

Efecto del estrés durante los primeros años de vida en el desarrollo del cerebro y su efecto a largo plazo

Resumen

Protocolos de estrés prenatal y de separación materna (MS) en roedores presentaron alteraciones en el sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, problemas de aprendizaje, consumo voluntario de alcohol, cambios neuroquímicos, etcétera. Se cree que las propiedades de estos procedimientos tempranos en la vida están mediadas por la alta plasticidad del SNC en el desarrollo. Durante la etapa crítica del desarrollo, las regiones del cerebro, principalmente aquellas relacionadas con conductas agresivas, pueden tener anomalías de crecimiento a veces irreversibles y, por lo tanto, ajustar el procesamiento emocional cuando se vuelven adultos. El período postnatal temprano y la relación entre la madre y el bebé son esenciales para la respuesta normal al estrés, las emociones y el comportamiento. Probablemente, implique la activación de vías de señalización intracelular, adaptaciones del genoma, ajustes en la expresión génica y la acción neuronal. Las experiencias traumáticas en los primeros años de vida son factores de riesgo para el desarrollo de trastornos emocionales y de conducta. Estos trastornos pueden persistir hasta la edad adulta y a menudo, se ha informado que se transmiten de generación en generación. Estos hallazgos resaltan el impacto negativo del estrés temprano en las respuestas conductuales entre generaciones y en la regulación de la metilación del ADN en la línea germinal.

Palabras clave

Estrés en la vida temprana – Vulnerabilidad – Estrés prenatal – Estrés postnatal – Período crítico – Depresión.

Acosta GB. "Efecto del estrés durante los primeros años de vida en el desarrollo del cerebro y su efecto a largo plazo". *Psicofarmacología* 2024;136:4-8.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El sistema nervioso central (SNC) exhibe un alto grado de plasticidad adaptativa, que permite ajustarse a determinadas situaciones y se adapta a diseños innatos a partir de conexiones neuronales. Existe abundante bibliografía donde se demuestra que las condiciones desfavorables en la vida temprana de un individuo presentan efectos profundos y persistentes

sobre las funciones cerebrales, pudiendo representar una influencia riesgosa para el futuro desarrollo de la psicopatología del individuo (1, 2).

Un estudio sobre las consecuencias del maltrato y el estrés durante la infancia en edades tempranas ha demostrado diversos efectos de esta experiencia en las estructuras cerebrales. Estos cambios estructurales se asociaron con cambios en

los niveles de hormonas del estrés y neurotransmisores, dando como resultado del maltrato y del estrés en la infancia en edades tempranas, una variedad de trastornos que incluyen depresión, ansiedad, agresión, impulsividad, hiperactividad, tendencia criminal o abuso de sustancias tóxicas (3, 4). Con estas evidencias, se puede deducir que un exceso de estrés en edades tempranas del desarrollo de la vida restringe el desarrollo pausado, progresivo y normal del cerebro (2, 5, 6).

El estrés infantil o el estrés en la vida temprana (ELS, por sus siglas en inglés) es el período perinatal que provoca un desarrollo cerebral deficiente y está implicado en la aparición de varios trastornos psicóticos, ataque de pánico, depresión, etcétera (3, 4). El ELS incluida la institucionalización temprana a largo plazo, provoca cambios estructurales y funcionales en el cerebro (7, 8).

El desarrollo del cerebro está dirigido por los genes, pero tallado por experiencias, particularmente aquellas que ocurren durante los primeros períodos, llamados períodos sensibles o críticos. Los estudios sugieren que la aparición de los períodos críticos regionales puede desencadenarse debido a las influencias inhibitorias GABAérgicas que se desarrollan hasta el punto de equilibrarse con las influencias excitadoras (9). Este equilibrio permite que la experiencia dé forma y ajuste a los patrones de conectividad y la arquitectura de red. La plasticidad no se pierde, sino que parece ser amortiguada por “frenos” moleculares que cierran los períodos críticos, aunque estos frenos pueden eliminarse mediante manipulaciones farmacológicas o modificaciones epigenéticas (9).

La disrupción de los circuitos inhibitorios puede ser la base de algunas de las características clínicas de diversos trastornos psiquiátricos (10, 11). Las neuronas GABAérgicas presentan una función fundamental en la maduración adecuada de los circuitos neuronales durante el desarrollo postnatal (12, 13). Las proteínas de unión al calcio son importantes en la defensa de las neuronas contra el daño excitotóxico, particularmente para las neuronas inmaduras debido a su sensibilidad a la afluencia de iones Ca^{2+} [14]. Las interneuronas GABAérgicas pueden definirse aún más por la presencia de una de las tres proteínas de unión al calcio: parvalbúmina (PV), calbindina (CB) o calretinina (CR). Para poner un ejemplo, sólo el 20% de las neuronas de la amígdala son interneuronas GABAérgicas, pero tienen un papel considerable en el control de las principales neuronas excitadoras (15). El número de neuronas positivas para PV, CB y CR disminuye tanto en el núcleo accumbens como en la amígdala de ratas expuestas a ELS, acompañado de una reducción en el tamaño del cuerpo celular de las neuronas (16).

La adversidad temprana tiene efectos acumulativos en las funciones cognitivas y emocionales a lo largo de todo el ciclo vital, pero la etapa inicial de la vida humana es particularmente sensible a las condiciones adversas. En los últimos años, el

maltrato infantil ha despertado una preocupación generalizada en los ámbitos sociales y científicos. Además de ser altamente prevalente, también se ha confirmado como un predictor poderoso e importante de malos resultados de salud en la edad adulta (17, 18); como el trastorno límite de la personalidad (19), el trastorno de estrés postraumático (20), la depresión mayor (21), la ansiedad (22), el trastorno de pánico (23) y el alcoholismo (24). Mediante evidencia bibliográfica se ha demostrado los mecanismos neurobiológicos por los cuales el maltrato infantil aumenta la vulnerabilidad a la psicopatología (25). Se considera que la regulación genómica del cerebro es una de las razones importantes por las que el maltrato infantil aumenta el riesgo de por vida (26). Los estudios de neuroimagen en adultos han proporcionado evidencia de anomalías cerebrales extensas asociadas con el maltrato infantil (27). Sin embargo, los mecanismos genéticos específicos detrás de las alteraciones cerebrales aún no están claros. Conocer estos mecanismos resultan muy importante para una intervención oportuna y eficaz en el maltrato infantil y la psicopatología relacionada.

Numerosos estudios muestran que los cambios en diferentes estructuras cerebrales y los cambios en el comportamiento más adelante en la vida no disminuyen cuando se elimina el factor estresante. El estrés en los primeros años de vida conduce a déficits de comportamiento social en roedores predestetados, y más tarde a síntomas similares a los depresivos en roedores adolescentes (28). En cuanto al sustrato morfológico de estos cambios de comportamiento, se ha demostrado que la depresión mayor disminuyó el número de neuronas que expresan la proteína nuclear específica de neurona (NeuN) y las interneuronas que expresan parvalbúmina en la corteza prefrontal (29, 30), así como la disminución del número total de neuronas que expresan NeuN en la amígdala y el núcleo accumbens (31).

Se ha comprobado que la exposición de ratas a ELS altera la activación del circuito de recompensa, interfiere con la formación normal de asociaciones contexto-recompensa e interrumpe la formación normal de la jerarquía de acceso a la recompensa en la edad adulta (32). Los ratones expuestos a ELS muestran hipersensibilidad y mayores niveles de glutamato liberado (33, 34). Además, cuando se centra en la preñez, la investigación realizada en ratones sugiere que la exposición excesiva al estrés prenatal puede resultar en una mayor vulnerabilidad al estrés asociado con la interrupción del desarrollo de las neuronas serotoninérgicas (5HT) de la descendencia (35, 36). Estas alteraciones son difíciles de revertir; por tanto, los efectos de ELS duran mucho tiempo, desde la niñez hasta la vejez. Estas alteraciones se deben a cambios estructurales y funcionales induciendo posiblemente a varios trastornos. La ELS es un factor de riesgo para la depresión y los trastornos de ansiedad (37, 38, 39). La depresión afecta a las personas de diversas formas, impidiendo llevar una vida normal, como asistir a la escuela, mantener un trabajo y dedicar tiempo a pasatiempos.

La depresión a veces conduce al suicidio debido a una menor calidad de vida. La depresión también es uno de los factores de riesgo de demencia (40, 41) y el propio ELS potencialmente induce demencia tanto en humanos (42, 43) como en modelos de roedores (44). Por lo tanto, ELS altera la vida cotidiana y el tratamiento de los síntomas inducidos por ELS es importante para tener un control normal de las distintas funciones del organismo.

Los efectos de ELS se confirman no sólo en una generación, sino que en ocasiones pueden extenderse también a la siguiente generación. Las mujeres adultas que sufrieron abuso sexual o físico en la infancia muestran una alteración del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (45). Semejante alteración induce definitivamente a una conducta materna indeseable. Se ha informado que los padres que han sufrido abuso y negligencia infantil tienen más probabilidades de descuidar a sus hijos (46), aproximadamente el 30% de las víctimas descuidan a sus propios hijos. Por tanto, este cambio de comportamiento no siempre es inducido por ELS. Tanto los entornos favorables como los desfavorables pueden inducir cambios de comportamiento. El apoyo de otras personas durante el desarrollo, la atención perinatal y la lactancia puede cambiar el comportamiento de las madres que sufrieron ELS. Este cambio también se detectó en un modelo de roedor (47). Aproximadamente el 30% de las ratonas madre expuestas a ELS muestran un comportamiento de negligencia.

También se ha informado que la descendencia de animales expuestos a ELS los seres humanos a menudo padecen enfermedades neurofisiológicas incluso cuando la descendencia no ha estado expuesta a ELS (48, 49, 50). Esto también se ha detectado en animales de laboratorio (47). En la descendencia de ELS, los ratones también mostraron hipersensibilidad, y aproximadamente el 30% de la descendencia mostró un comportamiento de negligencia. Téngase en cuenta que la descendencia, ellos mismos no estuvieron expuestos a ELS, pero nacieron de una madre expuesta a ELS. Se ha involucrado la participación de factores epigenéticos como la alteración de la metilación del ADN, que se transfiere a través de células germinales (51, 52, 53, 54) sin embargo, el mecanismo subyacente a los efectos multigeneracionales de ELS no

ha sido aún no se ha aclarado. El mayor problema es que las víctimas de ELS no pueden evitar sus efectos. Se dan cuenta de los efectos de ELS después de varios trastornos que se desarrollan debido a cambios cerebrales irreversibles.

Los descendientes también se sienten miserables porque no pueden elegir sus padres. Por lo tanto, los efectos de ELS en humanos son uno de los temas más importantes de investigación.

Sin embargo, los efectos de ELS en el desarrollo y las funciones del cerebro aún no se comprenden completamente y el tratamiento de los trastornos relacionados con ELS sigue siendo desconocido. El número de artículos sobre este tema de Investigación es insuficiente, lo que indica que el estudio de ELS es inadecuado e inactivo. Una de las razones de esto es que los experimentos en las tareas realizadas en el estudio de ELS tardan mucho tiempo en completarse.

Diferentes grupos dedicados a este campo de estudio han señalado que ningún modelo conceptual único explica probablemente toda la gama de efectos complejos del estrés temprano y la adversidad en el desarrollo neurológico (55). Sin embargo, al integrar la investigación entre especies que considera las dimensiones centrales que subyacen a las experiencias adversas, así como el momento de estas experiencias en el contexto del desarrollo, nos acercamos a una explicación integral de estos efectos complejos. Dada la desafortunada prevalencia de experiencias como el abuso y la negligencia y el papel del maltrato infantil en la carga global de trastornos mentales (56, 57), podremos comprender los mecanismos por los cuales la adversidad temprana afecta el desarrollo neurológico y representa una de las mayores oportunidades para que la psiquiatría traslacional descubra conocimientos fundamentales sobre la etiología y el tratamiento de la depresión, ansiedad, etcétera.

Conflicto de intereses

Los autores reportan que no presentan ningún conflicto de intereses. Solo los autores son responsables del contenido y la redacción del manuscrito.

Referencias bibliográficas

- 1. L. Arborelius, M.J. Owens, P.M. Plotsky PM, C.B. Nemeroff. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders, *The Journal of Endocrinology* 160 (1990)1-12.
- 2. S.M. Smith, W.W. Vale. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine

responses to stress, *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 8 (2206)383-395.

- 3. S. Maccari, H. J. Krugers, S. Morley-Fletcher, M. Szyf, P.J. Brunton. The consequences of early life adversity: Neurobiological: behavioural and epigenetic adaptations. *Journal of Neuroendocrinology*, 26 (2014) 707-723.
- 4. A.E. Berens, S.K.G. Jensen, C. A. III Nelson.

Biological embedding of childhood adversity: From physiological mechanisms to clinical implications, *BMC Medicine*15 (2017) 135-138.

- 5. J.I. Koenig, B. Kirkpatrick, P. Lee, Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 27 (2002) 309-318.
- 6. S. J. Lupien, B.S. McEwen, M.R. Gunnar, C.

Heim. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition, *Nature Reviews Neuroscience* 10(6) (2009) 434–445.

- 7. M.H. Teicher, J.A. Samson, C.M. Anderson, K. Ohashi. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity, *Nat. Rev. Neurosci.* 17 (2016) 652–666.

- 8. M. P. Herzberg, M.R. Gunnar. Early life stress and brain function: activity and connectivity associated with processing emotion and reward, *Neuroimage* 209 (2020) 116493.

- 9. A.E. Takesian, T.K. Hensch. Balancing plasticity/ stability across brain development. *Prog. Brain Res.* 207 (2013) 3–34.

- 10. B. Schmalbach, E. Lepsveridze, N. Djogo, G. Papashvili, F. Kuang, I. Leshchynska, V. Sytnik, A.G. Nikonemko, A. Dityatev, I. Jakovceviski, M. Schachner. Age-dependent loss of parvalbumin-expressing hippocampal interneurons in mice deficient in *CHL1*, a mental retardation and schizophrenia susceptibility gene. *J. Neurochem.* 135 (2015) 830–844.

- 11. A. Dubravka, J. Poleksic, G. Agatonovic, V. Djulejic, M. Vulovic, M. Aksic, G. Reiss, M. I. K. Hamad, I. Jakovceviski, M. Aksic. The long-term effects of maternal deprivation on the number and size of inhibitory interneurons in the rat amygdala and nucleus accumbens, *Front Neurosci* 26 (2023) 17:1187758.

- 12. Y. Ben-Ari, I. Khalilov, A. Represa, H. Gozlan. Interneurons set the tune of developing networks, *Trends Neurosci.* 27 (2004) 422–427.

- [13] S.L. Marguet, V.T. Le-Schulte, A. Merseburg, E. Neu, I. Jakovceviski, A. Ivanov, I.L. Hanganu-Opatz, C. Bernard, F. Morellini, D. Isbrandt. Treatment during a vulnerable developmental period rescues a genetic epilepsy. *Nat. Med.* 21 (2015), 1436–1444.

- 14. D. Hogan, N.E. Berman. Transient expression of calbindin-D28k immunoreactivity in layer V pyramidal neurons during postnatal development of kitten cortical areas, *Brain Res. Dev. Brain Res.* 74 (1993) 177–192.

- 15. N. Hajos. Interneuron types and their circuits in the basolateral amygdala. *Front. Neural Circuits* 15 (2021) 687257.

- 16. D. Aleksic, M. Aksi, N.V. Radonji, A. Jovanovi, B. Markovi, N. Petronijevi, V. Radonjic, M. Mails, B. Filipovic. Long-term effects of maternal deprivation on the volume, number and size of neurons in the amygdala and nucleus accumbens of rats, *Psychiatr. Danub.* 28 (2016) 211–219.

- 17. W.E. Copeland, L. Shanahan, J. Hinesley, R.F. Chan, K.A. Aberg, J.A. Fairbank, E.J.C. G. van den Oord, E. Jane Costello. Association of childhood trauma exposure with adult psychiatric disorders and functional outcomes. *JAMA Netw. Open* 1 (7) (2018) 1:e184493.

- 18. H.M. Appellmann, A.W. Manigault, R. C.

Shorey, P.M. Zoccola. Childhood adversity and cortisol habituation to repeated stress in adulthood. *Psychoneuroendocrinology* 125 (2021) 105118.

- 19. D. Marchetti, P. Musso, M.C. Verrocchio, G. Manna, D.C. Kopala-Sibley, D. De Berardis, S. De Santis, G. Falgares. Childhood maltreatment, personality vulnerability profiles, and borderline personality disorder symptoms in adolescents. *Dev. Psychopathol.* 26 (2021) 1–14.

- 20. J.D. Bremner, P. Randall, E. Vermetten, L. Staib, R.A. Bronen, C. Mazure, S. Capelli, G. McCarthy, R.B. Innis, D.S. Charney. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biol. Psychiatry* 41 (1997) 23–32.

- 21. G.C. Medeiros, W. L. Prueitt, A. Minhajuddin, S.S. Patel, A.H. Cysz, J.L. Furman, B.L. Mason, A.J. Rush, M.K. Jha, M.H. Trivedi. Childhood maltreatment and impact on clinical features of major depression in adults. *Psychiatry Res.* 293 (2020) 113412.

- 22. A.R. King. Childhood adversity links to self-reported mood, anxiety, and stress-related disorders. *J. Affect. Disord.* 292 (2021) 623–632.

- 23. L.A. Quagliato, D. A. Coelho, U.M.A. de Matos, A.E. Nardi. Physical abuse during childhood predicts IL-2R levels in adult panic disorder patients. *J. Affect Disord.* 295 (2021) 1440–1444. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.022.

- 24. M. C. Fenton, T. Geier, K. Keyes, A.E. Skodol, B.F. Grant, D.S. Hasin. Combined role of childhood maltreatment, family history, and gender in the risk for alcohol dependence. *Psychol. Med.* 43 (2013) 1045–1057.

- 25. E. McCrory, S.A. De Brito, E. Viding. The link between child abuse and psychopathology: A review of neurobiological and genetic research. *J. R. Soc. Med.* 105 (2012) 151–156.

- 26. P-E. Lutz, M.A. Chay, A. Pacis, G.G. Chen, Z. Aouabed, E. Maffioletti, J.F. Thérout, J.C. Grenier, J Yang, Aguirre, C. Ernst, A. Redensk. L. C. van Kempem, I Yalcin, T. Kwan, N. Mechawae, T. Pastinen, G. Turecki (2021). Non-CG methylation and multiple histone profiles associate child abuse with immune and small GTPase dysregulation. *Nat. Commun.* 12 (2021) 1132.

- 27. L. Lim, H. Hart, M. Mehta, A. Worker, A. Simmons, K. Mirza, K. Rubia. Grey matter volume and thickness abnormalities in young people with a history of childhood abuse. *Psychol. Med.* 48 (2018) 1034–1046.

- 28. C. Raineke, M.R. Cortés, L. Belnoue, R.M. Sullivan. Effects of early-life abuse differ across development: infant social behavior deficits are followed by adolescent depressive-like behaviors mediated by the amygdala. *J. Neurosci.* 32 (2012) 7758–7765.

- 29. M. Aksi, N.V. Radonji, D. Aleksic, G. Jevti, B.

Markovi, N. Petronijevi, V. Radonjić, B. Filipović. Long-term effects of maternal deprivation on the neuronal soma area in the rat neocortex. *Biomed. Res. Int.* (2014) 235238.

- 30. M. Aksi, J. Poleksic, D. Aleksic, N. Petronijevic, N.V. Radonjic, M. Jakovceviski, S. Kapor, N. Divac, B.R. Filipovic, I. Jakovceviski. Maternal deprivation in rats decreases the expression of interneuron markers in the neocortex and Hippocampus. *Front. Neuroanat.* 15 (2021) 670766.

- 31. D. Aleksic, M. Aksi, N.V. Radonji, A. Jovanovi, B. Markovi, N. Petronijevi, V. Radonjic, B. Filipovic. Long-term effects of maternal deprivation on the volume, number and size of neurons in the amygdala and nucleus accumbens of rats. *Psychiatr. Danub.* 28 (2016) 211–219.

- 32. E. Ryakiotakis, D. Fousfouka, A. Stamatakis. Maternal neglect alters reward-anticipatory behavior, social status stability, and reward circuit activation in adult male rats, *Front Neurosci* (2023) 17:1201345.

- 33. Y. Takatsuru, M. Yoshitomo, T. Nemoto, K. Eto, J. Nabekura. Maternal separation decreases the stability of mushroom spines in adult mice somatosensory cortex. *Brain Res.* 1294 (2009) 45–51.

- 34. S. Toya, Y. Takatsuru, M. Kokubo, I. Amano, N. Shimokawa, N. Koibuchi. Early-life-stress affects the homeostasis of glutamatergic synapses. *Eur. J. Neurosci.* 40 (2014) 3627–3634.

- 35. K. Miyagawa, M. Tsuji, K. Fujimori, Y. Saito, H. Takeda. Prenatal stress induces anxiety-like behavior together with the disruption of central serotonin neurons in mice. *Neurosci. Res.* 70 (2011) 111–117.

- 36. K. Miyagawa, M. Tsuji, D. Ishii, K. Takeda, H. Takeda. Prenatal stress induces vulnerability to stress together with the disruption of central serotonin neurons in mice. *Behav. Brain Res.* 277 (2015) 228–236.

- 37. P. Pervanidou, G.P. Chrousos. Early-life stress: from neuroendocrine mechanisms to stress-related disorders. *Horm. Res. Paediatr.* 89 (2018) 372–379.

- 38. M.F. Juruena, F. Eror A.J. Cleare, A.H. Young. The role of early life stress in HPA axis and anxiety. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1191 (2020) 141–153.

- 39. J. LeMoult, K.L. Humphreys, A. Tracy, J.A. Hoffmeister, E. Ip, I.H. Gotlib. Meta-analysis: exposure to early life stress and risk for depression in childhood and adolescence. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 59 (2020) 842–855.

- 40. S. Bennett, A.J. Thomas. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* 79 (2014) 184–190.

- 41. S. Hayley, A.M. Hakim, P. R. Albert. Depression, dementia and immune dysregulation. *Brain* 144 (2021) 746–760.

- 42. M.A. Harris, C.E. Brett, J.M. Starr, I.J. Deary, A.M. McIntosh. Early-life predictors of resilience and related outcomes up to 66 years later in the 6-day sample of the 1947 Scottish mental survey. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 51 (2016) 659–668.
- 43. P.H. Wise. Child poverty and the promise of human capacity: childhood as a foundation for healthy aging. *Acad. Pediatr.* 16 (3 Suppl.) (2016)S37–S45.
- 44. H. Yajima, A. Haijima, M.A. Khairinisa, N. Shimokawa, I. Amano, Y. Takatsuru. Early-life-stress induces cognitive disorder in middle-aged mice. *Neurobiol. Ageing* 64 (2018) 139–146.
- 45. C. Heim, D.J. Newport, R. Bonsall, A.H. Miller, C. B. Nemeroff. Altered pituitary–adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am. J. Psychiatry* 158 (2001) 575–581.
- 46. C.S. Widom, S.J. Czaja, K.A. DuMont. Inter-generational transmission of child abuse and neglect: real or detection bias? *Science* 347 (2015) 1480–1485.
- 47. S. Mitani, I. Amano, Y. Takatsuru. High prolactin concentration during lactation period induced disorders of maternal behavioral in offspring. *Psychoneuroendocrinology* 88 (2018) 129–136.
- 48. A. Bifulco, P.M. Moran, C. Ball, C. Jacobs, R. Baines, A. Bunn, et al. Childhood adversity: parental vulnerability and disorder: examining inter-generational transmission of risk. *J. Child. Psychol. Psychiatry* 43 (2002) 1075–1086.
- 49. H.K. Kim, D.M. Capaldi, K.C. Pears, D.C. Kerr, L.D. Owen, L. D. (2009). Intergenerational transmission of internalising and externalising behaviours across three generations: gender-specific pathways. *Crim. Behav. Ment. Health* 19 (2009) 125–141.
- 50. C. Heim, M. Shugart, W.E. Craighead, C.B. Nemeroff, C. B. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev. Psychobiol.* 52 (2010) 671–690.
- 51. N.M. Cameron, D. Shahrokh, A. Del Corpo, S.K. Dhir, M. Szyf, F.A. Champagne, et al. Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care. *J. Neuroendocrinol.* 20 (2008) 795–801.
- 52. T.B. Franklin, H. Russig, I.C. Weiss, J. Gräff, N. Linder, A. Michalon, S. Vizi, I.M. Mansuy. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol. Psychiatry* 68 (2010) 408–415.
- 53. C. Heim, E.B. Binder. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp. Neurol.* 233 (2011) 102–111.
- 54. I.C. G. Weaver, N. Cervoni, F.A. Champagne, A.C. D'Alessio, S. Sharma, J.R. Seckl, S. Dymov, M. Szyf, M.J. Meanet. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* 7 (2004)847–854.
- 55. L. Gabard-Durnam, K.A. McLaughlin. Do sensitive periods exist for exposure to adversity? *Biol Psychiatry.* 85 (2019)789–91.
- 56. M. Li, C. D'Arcy, X. Meng. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med.* 46 (2016):717–30.
- 57. H. Kim, B. Drake. Cumulative prevalence of onset and recurrence of child maltreatment reports. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 58 (2019)1175–83.