2009).

Onderzoek naar knaagdieren heeft geringe hoeveelheden van maternale zorg gekoppeld aan een verhoogde methylatie van het promotorgebied van het glucocorticoïd gen (GR-gen) alsmede sterke hormonale en gedragsmatige reacties op stress (Price et al 2005). Recente studies kijken of een grote hoeveelheid stress op jonge leeftijd leidt tot epignetische modificaties van de GR-genen van mensen.

Als vervolg op dit onderzoek onderzocht men ook de mate van methylering van het gebied van de promotor van het menselijk GR-gen (NR3C1) in het DNA van de leukocyten van 99 gezonde volwassenen welke allemaal in het verleden te maken hebben gehad met traumatische jeugdervaringen als mishandeling en verwaarlozing. Op verschillende dagen voerden de deelnemers de dexamethasone/corticotropinreleasing hormone (Dex/CRH) test uit, wat een gestandaardiseerde neuro-endocriene provocatietest is.

Uit de resultaten bleek dat verstoring of het ontbreken van adequate verzorging, zoals gemeten bij ouderlijk verlies, kindermishandeling en verwaarlozing, werd geassocieerd met een verhoogd NR3C1 promotor methylering. Bovendien werd de NR3C1 promotor methylatie geassocieerd met verzwakte cortisolreacties op de Dex/CRH-test (Carpeter et al, (2011).

Bij een andere menselijke studie werd DNA van het weefsel van de hippocampus gebruikt na het overlijden van de persoon. In deze studie werden 36 overleden mannen onderzocht. Er werden twaalf zelfmoordslachtoffers met een verleden van kindermishandeling, twaalf mannen met zelfmoord en geen historie van kindermishandeling en twaalf mannen met een andere doodsoorzaak en zonder bekend verleden onderzocht. De laatste groep diende als controlegroep.

Uit de resultaten bleek dat de mannen die zelfmoord gepleegd hadden en een verleden van mishandeling hadden, een verhoogde cytosine methylatie van de NR3C1-promotor hadden en verlaagde concentraties van GR mRNA, vergeleken met de andere onderzochte groepen. De bevindingen suggereren dan kindermishandeling zou kunnen resulteren in een verlaagde transcriptie van hippocampisch GR bij mensen (mcGowan et al, 2009).

# Conclusie

Dit literatuuronderzoek ging in op de vraag : “Wat zegt de literatuur over de neurobiologische effecten van kindermishandeling – en verwaarlozing.” Na deze literatuurstudie is gebleken dat mishandeling op jonge leeftijd gevolgen heeft voor het stresssysteem van de mens. Vooral in de hypofyse-hypothalamus-bijnier-as zijn de verstoringen merkbaar. Hierbij speelt met name de methylering van het promotorgebied van het van het glucocorticoïd gen (GR-gen/NR3C1) een grote rol. Deze verstoring heeft voor zover nu bekend waarschijnlijk effect op de cortisolreacties in het lichaam van de mens. Een grote hoeveelheid stress kan leiden tot epignetische modificaties in het GR-gen. Daarnaast zijn er ook sterke gedragsmatige en hormonale reacties gemeten bij individuen met een verleden van mishandeling en/of verwaarlozing.

Daarnaast blijkt dat individuen die de korte variant van het MAOA-gen bezitten en een verleden hebben van kindermishandeling en/of verwaarlozing, een grotere kans hebben op het vertonen van antisociaal en gewelddadig gedrag op volwassen leeftijd.

# Discussie

Waar de onderzoeken naar de neurobiologische effecten van kindermishandeling en verwaarlozing zich vooral op richten is de HPA-as en de effecten op het glucocorticoïde gen. Wanneer kinderen op jonge leeftijd langdurig aan stress blootgesteld worden komt de methylering van het promotorgebied van dit gen in het geding.

Bij de mensen is de belangrijkste glucocorticoïde in het lichaam de neurotransmitter cortisol, terwijl het bij knaagdieren juist corticosterone is. Aangezien er veel onderzoek gedaan wordt op knaagdieren als het gaat om de neurobiologische effecten van kindermishandeling en/of verwaarlozing, is dit een belangrijk aspect om mee te nemen in de benadering van de uitgevoerde onderzoeken.

In de literatuurstudie zoals nu uitgevoerd is hier geen rekening mee gehouden en zijn de resultaten als zijnde gelijkwaardig genoteerd. Wanneer men vervolgstudies doet aan de hand van dit artikel is het dus van belang om dit verschil mee te nemen in het onderzoek.

Waar in dit onderzoek de focus op lag waren de neurobiologische effecten van de mishandeling en/of verwaarlozing. Echter, uit verscheidene onderzoeken blijkt ook degelijk dat dit niet de enige spillen zijn die meespelen in de ontwikkeling van het individu. De omgevingsfactoren zijn ook van groot belang in het onderzoek naar de effecten van mishandeling en/ of verwaarlozing. Daarnaast wordt er in de onderzoeken geen tot weinig onderscheid gemaakt tussen de ‘verschillende’ vormen van een grote hoeveelheid stress op jonge leeftijd.

In het geval van deze studie hebben we vooral gekeken naar mishandeling en verwaarlozing, maar in veel studies werden hierbij ook nog het verlies van één of meer ouders, het gebrek aan ouderlijke zorg en seksueel misbruik in het onderzoek opgenomen. Hierdoor is niet met precisie te zeggen wat exact de neurobiologische effecten zijn van mishandeling of verwaarlozing.

Waar ook rekening mee gehouden dient te worden is dat er in dit onderzoek niet uit is gegaan van de sekseverschillen tussen de man en de vrouw. Er is vanuit gegaan dat de stressreacties van het lichaam en de mate van methylering van het promotorgebied van de glucocorticoïde genen op hetzelfde niveau bevind. Ook is er geen categorisatie aanwezig op leeftijd of herkomst.

Het glucocorticoïde gen komt in bijna elke cel in het menselijke lichaam tot expressie en reguleert de genen die de ontwikkeling controleren, zorgen voor het metabolisme en de immuunrespons. Doordat het receptor gen in veel verschillende vormen tot expressie komt, heeft het ook meerdere verschillende effecten in verschillende delen van het lichaam (Lu et al, 2007).

Dit maakt het onderzoek naar deze genen en het effect van eventuele epignetische modificaties lastig, omdat de effecten in het lichaam overal verschillend zijn. Het zou dus kunnen zijn dat een modifactie in het ene deel van de hersenen een ander effect heeft dan in een ander deel. Ook zou het kunnen zijn dat de effecten op de HPA-as verschillend kunnen zijn wanneer er modificaties optreden in verschillende delen van het lichaam (Holenberg et al, 1985).

## Aanbevelingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de verkregen resultaten en de discussie. Door deze kritisch te bekijken, kunnen een aantal opties voor vervolgonderzoek niet uitblijven..

Ten eerste zou het waardevol kunnen zijn om te kijken of de stressreacties van mannen verschillen ten opzichte van vrouwen als het gaat om stressreacties met een verleden van mishandeling of verwaarlozing. Doordat de hormonale reacties en processen van mannen op veel vlakken wel verschilt van vrouwen zou het denkbaar kunnen zijn dat het met cortisolreacties en de methylering van het glucocorticoïde gen ook zo zou kunnen zijn.

Daarnaast is het ook evident dat er gekeken zou moeten worden naar de leeftijd waarop de mishandeling of verwaarlozing plaats gevonden heeft en gedurende welk tijdsbestek dit gebeurde. Wellicht zijn kinderen in bepaalde perioden gevoeliger voor grote hoeveelheden stress dan op andere perioden. Door hier onderzoek naar te doen zou er gezocht kunnen worden naar passende gedragstherapeutische interventies die eventueel antisociaal of gewelddadig gedrag op latere leeftijd zouden kunnen voorkomen.

# Bronvermelding

1. Champagne, F. A., & Meaney, M. J. (2006). Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model. *Biological Psychiatry*, 59, 1227–1235.
2. Gunnar M.R., Fisher P.A. (2006) Bringing basic research on early experience and stress neurobiology to bear on preventive interventions for neglected and maltreated children. *Dev Psychopathol,* 18, 651–677.
3. Haller, J., & Kruk, M.R. (2006). Normal and abnormal aggression: Human disorders and novel laboratory models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 292-303.
4. Hollenberg S.M., Weinberger C., Ong E.S., Cerelli G., Oro A., Lebo R., Thompson E.B., Rosenfeld M.G., Evans R.M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature*, 318 (6047): 635–41.
5. Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I.W., & Moffitt, T.E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting childrens’s mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11, 903-913
6. Kogel, C.H. de. (2008). De hersenen in beeld. *Wetenschappelijk onderzoek en documentatiecentrum Justitie,* 157-159.
7. Lu N.Z., Wardell S.E., Burnstein K.L., Defranco D., Fuller P.J., Giguere V., Hochberg R.B., McKay L., Renoir J.M., Weigel N.L., Wilson E.M., McDonnell D.P., Cidlowski J.A. (2006). International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Revl,* 58 (4), 782–97
8. Maletic V., Robinson M., Oakes T., Iyengar S., Ball S.G., Russell J. (2007). "Neurobiology of depression: an integrated view of key findings". *Int J Clin Pract,* 61 (12), 2030–40.
9. McGowan P.O., Sasaki A., D’Alessio A.C., Dymov S., Labonte B., et al. (2009)Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci,* 12, 342–348.
10. Meaney, M. (2010). Epigenetics and the biological definition of Gene Environment interactions. *Child Development*, 81, 41–79.
11. Pariante, C.M. and Lightman, S.L.,(2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci,* 31, 464-8.
12. Pryce C.R., Ruedi-Bettschen D., Dettling A.C., Weston A., Russig H., et al. (2005) Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. *Neurosci Biobehav Rev*, 29, 649–674.
13. Sabol S., Hu S., Hamer D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. Hum Genet, 103, 273–279.
14. Savitz J., Lucki I., Drevets W.C. (2009). 5HT1A receptor function in Major Depressive Disorder. *Prog Neurobiology,* 88: 17–31.
15. Shih J, Chen K, Ridd M (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. Ann Rev Neurosci, 22, 197–217.
16. Tyrke,A.G., Price, L.H., Marsit, C., Walters, O.C., Carpenter, L.L (2012)Childhood Adversity and Epigenetic Modulation of the Leukocyte Glucocorticoid Receptor: Preliminary Findingsin Healthy Adults
17. Widom, C.S., & Brzustowicz, L.M. (2006). MAOA and the ‘Cycle of Violence’: Childhood abuse and neglect, MAOA-genotype, and risk for violent and antisocial behaviour. *Biological Psychiatry*, *60*, 684-689.