

Arv og miljø

Ingen gener for psykiske lidelser

Ny kunnskap om genetikk tilsier at vi må endre vårt syn på årsaker til psykologiske vansker. Det er ikke støtte i forskningen for å si at det finnes gener for psykiske lidelser.

Roar Fosse

Psykisk helse Sykehuset Asker og Bærum/ Vestre Viken HF

Senere års forskning på DNA viser at det ikke er genene i seg selv, men prosesser i cellekjernen rundt DNA som styrer hvordan genene uttrykker seg. Disse epigenetiske prosessene blir sterkt preget av miljøerfaringer gjennom barndom og oppvekst. Psykiske lidelser ser ut til å utvikle seg ved at belastende miljøerfaringer modifierer epigenetiske prosesser, og gjennom det både hjerneutvikling og psykologisk funksjon inn i voksen alder.

Denne kunnskapen om genetikk tilsier at vi må endre vårt syn på årsaker til psykologiske vansker. Tidligere har en antatt at polymorfismer i transkripsjonsområdene i DNA utgjør den genetiske sårbarheten for mentale problemer. Ny forskning på polymorfismer i DNA har imidlertid ikke funnet noen robust sammenheng mellom slike endringer og noen psykologisk lidelse. Disse studiene har anvendt statistisk sterke metoder som metaanalyser av spesifikke DNA-sekvenser og assosieringsanalyser som omfatter all DNA i kromosomene, men ingen sårbarhetsgener har overlevd

analysene selv for de alvorligste psykotiske vanskene (e.g. Maher, 2008; Sanders et al., 2008; Talkowski, Bamne, Mansour og Nimgaonkar, 2007). Disse funnene betyr både en radikal endring i forskningen på psykiske lidelser og at det ikke finnes støtte i forskningen for å si at det finnes gener for psykiske lidelser.

Genetisk sensitivitet på miljøet

De negative funnene fra tradisjonelle genstudier av polymorfismer har ikke overraskende gitt ny kunnskap om hvordan genene reguleres. Forskning på først planter og mark og senere på pattedyr og mennesker har vist at et sett med prosesser i cellekjernen, betegnet som epigenetiske prosesser, kontrollerer DNA-funksjon (Champagne og Curley, 2009). Epigenetikk refererer til en matrise av prosesser i kromatinet i cellekjernen som slår gener av og på. To sentrale prosesser er modifisering av histoner og metylering av basepar på DNA-strengen. DNA får plass i cellekjernen gjennom å være tett rullet sammen rundt såkalte histon-proteiner, som har en positivt ladet «hale» som er kveilet rundt negativt ladet DNA. DNA kan kun uttrykke seg, eller transkriberes, når en acetylgruppe binder seg til histonhalen, betegnet som histon-acetylering. Dette skaper en balanse i den elektriske ladningen som gjør at histonhalen og DNA frastøter hverandre og DNA åpnes for transkripsjon. Motsatt blir gen-

transkripsjon aktivt slått av når en såkalt metylgruppe binder seg til basen cytosin gjennom en enzymatisk prosess, betegnet som metylering. Metylering hindrer tilgang til transkripsjonsfaktorer og blokkerer dermed genuttrykket. En rekke utviklingsforstyrrelser og somatiske lidelser, for eksempel kreft, har nå blitt knyttet til hvordan miljøforhold som feilernæring og giftige kjemikalier påvirker epigenetiske prosesser (Hirst & Marra, 2009).

I sentralnervesystemet er epigenetiske prosesser spesielt sensitive på individets psykososiale erfaringer, og nevropsykologisk utvikling fra fødsel til voksen alder styres av disse prosessene slik de blir utviklet i møtet med miljøet (Jirtle og Skinner, 2007; Sweatt, 2009). Spesielt uttalt er dette i limbiske strukturer som hippokampus, der læring og hukommelse generelt er tett knyttet til modifisering av epigenetisk tilstand (Miller og Sweatt, 2007). Dette betyr at vi nå på cellenivå begynner å få et bilde av hvordan arv og miljø spiller sammen, og i dette bildet synes miljøet å ha en langt større betydning enn tidligere antatt.

Dynamikken i hvordan epigenetisk kontroll utvikles i hjerneceller, har blitt inngående studert hos dyr, særlig rotter, ved bruk av modeller for variasjon i mors omsorg de første leveukene. Denne forskningen viser at kvaliteten på mors omsorg for avkommet modifiserer og «setter» en epigenetisk kontrolltilstand som spesifikt former reguleringen av både hjernefunksjon og sosial

¹ En polymorfisme er en endring i et basepar eller i rekkefølgen av basepar i DNA hos en person, som når baseparet cytosin-guanin på en posisjon i DNA-strengen er byttet ut med adenin-tymin. En sekvens av basepar utgjør et gen, og en polymorfisme i genet har konsekvenser for hvordan genet uttrykker seg og produserer proteiner – som er byggeklossene for de biologiske strukturene i kroppen og hjernen.

På cellenivå begynner vi nå å få et bilde av hvordan arv og miljø spiller sammen, og i dette bildet synes miljøet å ha en langt større betydning enn tidligere antatt

atferd inn i voksen alder (Champagne, 2008; Szyf, McGowan & Meaney, 2008). Hos rotter arter morsomsorg seg som at mor inntar stereotype positurer for å amme, og ved at hun slikker avkommet på ryggen og andre kroppsdeler, og graden av slik omsorg varierer naturlig mellom mødre. I en serie studier utført av Meaney og medarbeidere tok en utgangspunkt i den naturlige variasjonen i denne omsorgen og i eksperimentell deprivasjon av omsorg ved å fjerne avkommet fra mor for lengre perioder i de første ukene etter fødselen.

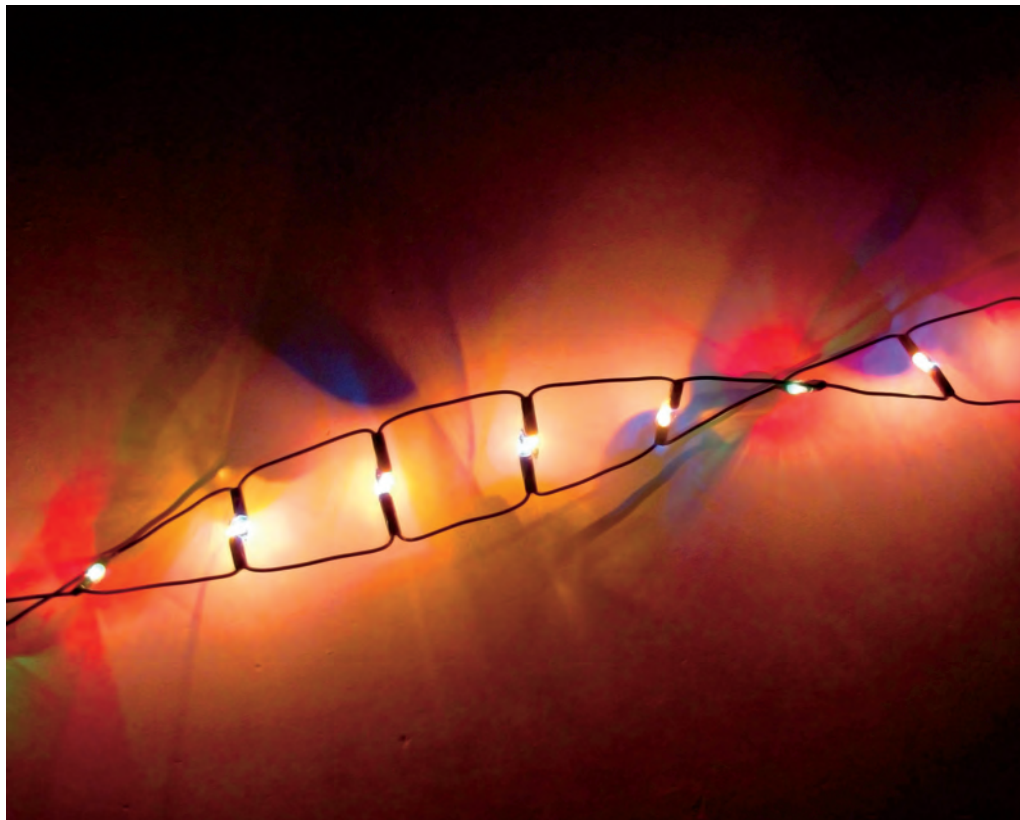
Forskerne fant at mangel på omsorg og svikt i omsorgen førte til endringer i metabolismen, i immunsystemet og i en rekke områder i hjernen, særlig i stress-responsystemet som utgjøres av hypothalamus, hypofysen og binyrene (samlet omtalt som HPA-aksen). HPA-aksen er et hovedsystem for stressregulering og inkluderer utskillelse av kortikosteroider (kortisol hos mennesket) fra binyrene, dette virker tilbake på hjernen, der det aktiverer en rekke strukturer. Meaney og medarbeider fant at fravær og negativ kvalitet på morsomsorgen førte til en økt reaktivitet i HPA-aksen ved stress hos rottene i voksen alder, noe som avspeilte en rekke detaljerte endringer i dette systemet. I tillegg fant de et sammenbrudd i funksjonen til hjernestrukturer som normalt trer inn og nedregulerer HPA-aksen i situasjoner der denne blir aktivert, særlig i hippokampus og den midtre prefrontale hjernebarken. Dette igjen betyr et sammenbrudd i selve reguleringen av HPA-aksen. Atferdsmessig var dette fulgt av tap av utforskende atferd, høy frykt i møtet med nye situasjoner og økt startle-refleks hos rottene i voksen alder (Caldji, Francis, Sharma, Plotsky & Meaney, 2000; Meaney, 2001).

EN NY FORSTÅELSE AV DNA: Ny kunnskap om genetik tilsier at vi må endre vårt syn på årsaker til psykologiske vansker. Det viser seg nemlig at psykososial og psykologisk dynamikk betyr mer for utviklingen av psykologiske vansker enn det mange har trodd. Foto: Flickr.

En sentral komponent i hjerneendringene som en så etter fravær eller negativ kvalitet på morsomsorgen, var tap av reseptorer for kortikosteroider i hippokampus (se Champagne og Curley, 2009). Dette avspeilte at mangelen på normal morsomsorg førte til en økning i metyleringen av områder i DNA-strengen som koder for glukokortikoide reseptorer (Champagne et al., 2006; Weaver et al., 2004). Hos dyr som erfarte positiv morsomsorg, fant en motsatt en redusert metylering av DNA-områdene for disse reseptorene og et tilknyttet økt antall av slike reseptorer i hippokampus. Hos disse dyrene var dermed reguleringen av HPA-aksen intakt, og de utviste normalt trygg atferd i voksen alder. Denne forskningen viser at kvaliteten på omsorgen som mottas fra mor i tidlig alder, styrer utviklingen av både hjernen og av atferd ved å endre epigenetiske prosesser som kontrollerer DNA-uttrykket.

Relasjonsstress

I tråd med dokumentasjonen om endret HPA-regulering etter tidlig relasjonsstress hos dyr er endringer i HPA-regulering beskrevet også hos unge og voksne mennesker som har erfart alvorlig omsorgssvikt og overgrep i oppveksten (Heim, Newport, Bonsall, Miller og Nemeroff, 2003). Dette inkluderer endringer i epigenetisk kontroll av reseptorer for kortisol i hippokampus (McGowan et al., 2009), og redusert volum i hippokampus og prefrontal korteks (Stein et al., 1997; Teicher et al., 2004). Likedan er mønstre av overgrep og neglisjering i oppveksten knyttet til økt risiko for en rekke psykologiske vansker, som angst, depresjon, personlighetsforstyrrelser, PTSD og schizofreni (Agid et al. 1999; Anda et al., 2006; Bernet og Stein, 1999). En tilvarende risiko ses for barn som har vært deprivert for voksenkontakt i oppveksten, som ved en oppvekst i et dårlig fungerende barnehjem



Forskningen viser at kvaliteten på omsorgen som mottas fra mor i tidlig alder, styrer utviklingen av både hjernen og av atferd ved å endre epigenetiske prosesser som kontrollerer DNA-uttrykket

(Chugani et al., 2001; Gunnar og Vazquez, 2001). Endringer i reguleringen av HPA-aksen er videre gjennomgående funnet hos voksne som har blitt diagnostisert med stemningslidelser, personlighetsforstyrrelser og psykoser.

Blant disse funnene er endret HPA-funksjon i depresjon det mest veldokumenterte forskningsfunnet i biologisk psykiatri som fagfelt, og abnormaliteter i HPA-aksen er veldokumentert i for eksempel bipolar lidelse og schizofreni (Stone, Lin, Quartermain, 2008; Walker, Mittal og Tesner, 2008). Redusert volum og/eller funksjonalitet i hippokampus og den midtre prefrontale hjernebarken er videre funnet i depresjon, personlighetsforstyrrelser og psykoser og er også indikert i angstlidelser (Argyropoulos 1997; Kronhaus et al., 2006; Lis et al., 2007; Webster et al., 2002). Disse funnene er i tråd med forskningen på rotter utsatt for negativ morsomsorg og indikerer at de fleste, eller alle, psykiske lidelser hos mennesker er knyttet til stress i relasjonen til primære omsorgsgivere eller signifikante andre i barndom og oppvekst. Hos mennesker, som hos dyr, synes relasjonsstress å påvirke atferd og hjerneutvikling ved å endre de epigenetiske kontrollmekanismene som styrer genuttrykket.

Dose/effekt

Den nye forståelsen av genomets funksjon viser at miljøerfaringer påvirker genenes uttrykk gjennom å endre deres epigenetiske kontrollmekanismer. En naturlig følge av denne forståelsen er et utvidet fokus i forskning på hvordan psykososialt stress bidrar til utviklingen av psykologiske vansker. Populasjonsstudier i flere land har fremhevet forekomsten av en dose/effekt-sammenheng mellom graden av relasjonsovergrep i oppveksten og sannsynligheten for et spekter av psykologiske vansker i voksen alder. Akkumulerte erfaringer med seksuelt, fysisk og psykologisk overgrep og neglisjering er assosiert med en generell forverring i mental helse som inkluderer økt grad av depresjon, hallusinasjoner og psykose (Shevlin, Houston, Dorahy & Adamson,

2008; Tanskanen et al., 2004; Whitfield, Dube, Felitti & Anda., 2005). På populasjonsbasis øker risikoen for å utvikle psykose proporsjonalt med graden av overgrep og neglisjering, der de høyeste dosene er rapportert å gi en 50–200 ganger forhøyet risiko for psykose (Shevlin et al., 2008; se Larkin og Read (2007) for en oversikt). Tilsvarende har studier av pasientgrupper funnet at graden av relasjonsovergrep står i en dose/effekt-sammenheng med graden av symptomer som hallusinasjoner, funksjonelt tap og problemer i relasjoner (Callahan, Price & Hilsenroth, 2003; Schenkel, Spaulding, DiLillo & Silverstein, 2005). Dose/effekt-dataene er i tråd med tidligere funn om høye forekomster av relasjonelt overgrep blant personer med alvorlige psykologiske vansker (se Fosse og Dersyd (2007) for en oversikt), så som forekomsten av seksuelle og fysiske overgrep i oppveksten hos mer enn halvparten av pasienter med diagnosen schizofreni (se Read, van Os, Morrison og Ross (2005) for en oversikt).

Relasjonelt og psykososialt stress synes å påvirke mental helse generelt, også når belastningene foregår utenfor kjernefamilien. Belastninger med for eksempel emigrasjon og immigrasjon øker sjansen for en rekke psykologiske vansker, inklusive psykoser og schizofreni. En sentral faktor for beskyttelse mot slike vansker ved immigrasjon er sterke bånd til familien og samfunnet (e.g. Coid et al., 2008). Psykososialt stress kan være den viktigste årsaken til psykologiske vansker, og beskyttelse mot alvorlige grader av slikt stress kan være den beste måten å unngå en negativ utvikling i psykisk helse på.

Miljøarv viktigere enn genetisk arv

Overgrep mot barn er funnet å følge enkelte familier gjennom generasjoner. Opp mot 70% av foreldre som er overgripere, har selv opplevd overgrep i oppveksten, og 20–30% av barn som utsettes for overgrep, utviser selv overgrepsatferd som foreldre (Chapman & Scott, 2001; Widom, 1989). Dette mønsteret ses hos både mennesker

og aper (Maestriperi, 2005). Mekanisme-ene til grunn for generasjonsoverføringen er undersøkt hos rhesus macaque-aper ved å ta barna fra deres biologiske foreldre ved fødselen, for plassering hos surrogatmødre. Studiene viser at barn av overgripende mødre ikke selv blir overgripere mot egne barn når de vokser opp hos ikke-overgripende adoptivmødre, og motsatt, at barn av ikke-overgripende biologiske mødre utvikler overgrepsatferd mot egne barn når de oppdras av en overgripende adoptivmor (Maestriperi, 2005). Tilsvarende funn er rapportert for rotter. Som for macaque-ape, er forskningen på transgenerasjonelle effekter hos rotter basert på å fjerne rottene fra den biologiske moren like etter fødselen, for plassering hos en adoptivmor med et motsatt mønster av morsomsorg (fra god til dårlig og omvendt) som den biologiske moren. Denne forskningen rapporterer at individuelle variasjoner hos avkommet i fryktfull versus trygg atferd i voksen alder er sterkt assosiert med atferden til adoptivmoren og ikke til den biologiske moren (Meaney, 2001). Disse funnene tyder på at det er miljøarven og ikke genetisk arv som har årsaksstatus når overgrep mot barn videreføres gjennom generasjoner.

Oppvekstens betydning

Det er grunn både til et sterkere forskningsfokus på årsaksforhold i miljøet og optimisme på vegne av psykologisk behandling for psykologiske vansker. Et ytterligere grunnlag for dette er at ervervet epigenetisk status for prosesser i hjernen hos rotter som har vært utsatt for dårlig morsomsorg, kan endres ved eksponering for andre betingelser senere i livet (Sigmund et al., 2007; Szyf, 2009). Mens farmakologiske intervensjoner av psykologiske vansker ofte brukes for å oppnå symptomdempning, tyder den nye kunnskapen på at en vanskelig kan bli frisk av slik behandling. Mens psykofarmaka har en udifferensiert systemeffekt, varierer epigenetisk tilstand og dermed kontrollen av biologisk aktivitet på tvers av hjernens nerveceller og funksjoner.

Det kan være at epigenetisk reprogrammering best kan oppnås gjennom å påvirke individet gjennom dets naturlige kommunikasjonskanaler for psykososial erfaring; altså at man via hjernens naturlige funksjoner for informasjonsbehandling spesifikt kan nå de biologiske prosessene som er endret av stress og som ligger under psykologiske vansker. En positiv miljønisje preget av trygge relasjoner og gode samtaler kan gi et grunnlag for å bli frisk fra psykologiske vansker.

Et genom som former seg i møtet med miljøet, vil utvikle seg på spesifikke måter avhengig av hvilken funksjon i hjernen og kroppen som dets nervecelle inngår i; det er aktiviteten i en gitt nervecelle, slik denne påvirkes av sine umiddelbare biologiske omgivelser, som styrer hvordan de epigenetiske prosessene i denne cellekjernen vil utvikle seg. Å undersøke epigenetisk kontroll av nevropsykologiske funksjoner er dermed avhengig av uttak av vev fra spesifikke hjerneområder (Champagne og Curley, 2009; Lubin, Roth og Sweatt, 2008). Epigenetikken som styrer områder i DNA som koder for eksempel for kortikosteroide reseptorer, vil ha utviklet seg på spesifikke måter i for eksempel hippokampus som følge av en persons erfaringshistorie slik denne er prosessert av nettopp denne hjernestrukturen. En tilsvarende epigenetisk tilstand vil en ikke gjenfinne i celler andre steder i kroppen, som i hjernestrukturer som ikke har kortikosteroide reseptorer, eller i for eksempel blodet. Dette har omfattende konsekvenser for videre studier av hvordan variasjoner i genomets funksjon kan bidra til psykologiske vansker. Siden vev fra hjerner i hovedsak kun kan innhentes post mortem, vil den direkte rollen til epigenetikk og genetisk uttrykk i nerveceller vanskelig kunne studeres hos levende mennesker. Blodprøver vil i begrenset grad kunne fungere som et grunnlag for analyser av epigenetikk, selv om enkelte effekter kanskje kan avpeiles i blodet.

Forebygging gjennom trygghet

Når et barn utsettes for seksuelt, fysisk eller psykologisk overgrep eller neglisjering av sine behov, er dette som regel ikke engangshendelser, men karakteristika ved et oppvekstmiljø som varer over år. Den nye kunnskapen peker på at slike erfaringer former genomet til å utvikle en hjerne som

Funnene indikerer at de fleste psykiske lidelser hos mennesker er knyttet til stress i relasjonen til primære omsorgsgivere eller signifikante andre i barndom

er tilpasset et utrygt og truende miljø – og som øker risikoen for psykologiske vansker senere i livet. En direkte konsekvens av denne forståelsen er at psykososial og psykologisk dynamikk betyr mer enn det mange har trodd, for utviklingen av psykologiske vansker. Det er grunn til et økt fokus blant både fagpersoner og i samfunnet for øvrig på å forebygge psykologiske vansker og sørge for at alle barn har tilgang til en eller flere trygge voksne tilknytningspersoner.

roar.fosse@medisin.no

Referanser

- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., et al. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 4, 163–172.
- Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., Dube, S. R. & Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: a convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256, 174–186.
- Argyropoulos, S. V. & Nutt, D. J. (1997). Anhedonia and chronic mild stress model in depression. *Psychopharmacology*, 134, 333–336.
- Bernet, C. Z. & Stein, M. B. (1999). Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. *Depression and Anxiety*, 9, 169–174.
- Caldji, C., Francis, D., Sharma, S., Plotsky, P. M. & Meaney, M. J. (2000). The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 22, 219–229.
- Callahan, K. L., Price, J. L. & Hilsenroth, M. J. (2003). Psychological assessment of adult survivors of childhood sexual abuse within a naturalistic clinical sample. *Journal of Personality Assessments*, 80, 173–184.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29, 386–397.
- Champagne, F. A. & Curley, J. P. (2009). Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 593–600.
- Champagne, F. A., Weaver, I. C., Diorio, J., Dymov, S., Szyf, M. & Meaney, M. J. (2006). Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*, 147, 2909–2915.
- Chapman, D. A. & Scott, K. G. (2001). The impact of maternal intergenerational risk factors on adverse developmental outcomes. *Developmental Review*, 21, 305–325.
- Chugani, H. T., Behen, M. E., Muzik, O., Juhasz, C., Nagy, F. & Chugani, D. C. (2001). Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *Neuroimage*, 14, 1290–1301.
- Coid, J. W., Kirkbride, J. B., Barker, D., Cowden, F., Stamps, R., Yang, M. & Jones, P. B. (2008). Raised incidence rates of all psychoses among migrant groups. Findings from the East London First Episode Psychosis Study. *Archives of General Psychiatry*, 65, 1250–1258.
- Fosse, R. & Dersyd, A. K. (2007). *Forekomsten av traumeutsatte pasienter ved distriktspsykiatriske sentre i spesialisthelsetjenesten*. Aker UHF: RVTS øst. <http://ost.rvts.no/Details.asp?aid=53>.
- Gunnar, M. R. & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Developmental Psychopathology*, 3, 515–538.

- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H. & Nemeroff, C. B. (2003). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 575–581.
- Hirst, M. & Marra, M. A. (2009). Epigenetics and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, *41*, 136–146.
- Jirtle, R. L. & Skinner, M. K. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics*, *8*, 253–262.
- Kronhaus, M., Lawrence, N. S., Williams, A. M., Frangou, S., Brammer, M. J. et al. (2006). Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disorder*, *8*, 28–39.
- Larkin, W. & Read, J. (2007). Childhood trauma and psychosis: evidence, pathways, and implications. *Journal of Postgraduate Medicine*, *54*, 287–293.
- Lubin, F. D., Roth, T. L. & Sweatt, J. D. (2008). Epigenetic regulation of *bdnf* gene transcription in the consolidation of fear memory. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 10576–10586.
- Lis, E., Greenfield, B., Henry, M., Guile, J. M. & Dougherty, G. (2007). Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *32*, 162–173.
- Liu, L., Li, Y. & Tollefsbol, T. O. (2008). Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Current Issues in Molecular Biology*, *10*, 25–36.
- Maestripieri, D. (2005). Early experience affects the intergenerational transmission of infant abuse in rhesus monkeys. *PNAS*, *102*, 9726–9729.
- Maher, B. (2008). The case of the missing heritability. *Nature*, *456*, 18–21.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G. & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, *12*, 342–348.
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Reviews in Neuroscience*, *24*, 1161–1192.
- Miller, C. A. & Sweatt, D. (2007). Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*, *53*, 857–869.
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P. & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *84*, 336–339.
- Sanders, A. R., Duan, J., Levinson, D. F., Shi, J., He, D., Hou, C. et al. (2008). No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *American Journal of Psychiatry*, *165*, 497–506.
- Schenkel, L. S., Spaulding, W. D., DiLillo, D. & Silverstein, S. M. (2005). Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomology, and cognitive deficits. *Schizophrenia Research*, *76*, 273–286.
- Shevlin, M., Houston, J. E., Dorahy, M. J. & Adamson, G. (2008). Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the National Comorbidity Survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophrenia Bulletin*, *34*, 193–199.
- Siegmund, K. D., Connor, C. M., Campan, M., Long, T. I., Weisenberger, D. J., Biniszkiwicz, D. et al. (2007). DNA methylation in the human cerebral cortex is dynamically regulated throughout the life span and involves differentiated neurons. *PLoS One*, *9*, 1–9.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G. & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, *27*, 951–959.
- Stone, E. A., Lin, Y. & Quartermain, D. (2008). A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*, 508–524.
- Sweatt, J. D. (2009). Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biological Psychiatry*, *65*, 191–197.
- Szyf, M. (2009). The early life environment and the epigenome. *Biochimica et Biophysica Acta*, doi:10.1016/j.bbagen.2009.01.009.
- Szyf, M., McGowan, P. & Meaney, M. J. (2008). The social environment and the epigenome. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, *49*, 46–60.
- Talkowski, M. E., Bamne, M., Mansour, H. & Nimgaonkar, V. L. (2007). Dopamine genes and schizophrenia: case closed or evidence pending? *Schizophrenia Bulletin*, *33*, 1071–1081.
- Tanskanen, A., Hintikka, J., Haatainen, K., Koivumaa-Honkanen, H. & Vinamaki, H. (2004). Impact of multiple traumatic experiences on the persistence of depressive symptoms – a population-based study. *Nordic Journal of Psychiatry*, *58*, 459–464.
- Teicher, M. H., Dumont, N. L., Ito, Y., Vaituzis, C., Giedd, J. N. & Andersen, S. L. (2004). Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biological Psychiatry*, *56*, 80–85.
- Walker, E., Mittal, V. & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Reviews in Clinical Psychology*, *4*, 189–216.
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R. et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behaviour. *Nature Neuroscience*, *7*, 847–854.
- Webster, M. J., Knable, M. B., O'Grady, J., Orthmann, J. & Weickert, C. S. (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Molecular Psychiatry*, *7*, 985–994.
- Whitfield, C. L., Dube, S. R., Felitti, V. J. & Anda, R. F. (2005). Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse and Neglect*, *29*, 797–810.
- Widom, C. S. (1989). The cycle of violence. *Science*, *244*, 160–166.