

## LO SVILUPPO DI PSICOPATOLOGIE COME RISULTATO DI TRAUMI VISSUTI IN ETÀ PRECOCE: IL DISTURBO DEPRESSIVO

Federica Visco-Comandini<sup>1</sup> e Valeria Carola<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders,  
University College of London, Great Britain

<sup>2</sup> Dipartimento di Neuroscienze Sperimentali, IRCSS Fondazione Santa Lucia, Roma, Italia

### **Corrispondenza**

valeria.carola@uniroma1.it

### **Riassunto**

Le modalità di risposta a stimolazioni sociali ed ambientali di un individuo adulto dipendono sia da fattori genetici che da esperienze vissute nel corso dello sviluppo. Lo sviluppo del sistema nervoso, dal concepimento all'età adulta, è estremamente complesso: numerosi processi biochimici devono essere coordinati in modo preciso per assicurare un normale sviluppo psichico e fisico dell'individuo e in queste fasi l'ambiente può influenzare significativamente il corretto funzionamento di tali processi. L'esposizione a eventi traumatici in età precoce può determinare alterazioni patologiche dello sviluppo neurale che possono predisporre allo sviluppo di disturbi dell'area depressiva in età adulta. Nel contesto dello studio degli effetti del trauma precoce sullo sviluppo delle psicopatologie, l'uso dei modelli preclinici rappresenta un valido strumento attraverso il quale identificare alterazioni del comportamento indotte dall'esposizione ad eventi stressanti in età precoce e studiarne i correlati neurobiologici implicati. Infine, la possibilità d'indagare alterazioni molecolari, associate alle varie psicopatologie, nel sangue sia nell'uomo che nel roditore rende altamente traslazionali i risultati ottenuti tramite quest'ultimo modello.

**Parole chiave:** psicopatologia, eventi traumatici, depressione

### DEVELOPMENT OF PSYCHOPATHOLOGIES AS A RESULT OF A TRAUMA EXPERIENCED IN EARLY AGE

### **Abstract**

The way an adult responds to social and environmental stimulations is determined by genetic factors and life experiences occurring during development. The nervous system development, from conception to adulthood, is extremely complex: many biochemical processes must be coordinated precisely to ensure a normal mental and physical development of an individual, and the environment can significantly affect the proper operation of such processes at these stages. Exposure to traumatic events at an early age, can cause pathological changes of neural development and behavior, such as the onset of depressive disorder in adulthood.

In this context, the use of preclinical models represents a useful tool by which it is possible to identify behavioral changes induced by the exposure to early-life stress, as well as investigating the neurobiological

correlates involved in the altered behavioral response. Finally the opportunity to investigate molecular changes associated with various psychopathologies in the blood, both in humans and in rodents, makes the results obtained by this model highly translational.

**Key words:** psychopathology, traumatic event, depressive disorder

## 1. Gli effetti dell'esposizione a eventi traumatici in età precoce sullo sviluppo neurobiologico e neurofunzionale

Quando si parla di “stress” ci si riferisce ad un processo che coinvolge la percezione, la valutazione e la risposta comportamentale relativi a stimoli od eventi minacciosi, potenzialmente dannosi, che rappresentano una sfida per l'integrità dell'organismo (Lazarus e Folkman 1984). Le esperienze di vita stressanti possono essere emotivamente o fisiologicamente problematiche per l'individuo e sono in grado di attivare una serie di processi adattativi per far fronte alle richieste di queste particolari condizioni. Numerose evidenze dimostrano che esperienze traumatiche vissute durante le fasi più precoci dello sviluppo di un individuo sono in grado di alterare profondamente le risposte endocrine, neurobiologiche e comportamentali che, in età adulta, mediano le risposte allo stress (Heim e Nemeroff 2002). Ciò accade perché in tali “periodi critici”, durante i quali è necessario il corretto funzionamento di numerosi processi biochimici e fisiologici al fine di assicurare un normale sviluppo psichico e fisico, l'organismo risulta particolarmente vulnerabile a fattori ambientali che in altri momenti evolutivi o in età adulta non produrrebbero gli stessi effetti. Pertanto, qualsiasi evento traumatico che sia in grado di interferire con il normale sviluppo all'interno di questa sensibile finestra temporale è in grado di provocare alterazioni permanenti a carico del sistema nervoso, che alimentano il rischio di insorgenza di psicopatologie nella vita adulta (Johnson et al. 1999; De Bellis et al. 2002). In particolare, bassi livelli di cure parentali e l'esposizione a maltrattamenti durante le fasi precoci della vita sono ritenuti fattori di rischio per lo sviluppo di psicopatologie in età adulta. Per maltrattamento subito durante l'infanzia si intende ogni atto o omissione che si traduca in un danno reale, un danno potenziale oppure una minaccia di danno da parte di un “caregiver” verso il bambino. Le principali tipologie di maltrattamento infantile, che raramente si presentano in forma isolata, sono rappresentate da: abuso fisico, abuso sessuale, abuso emotivo, abbandono psicologico e abbandono fisico (Ammaniti et al. 2000; Bernstein et al. 1997). Anche l'esposizione a eventi traumatici quali per esempio perdere uno dei genitori, crescere con un familiare con disturbi psichiatrici o con problemi di dipendenza da sostanze d'abuso possono rappresentare condizioni che possono interferire con i normali processi di sviluppo del bambino (Felitti et al. 1998; Bandelow et al. 2005). L'esposizione a queste avversità ambientali durante l'infanzia e l'adolescenza provocano alterazioni a breve e a lungo termine sulle funzioni cerebrali, psicologiche, comportamentali e relazionali in via di sviluppo inducendo la suscettibilità alla psicopatologia in età adulta.

In termini di alterazioni neurostrutturali e neurofunzionali, è stato osservato che bambini esposti a maltrattamenti presentano un volume della corteccia prefrontale ridotto (McCrory et al. 2010) e questo sarebbe associato a deficit delle funzioni esecutive e problemi comportamentali quali alterazioni delle funzioni attentive, impulsività e iperattività (De Bellis et al. 2002; Carrion et al. 2009). Inoltre sugli stessi bambini maltrattati è stata osservata un'attivazione cronica dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e una ridotta attivazione di questo sistema in risposta a stressor psicosociali applicati attraverso procedure sperimentali (MacMillan et al. 2009; Ouellet-Morin et al. 2011). Infine, recenti evidenze immunologiche hanno riscontrato elevati livelli d'infiammazione in bambini maltrattati che potrebbero essere interpretati come l'attivazione di

un sistema di protezione contro i danni acuti a carico dei tessuti indotti da abusi fisici. In generale, queste alterazioni fisiologiche riscontrate nei bambini maltrattati sarebbero riconducibili alla percezione che essi hanno dell'ambiente esterno come imprevedibile e minaccioso (Danese e McEwen 2012).

Le conseguenze a lungo termine di esperienze stressanti precoci sullo sviluppo neurobiologico e comportamentale dell'uomo sono però molto complesse poiché possono essere condizionate da numerosi fattori, come l'età in cui si è verificato l'evento, la tipologia, la frequenza e la gravità dello stress vissuto e il "genetic background" dell'individuo. Tra gli effetti a lungo termine osservati in adulti esposti a maltrattamento durante l'infanzia, c'è la riduzione del volume della corteccia prefrontale (Tomoda et al. 2009) associato con deficit delle funzioni esecutive e del volume ippocampale associato invece con deficit della memoria dichiarativa. È stato osservato che ci sono periodi sensibili durante i quali le diverse strutture cerebrali sono più suscettibili allo stress. Andersen e collaboratori (2008) hanno infatti osservato come in un campione di donne, l'esperienza di abuso sessuale avesse il massimo effetto sull'ippocampo quando l'abuso avveniva tra i 3 e i 5 anni, mentre l'effetto sulla corteccia frontale era massimo quando l'abuso avveniva tra i 14 e i 16 anni. In adulti con esperienze di trauma in età precoce che non sviluppano psicopatologia è stata osservata un'attivazione cronica dell'asse HPA e una risposta ridotta agli stress psicosociali, mentre quelli che hanno sviluppato la psicopatologia insieme all'attivazione cronica del sistema HPA presentano anche una risposta esagerata agli stress psicosociali. Inoltre, come nei bambini maltrattati anche negli adulti con esperienza di maltrattamento è stato osservato un incremento dei marker infiammatori sia in condizioni fisiologiche che in risposta a stimoli stressanti sociali somministrati in condizioni di laboratorio (Carpenter et al. 2004, 2007).

Quindi l'esposizione a traumi in età precoce ha un impatto sia a breve termine (nei bambini stessi) che a lungo termine (negli adulti) sul sistema nervoso e sulle funzioni da esso regolate, alterazioni che sembrerebbero facilitare l'instaurarsi di psicopatologie. In particolare bambini maltrattati sono più suscettibili allo sviluppo di depressione maggiore (Danese et al. 2008), disturbi d'ansia (Cougle et al. 2010), disturbo post-traumatico da stress (Scott et al. 2010) e disturbo da abuso di sostanze (Scott et al. 2010; Dube et al. 2001) in età adulta.

In generale chi "sopravvive" a maltrattamenti in età precoce mostra sintomatologie più severe rispetto a chi soffre delle stesse psicopatologie ma che non ha subito traumi in età precoce. Oltre ad alterazioni cerebrali, questi individui hanno anche aspettative di vita più breve e un incrementato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (Felitti et al. 1998; Wegman et al. 2009; Tyrka et al. 2010).

## **2. Esposizione a eventi traumatici in età precoce e sviluppo di psicopatologie in età adulta: l'esempio del disturbo depressivo**

L'esposizione a eventi traumatici e a bassi livelli di cure parentali sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo dei disturbi depressivi in età adulta. Lo studio "Adverse Childhood Experiences" svolto da Chapman e collaboratori (2004) è stato tra i primi a dimostrare una correlazione tra eventi traumatici e la suscettibilità allo sviluppo di depressione proporzionale al numero di maltrattamenti subiti, ossia maggiore è il numero di traumi subiti in età precoce maggiore è la possibilità di sviluppare disturbo depressivo in età adulta. Il 50% della popolazione con diagnosi di depressione riporta maltrattamento durante l'infanzia e adolescenza. A supporto di queste ricerche ci sono anche studi di associazione genetica svolti su popolazioni di gemelli che dimostrano come il contributo dell'ereditabilità sia modesto nel disturbo depressivo (Lyons

et al. 1998).

È stato comunque dimostrato che esistono notevoli differenze cliniche tra depressione con e senza maltrattamento. Nei soggetti depressi con maltrattamento precoce, la patologia si sviluppa precocemente, i sintomi sono più severi, con presenza di alta comorbidità con altre patologie e sono più resistenti al trattamento con antidepressivi (Teicher e Samson 2013). È stato inoltre ipotizzato che pazienti depressi con maltrattamento in età precoce rispondano a trattamenti differenti rispetto a quelli efficaci in pazienti depressi non maltrattati. Per esempio, Nemeroff e collaboratori (2003) hanno osservato che pazienti con depressione maggiore che hanno subito un trauma o maltrattamento durante l'infanzia rispondono diversamente al trattamento rispetto ad individui con la stessa diagnosi ma senza storia di maltrattamento. Nello specifico, questi ultimi erano più responsivi al trattamento con antidepressivi (nefazodone) rispetto a un trattamento con psicoterapia ("Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy"), mentre esattamente l'opposto è stato osservato nei pazienti con storia di maltrattamento infantile.

Anche studi neurobiologi supportano l'ipotesi che la depressione associata a maltrattamento costituisca una distinta sub-tipologia di questo disturbo che "si fonda" su substrati neurobiologici differenti e per questo diversamente responsiva ai trattamenti. Per esempio i dati sulla riduzione del volume ippocampale, dato osservato ripetutamente nei pazienti depressi (Malykhin e Coupland 2015), sembrerebbe essere dovuto principalmente al contributo di pazienti depressi con maltrattamento al campione totale (Vythilingam et al. 2002).

### 3. L'uso dei modelli preclinici per lo studio delle conseguenze di traumi precoci sui fenotipi comportamentali adulti e sullo sviluppo neurobiologico

Nell'ambito della ricerca preclinica, i modelli animali rappresentano uno strumento di grande utilità per lo studio dei fattori eziologici delle psicopatologie e per la messa a punto di interventi farmacologici appropriati. I roditori sono uno dei modelli animali più ampiamente utilizzati, in particolare per lo studio dei meccanismi molecolari e dei substrati biologici che mediano le varie psicopatologie. Numerosi studi preclinici hanno indagato e identificato le conseguenze a breve e a lungo termine di esperienze stressanti precoci sullo sviluppo cognitivo ed emotivo dei roditori adulti. Il normale sviluppo ontogenetico del sistema nervoso centrale nei roditori avviene principalmente nel periodo postnatale protrahendosi per alcune settimane dopo la nascita. Proprio per questo l'esposizione a cues ambientali modula sostanzialmente lo sviluppo del cervello in questi organismi, agendo su importanti processi di maturazione quali la sinaptogenesi o la plasticità sinaptica. L'impatto di singoli e specifici eventi ambientali sui processi di sviluppo e maturazione del cervello quali sinaptogenesi, plasticità, alterazioni di specifici pathways molecolari è impossibile da studiare nel contesto clinico umano. L'uso del modello preclinico in questo caso aiuta a estrarre informazioni utili a comprendere processi biologici simili nell'uomo.

Il periodo di maturazione del sistema nervoso centrale dura per alcune settimane dopo la nascita, con l'alternarsi di diverse finestre temporali critiche per lo sviluppo delle diverse aree cerebrali e sistemi neurotrasmettitoriali. Usando manipolazioni ambientali durante specifiche finestre temporali è possibile quindi studiare non solo gli effetti dello stress in generale ma anche gli effetti specifici a seconda dello stato di maturazione delle diverse aree cerebrali. È stato ampiamente dimostrato che l'esposizione a esperienze stressanti durante le prime settimane postnatali dei roditori è in grado di modificare comportamenti animali quali il comportamento difensivo, emozionale e di risposta allo stress attraverso un'azione modulatrice dei sistemi neuronali coinvolti in tali comportamenti (de Wilde et al. 1992; Dube et al. 2001; Kofman et al. 2002).

I principali paradigmi che sono stati sviluppati, per indagare l'influenza dell'ambiente post-

natale sullo sviluppo neurobiologico e comportamentale dell'animale da laboratorio, si sono focalizzati sul ruolo delle cure materne (separazione dalla sola madre/riduzione cure materne) e sul ruolo delle interazioni con i pari (separazione dalla madre e dai fratelli/riduzione cure materne e stimolazione sociale), ed hanno tentato di far luce sui meccanismi che mediano gli effetti a lungo termine dell'esposizione a determinate situazioni stressanti (Miczek et al. 2008; Razzoli et al. 2014). Questo alla luce della ormai ampia letteratura sull'essere umano che descrive l'associazione tra l'esposizione a ridotti livelli di cure parentali (per esempio neglect emotivo e separazione materna) e lo sviluppo di alterazioni comportamentali in età adulta (Bowlby 1951; Bandelow et al. 2005).

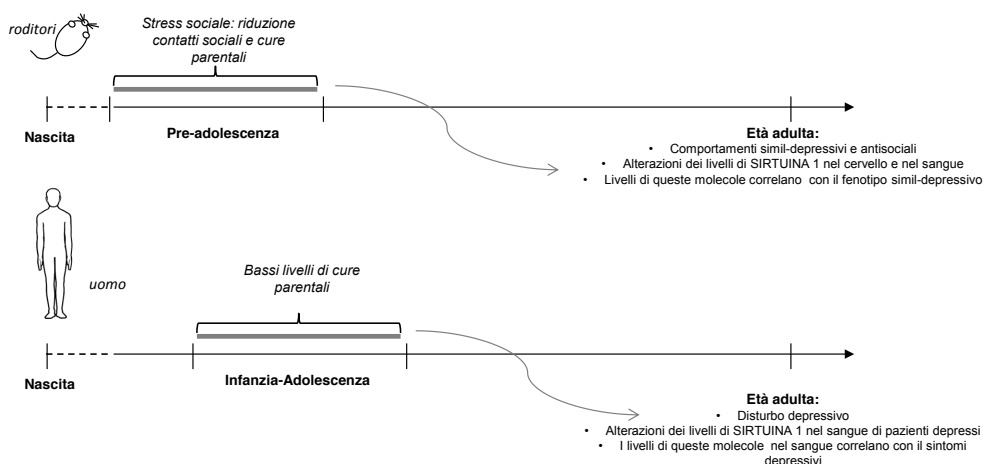
Nei roditori durante le prime due settimane di vita, i normali comportamenti materni di accudimento, oltre a rappresentare la principale risorsa di nutrizione e stimolazioni (termiche, somatosensoriali, olfattive, visive e uditive), garantiscono un moderato livello di risposta allo stress nei piccoli. La capacità materna di garantire un adeguato supporto, fisico e affettivo, ai propri piccoli viene profondamente alterata dalla separazione della nidiata dalla madre. Per questo motivo, la separazione materna rappresenta uno dei paradigmi maggiormente utilizzati per lo studio degli effetti di eventi stressanti in età precoce. Le conseguenze che comporta la separazione materna sono fortemente influenzate dalla durata dell'esperienza di deprivazione. Quando l'esposizione alla deprivazione materna è prolungata questa determina una maggiore suscettibilità allo sviluppo di comportamento simil depressivo (Razzoli et al. 2014; Powell et al. 2012) negli animali adulti. Quando alla separazione dalla madre si aggiunge l'isolamento anche dai pari questo induce alterazione anche più drammatiche oltre a indurre anche comportamento antisociale.

#### 4. Esempio d'utilità dei modelli preclinici per lo studio degli effetti degli eventi traumatici nell'uomo

Uno dei vantaggi nell'uso dei modelli preclinici è la possibilità di studiare, attraverso essi, i meccanismi molecolari cerebrali che mediano alterazioni comportamentali e verificare se queste alterazioni siano osservabili anche a livello periferico, per esempio nel sangue. La possibilità di individuare e utilizzare bio-marcatore misurabili in maniera non invasiva a livello periferico è particolarmente utile in diversi contesti come per esempio: 1. individuare soggetti suscettibili allo sviluppo di una determinata psicopatologia; 2. individuare soggetti che rispondono o meno al trattamento/terapia; 3. aiutare nella diagnosi del disturbo.

Nel nostro laboratorio recentemente abbiamo dimostrato come l'applicazione di modelli preclinici può dare insights interessanti e validi per capire alcuni aspetti neurobiologici della psicopatologia nell'uomo (Lo Iacono et al. 2015; **figura 1**). Nello specifico, abbiamo chiarito alcuni aspetti molecolari che legano l'esposizione al trauma in età precoce allo sviluppo del disturbo depressivo in età adulta. Abbiamo esposto topolini in età giovanile a uno stress da isolamento sociale, con lo scopo di ridurre i livelli di cure materne e di stimolazione sociale e abbiamo osservato che tale condizione è in grado d'indurre l'alterazione permanente di alcuni fenotipi comportamentali adulti, quali comportamenti simil-depressivi, antisociali e di anedonia. Associate a queste alterazioni comportamentali abbiamo osservato alterazioni dei livelli di SIRTUINA 1 nel sangue e nel cervello degli animali adulti. Questa molecola quando misurata nel sangue è in grado anche di predire il comportamento simil-depressivo dei topi adulti esposti a stress in età precoce. Inoltre abbiamo anche svolto esperimenti farmacologici somministrando sostanze in grado di attivare (resveratrolo) l'espressione della SIRTUINA 1 nei piccoli durante l'esposizione allo stress precoce. Abbiamo osservato che questa modulazione farmacologica è

**Figura 1.** Schema descrittivo dello studio svolto dal nostro gruppo (Lo Iacono et al. 2015) in cui è stato osservato che sia nei modelli preclinici che nell'essere umano, l'esposizione ad un ambiente stressante e a bassi livelli di cure parentali in età precoce è in grado d'indurre depressione in età adulta. Inoltre la depressione in età adulta era associata ad alterazioni molecolari (SIRTUINA 1) rintracciabili nel sangue



in grado di impedire lo sviluppo del comportamento simil-depressivo in età adulta. Questi dati suggeriscono che questo marker è quindi non solo correlato con il comportamento depressivo adulto ma è esso stesso un meccanismo molecolare coinvolto nello sviluppo del comportamento simil-depressivo che si sviluppa in età adulta, dopo l'esposizione a stress in età precoce.

Alla luce di questi dati ottenuti nel modello animale, abbiamo indagato i livelli di SIRTUINA 1 nel sangue di pazienti con diagnosi di depressione maggiore e attualmente in trattamento per questa patologia. È stato interessante osservare che i livelli di queste molecole erano più bassi in questo gruppo rispetto a un gruppo di controllo e che in generale i sintomi depressivi erano correlati negativamente con queste molecole: ossia più bassi livelli erano correlati con sintomatologia più grave. Poiché nel modello animale avevamo osservato questa correlazione solo quando il comportamento simil-depressivo era indotto da stress subito in età precoce, abbiamo valutato se l'associazione tra queste molecole e sintomi depressivi fosse presente anche in pazienti depressi che non riportavano esperienze traumatiche in età precoce. Abbiamo osservato che l'associazione tra queste molecole e i sintomi depressivi era più forte in pazienti che avevano affrontato traumi durante l'infanzia e quest'associazione era quasi assente nei pazienti che non avevano subito traumi.

I nostri dati, insieme a quelli pubblicati da altri laboratori, sembrano suggerire che l'evento traumatico in età precoce inneschi delle alterazioni neurobiologiche e molecolari che in interazione con i processi di maturazione e sviluppo del sistema nervoso, siano in grado di favorire l'insorgenza della depressione in età adulta (Teicher e Samson 2013; Lo Iacono et al. 2015). Tutto questo fa ipotizzare che esistano diverse forme di "depressione" e che quando conosceremo meglio le loro diverse origini, traiettorie evolutive e i diversi meccanismi di funzionamento, saremo in grado

anche di mettere a punto forme di trattamento più mirate e specifiche.

La possibilità d'indagare alterazioni molecolari, associate alle varie psicopatologie, nel sangue sia nell'uomo che nel roditore rende altamente traslazionali i risultati ottenuti tramite quest'ultimo. Attraverso l'uso del modello preclinico è possibile, una volta identificato l'alterazione di un biomarcatore nell'individuo adulto, svolgere studi per seguirne l'evoluzione e studiarne la dinamica di sviluppo procedendo a ritroso dal fenotipo comportamentale adulto fino allo stress precoce, per poter essere in grado di usare questo marcatore di suscettibilità anche in epoca precedente allo sviluppo della patologia. La continua collaborazione tra la ricerca clinica e quella preclinica è condizione necessaria per individuare biomarcatori affidabili e attendibili.

## Bibliografia

- Ammaniti M, van IJzendoorn MH, Speranza AM, Tambelli R (2000). Internal working models of attachment during late childhood and early adolescence: an exploration of stability and change. *Attach Hum Dev* 2, 328-46.
- Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20, 292-301.
- Bandelow B, Krause J, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, Rüther E (2005). Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Psychiatry Res* 134, 169-179.
- Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, Handelsman L (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36, 340-8.
- Bowlby J (1951). Maternal care and mental health. *Bull World Health Organ* 3, 355-533.
- Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF, Mello MF, Anderson GM, Wilkinson CW, Price LH (2007). Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry* 62, 1080-7.
- Carpenter LL, Tyrka AR, McDougale CJ, Malison RT, Owens MJ, Nemeroff CB, Price LH (2004). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology* 29, 777-84.
- Carrion VG, Weems CF, Watson C, Eliez S, Menon V, Reiss AL (2009). Converging evidence for abnormalities of the prefrontal cortex and evaluation of midsagittal structures in pediatric posttraumatic stress disorder: anMRI study. *Psychiatry Res* 172, 226-34.
- Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, Dube SR, Edwards VJ, Anda RF (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord* 82, 217-25.
- Cougle JR, Timpano KR, Sachs-Ericsson N, Keough ME, Riccardi CJ (2010). Examining the unique relationships between anxiety disorders and childhood physical and sexual abuse in the National Comorbidity Survey-Replication. *Psychiatry Res* 177, 150-155.
- Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 65, 409-15.
- Danese A e McEwen BS (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav* 106, 29-39.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, Moritz G (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry* 52, 1066-78.
- De Wilde EJ, Kienhorst IC, Diekstra RF, Wolters WH (1992). The relationship between adolescent suicidal behavior and life events in childhood and adolescence. *Am J Psychiatry* 149, 45-51.
- Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH (2001). Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA* 286, 3089-96.

- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the adverse childhood experiences (ace) study. *Am J Prev Med* 14, 245-58.
- Heim C, Nemeroff CB (2002). Neurobiology of early life stress: clinical studies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7, 147-59.
- Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP (1999). Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 56, 600-6.
- Kofman O (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 26, 457-70.
- Lazarus RS e Folkman S (1984). *Stress, Appraisal and Coping*. New York, Springer Publishing.
- Lo Iacono L, Visco-Comandini F, Valzania A, Viscomi MT, Coviello M, Giampà A, Roscini L, Bisicchia E, Siracusano A, Troisi A, Puglisi-Allegra S, Carola V (2015). Adversity in childhood and depression: linked through SIRT1. *Transl Psychiatry*, doi: 10.1038/tp.2015.125.
- Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, Toomey R, Faraone SV, Merla-Ramos M, Tsuang MT (1998). A registry-based twin study of depression in men. *Arch Gen Psychiatry* 55, 468-472.
- MacMillan HL, Georgiades K, Duku EK, Shea A, Steiner M, Niec A, Tanaka M, Gensey S, Spree S, Vella E, Walsh CA, De Bellis MD, Van der Meulen J, Boyle MH, Schmidt LA (2009). Cortisol response to stress in female youths exposed to childhood maltreatment: results of the youth mood project. *Biol Psychiatry* 66, 62-8.
- Malykhin NV, Coupland NJ (2015). Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.047.
- McCrory E, De Brito SA, Viding E (2010). Research review: The neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 51, 1079-95.
- Miczek KA, Yap JJ, Covington HE 3rd (2008). Social stress, therapeutics and drug abuse: preclinical models of escalated and depressed intake. *Pharmacol Ther* 120, 102-28.
- Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JP Jr, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB (2003). Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 14293-14296.
- Ouellet-Morin I, Danese A, Bowes L, Shakoor S, Ambler A, Pariante CM, Papadopoulos AS, Caspi A, Moffitt TE, Arseneault L. A (2011). A discordant monozygotic twin design shows blunted cortisol reactivity among bullied children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50, 574-82.
- Powell TR, Fernandes C, Schalkwyk LC (2012). Depression-Related Behavioral Tests. *Curr Protoc Mouse Biol* 2, 119-27.
- Razzoli M, Bartolomucci A, Carola V (2014). Gene-by-environment mouse models for mood disorders. In *Oxford handbook of molecular psychology*, 210-222. Oxford University Press, USA.
- Scott KM, Smith DR, Ellis PM (2010). Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Arch Gen Psychiatry* 67, 712-719
- Tomoda A, Suzuki H, Rabi K, Sheu YS, Polcari A, Teicher MH (2009). Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage* 47, T66-71.
- Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology (2013). A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 170, 1114-1133.
- Tyrka AR, Price LH, Kao HT, Porton B, Marsella SA, Carpenter LL (2010). Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biol Psychiatry* 67, 531-4.
- Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 159, 2072-2080.
- Wegman HL, Stetler C (2009). A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med* 71, 805-12.