



rijksuniversiteit groningen

Het recept voor de ontwikkeling van
weerbaarheid tegen pesteringen: het juiste
genenpakket, een stressloze jeugd en een
ondersteunende omgeving

Ilse Jansen
Bauke Buwalda
Bachelorscriptie, 2015

Abstract

Pesten komt overal op de wereld voor en veel mensen krijgen er vroeg of laat in meer of mindere mate mee te maken. Adolescenten pestslachtoffers kunnen op lange termijn depressies of stress-stoornissen ontwikkelen. Toch ontwikkelt niet elk individu een depressie of stress-stoornis als gevolg van pesterijen. Afhankelijk van de kwetsbaarheid of weerbaarheid van een pestslachtoffer zal deze op lange termijn respectievelijk een grotere of kleinere kans hebben op een stress-stoornis of depressie ten gevolge van chronische stress veroorzaakt door pesten. Maar wat maakt een persoon kwetsbaar of juist weerbaar?

Deze scriptie focust zich op een aantal factoren welke van invloed zijn op de kwetsbaarheid of weerbaarheid van het individu; genetica, epigenetica, leefomgeving en persoonlijkheid.

Een deel van de kwetsbaarheid of weerbaarheid ligt opgesloten in het genenpakket. Polymorfismen in 5-HTTLPR, BDNF, COMT en MAOA worden geassocieerd met kwetsbaarheid voor sociale stress. Daarnaast speelt epigenetica een grote rol. Kwetsbaarheid kan ontstaan als gevolg van epigenetische veranderingen geïnduceerd door stress tijdens de vroege jeugd. Gepeste personen hebben veel baat bij social support en een actieve copingstijl kan een grote bijdrage leveren aan de weerbaarheid tegen sociale stress.

Al deze factoren staan met elkaar in verband en dragen met elkaar bij aan de weer- of kwetsbaarheid van het individu.

Inhoudsopgave

1.	Introductie	4
2.	Genetica	5
2.1	5-HTTLPR	5
2.2.	BDNF	6
2.3.	COMT	8
2.4.	MAOA	8
3.	Epigenetica	9
3.1.	HDAC	10
3.2.	Pre- en postnatale effecten	11
4.	Huidige leefomgeving	12
4.1.	Social support	12
5.	Persoonlijkheid	14
6.	Conclusie en discussie	15
7.	Referenties.....	17

1. Introductie

Pesten is een verschijnsel waar veel mensen, in meer of mindere mate, in hun leven mee geconfronteerd worden. Pesten is een vorm van sociale stress en kenmerkt zich als aggressief gedrag met als doel een ander individu te schaden binnen een context van machtsongelijkheid [1]. Deze machtsongelijkheid kan zowel fysiek als emotioneel zijn. Gepeste kinderen zijn vaak stille types die moeite hebben om voor zichzelf op te komen. Ook zijn ze vaak kleiner en zwakker dan hun pesters [2].

Overall ter wereld worden mensen slachtoffer van verschillende soorten pesterijen, fysiek of emotioneel. Pesten komt voor bij jong en oud en zelfs volwassenen maken zich er schuldig aan op bijvoorbeeld de werkvloer [3]. Toch komt pesten het meest voor bij jonge mensen en zo ook bij scholieren in de adolescentiefase [4]. 5 tot 15% van de adolescentie scholieren wereldwijd wordt slachtoffer van pesterijen [5].

Slachtoffers van sociale stress, zoals bijvoorbeeld pesten, tijdens de adolescentie fase kunnen op lange en korte termijn ernstige psychische gevolgen ondervinden zoals angststoornissen, depressies en zelfmoordneigingen [6][7][8]. Een stressvolle gebeurtenis of periode kan een dysregulatie in de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) te weeg brengen, wat op haar beurt zorgt voor hypoactiviteit van de prefrontale cortex (PFC) en hyperactiviteit van het limbische systeem met een depressie tot gevolg [9].

Tijdens de adolescentie fase ontwikkelt een individu zich van kind tot volwassene. Dit brengt de nodige veranderingen met zich mee zowel in het lichaam als in het brein en dus ook in gedrag [10][11]. De PFC is een voorbeeld van een hersengebied wat pas laat volwassen wordt. Tijdens de adolescentiefase maakt de PFC een aantal veranderingen door. Zo neemt dit gebied onder andere af in volume [11][12]. Naast de afname van het volume van de PFC, verandert ook de verhouding tussen de witte en grijze stof. In de adolescentiefase is er namelijk sprake van een toename van witte stof ten opzichte van de grijze stof met een betere communicatie tussen corticale en subcorticale hersencircuits tot gevolg [13]. Ook ontwikkelt de HPA-as zich sterk in adolescenten en functioneert het op dat moment anders dan in jonge kinderen of volwassenen [14]. Het lijkt dus niet zo vreemd dat een adolescent brein, wanneer het al deze ontwikkelingen doormaakt, gemakkelijker gedysreguleerd kan worden tijdens blootstelling aan chronische sociale stress.

Hoewel pesterijen tijdens de adolescentiefase de kans op depressies of stress-stoornissen vergroot, ondervindt niet elk gepest individu hier op lange termijn ook gevolgen van [15]. Afhankelijk van de kwetsbaarheid of weerbaarheid van een pestslachtoffer zal deze op lange termijn respectievelijk een grotere of kleinere kans hebben op een stress-stoornis of depressie ten gevolge van chronische stress veroorzaakt door pesten [16]. Maar wat maakt een persoon kwetsbaar of juist weerbaar? Er zijn meerdere factoren die invloed kunnen hebben op de kwets- of weerbaarheid van een individu. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden

aan genetische predispositie, epigenetica, huidige leefomgeving of vroegere opgroeicondities. Deze scriptie focust zich op de factoren die een persoon kwetsbaar of weerbaar maken, en welke mechanismen hieraan ten grondslag liggen. Een beter inzicht in deze mechanismen geeft wellicht mogelijkheden tot het ontwikkelen van therapieën voor patiënten met een stress-stoornis of een depressie, of kan bijdragen aan ontwikkelingen van methoden om kwetsbare adolescenten meer weerbaar te maken.

2. Genetica

De kwetsbaarheid of weerbaarheid van een individu zou opgesloten kunnen zitten in zijn of haar genenpakket. Bij een kwetsbaar persoon spreken we dan van een genetische predispositie, wat inhoudt dat dit individu op basis van genen meer vatbaar is voor het ontwikkelen van een bepaalde aandoening zoals bijvoorbeeld een depressie. Als iemand met deze genetische kwetsbaarheid slachtoffer wordt van een stressvolle gebeurtenis zal deze eerder een depressie ontwikkelen dan iemand zonder deze genetische kwetsbaarheid. Dit wordt uitgelegd met behulp van zogenaamde *Gene x Environment interactions* [17]. Op basis van dit model kan men bij een kwetsbaar persoon een ander genenpakket verwachten dan bij een weerbaar persoon. Zo kunnen polymorfismen van bepaalde genen gecorreleerd zijn aan weerbaarheid. Andere polymorfismen worden juist geassocieerd met kwetsbaarheid of met een ziektebeeld als depressie of een angststoornis.

2.1 5-HTTLPR

Depressie wordt vaak in één adem genoemd met serotonine (5-HT). Lage serotoninelevels in het brein worden geassocieerd met depressiviteit [18]. De hoeveelheid serotonine in het brein wordt gereguleerd door het serotonine-transporterewit. Een verminderde serotonine-transporter (5-HTT) functie wordt geassocieerd met angststoornissen [19], depressie en suicidaliteit [20]. De studie van Lesch in 1996 heeft uitgewezen dat de 'short' polymorfisme van het transporter gen een minder efficiënte transcriptie heeft dan het 'long' polymorfisme [19].

Studie heeft uitgewezen dat 5-HTT knock-out muizen beschikken over abnormale copingstrategieën bij stress, en zelfs depressief gedrag vertonen [21]. Dit impliceert dat het verlies van dit transporter gen resulteert in een gereduceerde weerbaarheid bij deze muizen. Daarom is er gekeken of er een correlatie is tussen de variatie in 5-HTT en de weerbaarheid van een groot aantal studenten in San Diego. De weerbaarheid van de studenten werd bepaald middels een vragenlijst en werd weergegeven op de *Connor-Davidson Resilience Scale, 10 item version (CDRISC-10)*. Met behulp van bloedmonsters werd hun DNA geanalyseerd. Een sterke relatie

tussen een verlaagde weerbaarheid en het 'short' polymorfisme werd gevonden [22]. Dragere van het 'short' allel worden in deze studie [22], maar ook in andere studies als minder weerbaar bestempeld [19][23]. Dit maakt dat het 'short' polymorfisme van het serotonine-transportergeen wordt gezien als een risico allel voor kwetsbaarheid. In de review "Vulnerability genes or plasticity genes?" zet Jay Belsky hier zijn vraagtekens bij [24]. In deze review wordt aangestipt dat individuen met het s/s genotype niet alleen ontvankelijker zijn voor de negatieve gevolgen van een ongunstig milieu, maar dat ze in het algemeen meer vatbaar zijn voor stimuli uit hun omgeving. Dit betekent dat ze dus ook vatbaarder zijn voor positieve cues uit de omgeving. Naast het 5-HTTLPR gen worden ook andere "kwetsbaarheidsgenen" onder de loep genomen. Aangezien deze genen dus niet alleen gecorreleerd worden met vatbaarheid voor negatieve stimuli, maar voor voor positieve stimuli is volgens Belsky de naam "plasticiteitsgenen" beter op zijn plek [24].

2.2. BDNF

Afwijkingen in het functioneren van serotonine kan dus zorgen voor een verminderde weerbaarheid tegen stress en daarmee een verhoogde kans op depressiviteit. Niet alleen een afwijking in serotonine functie maar ook afwijkingen in BDNF concentraties in het brein kunnen een risicofactor zijn voor het ontstaan van depressies en angststoornissen [9]. BDNF staat voor *brain-derived neurotrophic factor* en is een neurotrofine wat in hoge mate tot expressie komt in het brein. BDNF is cruciaal voor neuronale functie en overleving en zorgt voor neuronale groei, fungeert als neurotransmitter modulator en draagt bij aan synaptische plasticiteit [25][26].

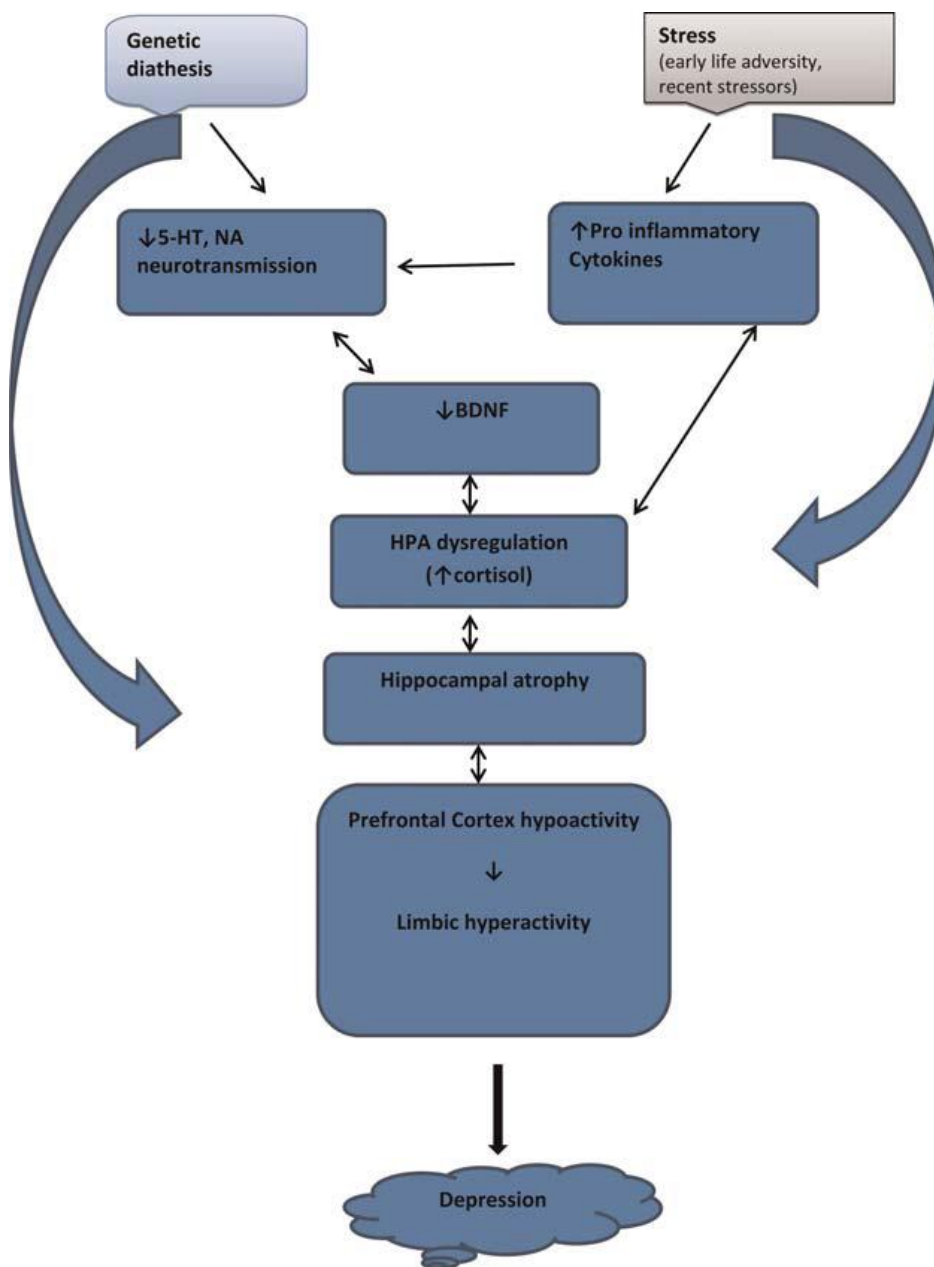
In een gezond brein bevat de hippocampus hoge concentraties BDNF. Langdurige blootstelling aan stress kan tot een afname van BDNF productie leiden [25] met een lagere BDNF concentratie in de hippocampus als gevolg [27].

Lage BDNF concentraties in hippocampus en PFC kan leiden tot atrofie van deze structuren [9][28] en wordt sterk geassocieerd met depressie [27][28]. In figuur 1 is schematisch de neurobiologie van depressie weergegeven. Hierin is te zien hoe chronische (sociale) stress via een verlaging van BDNF zorgt voor dysregulatie van de HPA-as en hoe deze dysregulatie zorgt voor atrofie in de hippocampus met een depressie tot gevolg [9].

Een polymorfisme van BDNF op codon 66 (Val66Met) is geïdentificeerd met het zogenaamde *met allel* wat resulteert in abnormale BDNF secretie [29]. Lage BDNF secretie in de hippocampus in dragere van het *met allel* zorgt voor een afname in volume van de hippocampus [30].

Proefdieronderzoek wijst uit dat stress de BDNF levels in de amygdala juist verhoogt [31]. Wat het dragen van het *met allel* betekent voor de BDNF levels in de amygdala zal verder onderzoek moeten gaan uitwijzen.

Wel is bekend dat dragers van het met allel hogere amygdala activiteit vertonen na blootstelling aan een emotionele stimulus [32]. Het *met allel* wordt geassocieerd met zogenaamde *Harm Avoidance* (HA), een persoonlijkheidskenmerk die veel gevonden wordt in depressieve patiënten. HA kenmerkt zich onder andere door verlegenheid, angst en onzekerheid. Ditzelfde *met allel* wordt gezien als een risico allel voor mentale aandoeningen. Het *met allel* werd hoofdzakelijk gevonden in individuen met angststoornis of een zware depressie. Door deze bevindingen wordt het *met allel* in het BDNF gen gezien als een risico allel voor deze aandoeningen [33].



Figuur 1. Rol van BDNF in een schematische weergave van de neurobiologie van depressie [9].

2.3. COMT

Naast het polymorfisme in BDNF is er ook een polymorfisme in het gen wat codeert voor Catechol-O-methyltransferase gevonden wat van invloed is op de weerbaarheid tegen sociale stress [34][35][36]. Catechol-O-methyltransferase (COMT) is een enzym dat zorgt voor de afbraak van adrenaline, noradrenaline en dopamine en komt hoog tot expressie in de PFC. Van het gen dat codeert voor dit enzym is een polymorfisme gevonden (Val158Met). De *Met* variant heeft een lagere enzymatische activiteit van COMT tot gevolg [37][38]. Door deze lagere enzymatische activiteit van het enzym worden adrenaline, noradrenaline en dopamine minder goed afgebroken wat zorgt voor verhoogde levels van deze neurotransmitters in de synaps [39]. Aangezien een depressie veroorzaakt kan worden door te lage dopamine levels [40], zou men verwachten dat een lagere enzymatische activiteit van COMT juist zou bijdragen aan de weerbaarheid van het individu. Het tegenovergestelde blijkt echter waar te zijn. Het *Met allele* wordt geassocieerd met hogere plasma adrenaline als gevolg van stress, een lagere weerbaarheid tegen negatieve gemoedstoestanden en het hebben van meer angstgevoelens, mogelijk als gevolg van de verhoogde synaptische neurotransmitter levels [37][38]. De te hoge dopaminelevels in de PFC als gevolg van slecht functionerend COMT wordt geassocieerd met depressie en angststoornissen en kan zelfs leiden tot schizofrenie [41]. Wanneer dragers van het *Met allele* worden geconfronteerd met een onplezierige cue, raken de systemen betrokken bij emotionele en cognitieve gedragscontrole sneller overbelast dan bij dragers van het *Val allele* [34][35]. Dragere van het *Met allele* worden dus gezien als kwetsbaar. Het *Val allele* draagt daarentegen juist bij aan de weerbaarheid van het individu [36].

2.4. MAOA

Monoamine Oxidase A (MAOA) is een enzym dat zorgt voor de degradatie van verschillende neurotransmitters zoals dopamine, noradrenaline en serotonine [42]. De promotor van het MAOA gen bevat een zogenaamde 'variable nucleotide repeat' van 30 baseparen bestaande uit 2, 3, 3.5, 4 of 5 kopieën [43]. Een groot aantal repetities van deze 30 baseparen wordt geassocieerd met een verhoogde transcriptie van het MAOA gen [42][44]. Verhoogde MAOA concentraties in het brein zorgt, door de degraderende werking van MAOA, voor een verlaagde biologische beschikbaarheid van dopamine, noradrenaline en serotonine. Met dit gegeven zou men verwachten dat verhoogde MAOA concentraties geassocieerd worden met symptomen van depressie. Uit onderzoek blijkt dat er inderdaad een link is tussen deze verhoogde MAOA concentraties en depressie. Zo laat het onderzoek van Meyer et al. via positronemissietomografie (PET) zien dat

MAOA levels in het brein maar liefst 34% hoger zijn in depressieve patiënten ten opzichte van een controle groep [45]. Dat MAOA levels in het brein als gevolg van 4 van de 30 baseparen repetities (4R) in de promotor van het MAOA gen te maken heeft met depressie blijkt uit de hiervoor genoemde onderzoeken. Nu is de vraag of het hebben van een 4R allel van het MAOA gen ook bijdraagt aan een grotere kwetsbaarheid voor sociale stress en dan voornamelijk pesten. Kinderen die in hun jeugd mishandeld zijn door hun ouders ondervinden hier op latere leeftijd eerder gevolgen van als depressie of angststoornissen wanneer zij drager zijn van het 4R allel [42]. Draggers van het 4R allel zijn als het gaat om kindermishandeling dus kwetsbaarder voor het ontwikkelen van depressies en angststoornissen. Hoewel de chronische stress die deze kinderen ondervinden niet veroorzaakt wordt door pesterijen zou het 4R allel ook een risico allel kunnen zijn voor depressie en angststoornissen als het gaat om pesten tijdens de adolescentiefase.

Dit laatste wordt ondersteund door een studie van Márquez et al. in Wistar ratten. Uit deze studie blijkt dat blootstelling aan stress tijdens de adolescentie op lange termijn resulteert in verhoogde MAOA levels in de prefrontale cortex [46]. Wanneer een individu met een 4R allel al verhoogde expressie van MAOA heeft en tijdens de adolescentiefase blootgesteld wordt aan chronische stress waardoor de MAOA expressie verder omhoog gaat, zou het kunnen dat deze MAOA levels eerder een kritiek punt bereiken wat een depressie of angststoornis tot gevolg kan hebben.

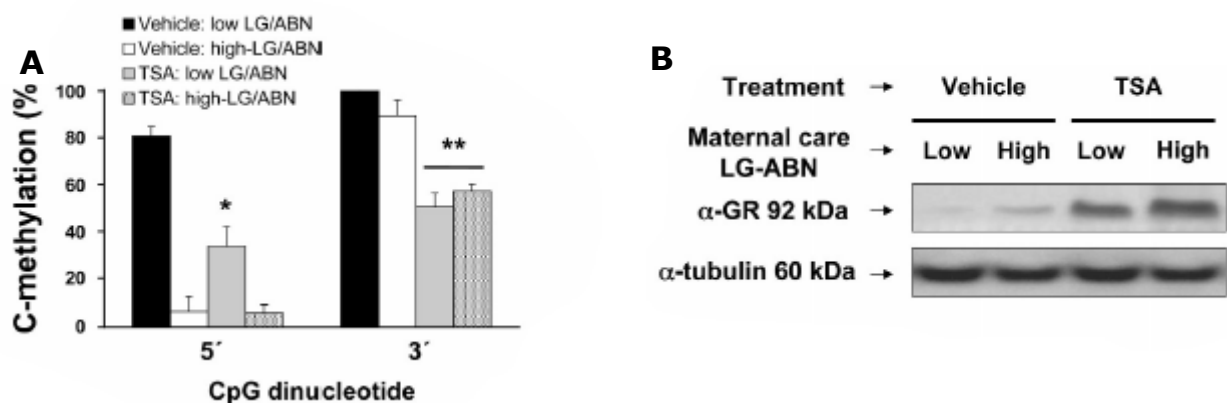
3. Epigenetica

In voorgaand hoofdstuk zijn een aantal genen naar voren gekomen welke invloed zouden kunnen hebben op de weerbaarheid of kwetsbaarheid van een individu. Bepaalde polymorfismen leken bij te dragen aan een veerkrachtige persoonlijkheid, waar andere polymorfismen juist als risico allelen werden gezien voor het ontwikkelen van depressies en angststoornissen als gevolg van sociale stress. Wat er op je genen staat is dus van belang. Het lijkt dus logisch dat het ook van belang is hoe deze genen tot expressie komen. Hier komt de epigenetica om de hoek kijken. Epigenetica is de studie naar moleculaire veranderingen op het DNA. Genexpressie kan gereguleerd worden door DNA-methylatie en de modificatie van histonen door methylatie, fosforylatie en acetylatie [47]. Acute en chronische stress tijdens verschillende levensfasen kunnen epigenetische veranderingen met zich meebrengen [48]. Een voorbeeld hier van is bijvoorbeeld de mate van moederlijke zorg in muizen zoals is onderzocht in *Weaver et al* in 2004 [49]. Wanneer pasgeboren muizen niet voldoende gelikt en verzorgd worden door hun moeder (low licking and grooming: Low-LG) resulteert dit in lage levels van de transcriptie factor *Nerve Growth Factor-inducible protein A* (NGFI-A) in de

hippocampus ten opzichte van muizen die goed gelikt en verzorgd worden door hun moeder (high licking and grooming: High-LG). Deze lage NGFI-A levels zorgen voor methylatie en daardoor repressie van het glucocorticoïd receptor (GR) gen. Lage expressie levels van GR in de hippocampus hebben bij deze jongen meerdere negatieve gevolgen op korte en lange termijn. Zo vertonen ze angstig gedrag en vertonen slecht verzorgde vrouwtjes muizen minder lik- en poetsgedrag naar hun eigen jongen toe [49].

3.1. HDAC

Zoals hiervoor genoemd kan transcriptie van DNA onder andere worden gereguleerd door acetylatie en deacetylatie (van lysine) op histonen. Wanneer histonen geacetylerd zijn, zit het DNA losjes om de histonen gewikkeld waardoor transcriptie kan plaatsvinden. Deacetylatie van deze histonen, zorgt er voor dat het DNA strakker om de histonen wordt gewikkeld. Deze strakke omwikkeling van het DNA om de histonen verhindert transcriptie van het DNA. Eiwitten die verantwoordelijk zijn voor de deacetylatie van histonen heten histon deacetylases (HDAC) [50]. In het eerder genoemde onderzoek van *Weaver et al* is onderzocht of inhibitie van HDAC de negatieve gevolgen van het gebrek aan moederlijke zorg kan terugdraaien. De resultaten van eerder onderzoek suggereren namelijk dat door activatie van het chromatine door inhibitie van HDAC het DNA toegankelijker wordt voor demethylatie [51]. *Weaver et al* testte de hypothese dat de methylatie van het GR gen kon worden teruggedraaid door inhibitie van HDAC (met behulp van HDAC inhibitor TSA), om zo de GR levels in de hippocampus weer op peil te brengen en zo het angstige gedrag op latere leeftijd te voorkomen. De resultaten laten zien dat het percentage gemethyleerde cytosines op (de promotor van) het GR gen aan zowel de 5' kant als aan de 3' kant omlaag is gebracht door behandeling met HDAC inhibitor TSA (figuur 2a). De western blot in figuur 2b laat zien dat behandeling met TSA voor een dusdanige verhoging van GR expressie zorgt dat er geen significant verschil in GR expressie is tussen low-LG en high-LG muizen.



Figuur 2. In **2a** is het effect van TSA op methylatie van cytosines op het GR gen in low-LG en high-LG weergegeven. Figuur **2b** laat middels een western blot de GR expressie in de hippocampus van low-LG en high-LG zien [49].

Normaal gesproken vertonen high-LG nakomelingen wanneer ze volwassen zijn bescheiden HPA responses als gevolg van stress ten opzichte van low-LG nakomelingen. Behandeling met TSA kon het nadelige effect op de HPA respons als gevolg van gebrek aan moederlijke zorg volledig terugdraaien [49]. Het voorgaande geeft aan dat stressvolle gebeurtenissen het epigenoom kunnen beïnvloeden, maar uit meer recent onderzoek blijkt dat het epigenoom ook van invloed kan zijn op de stressrespons [52]. De social defeat studie (een diermodel voor sociale stress) van *Jochems et al.* in muizen laat zien dat weerbare muizen epigenetisch anders in elkaar steken dan kwetsbare muizen [52]. Heat shock protein 90 (Hsp90), een kernonderdeel van het GR chaperone complex, blijkt in weerbare muizen in hogere mate geacetyleerd te zijn in 5-HT neuronen in de dorsale raphe nucleus (DRN) vergeleken met kwetsbare muizen. Deze hyperacetylatie zorgt er voor dat er minder Hsp90-GR interacties zullen ontstaan en het verhindert daarmee GR translocatie naar de celkern tijdens social defeat. Er wordt gedacht dat deze veranderingen zorgen voor een verminderde sensitiviteit van GR voor glucocorticoiden en daardoor de stress respons vermindert [53]. Wanneer de acetylgroepen van het Hsp90 worden afgehaald door HDAC6 zullen er weer meer Hsp90-GR complexen worden gevormd wat de kwetsbaarheid voor stress weer in de hand werkt. Wanneer deacetylatie wordt tegen gegaan door gebruik te maken van een HDAC inhibitor vertonen de muizen na social defeat geen social avoidance [52]. Ook een volledige knockout van HDAC6 resulteert in een weerbaar fenotype [53]. Samengevat laten deze studies zien dat in muizen hyperacetylatie van het Hsp90 in 5-HT neuronen in de DRN wordt geassocieerd met een weerbaar fenotype. De data uit deze studies suggereren dat HDAC remmers zouden kunnen dienen als antidepressiva of als medicatie tegen stressstoornissen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of toediening van HDAC remmers kwetsbare individuen meer weerbaar kan maken tegen pesterijen.

3.2. Pre- en postnatale effecten

Het onderzoek van *Weaver et al.* suggereert dat de periode na de geboorte van cruciaal belang is als we kijken naar epigenetische veranderingen als gevolg van sociale stress [49]. Niet alleen in muizen en ratten [49][54], maar ook in mensen blijken met name pasgeborene en jonge kinderen erg vatbaar voor deze stress-geïnduceerde epigenetische veranderingen [55].

Stress van de moeder tijdens de zwangerschap kan ernstige gedragsproblemen en emotionele problemen veroorzaken bij haar nageslacht [56] en kan het functioneren van de HPA-as van haar kinderen negatief beïnvloeden [57]. In de studie van *van den Bergh et al. 2008* bleken 14-15 jarige kinderen wiens moeder veel stress had ondervonden tijdens de zwangerschap in veel grotere mate last te hebben van symptomen van een depressie [58]. Ook zouden stress-geïnduceerde

epigenetische veranderingen in de placenta kunnen plaatsvinden, wat op haar beurt weer zorgt voor epigenetische veranderingen in de brein van het embryo [48]. Over hoe stress de epigenetica in volwassen beïnvloed is vooralsnog weinig over bekend, aangezien de meeste studies zich focussen op de invloed van stress tijdens de eerste levensjaren. Er zijn wel voorbeelden van onderzoeken die aantonen dat acute stress in volwassen ratten zorgt voor een verandering van de epigenetica in de hippocampus [59], maar toch lijkt de periode tijdens de zwangerschap samen met de eerste levensjaren met name een erg kwetsbare periode waarin deze epigenetische veranderingen gemakkelijk kunnen plaatsvinden [55][60][61].

4. Huidige leefomgeving

Naast de pre-en postnatale ontwikkelingen en de vroegere opgroeicondities van een kind, blijkt ook de huidige leefomgeving van belang bij het ontwikkelen van een weerbare persoonlijkheid.

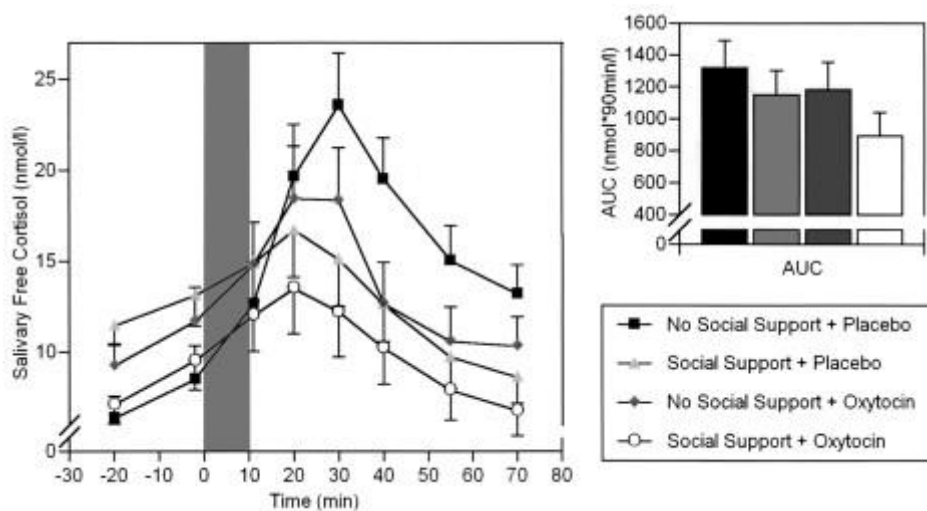
4.1. Social support

Kinderen waarbij thuis een gemoedelijke sfeer heerst en die een goede band hebben met hun ouders en eventueel broertjes of zusjes blijken beter bestand te zijn tegen pesten en hebben een kleinere kans om op lange termijn hier psychopathologische effecten van te ondervinden [62][63]. Adolescenten die aangeven goed op te kunnen schieten met broers en zussen ervaren minder angstgevoelens en hebben meer zelfvertrouwen [62], een belangrijke eigenschap van een weerbaar individu [64].

Daarnaast blijken gepeste kinderen die zich desondanks het pesten toch gesteund voelen door vrienden en andere leeftijdgenoten, meer van hun leven te genieten dan kinderen die zich niet gesteund voelen door deze groep [65]. Een hogere kwaliteit van leven zou bij kunnen dragen aan het optimisme en daarmee aan de weerbaarheid van het individu [64].

Dat social support de stress respons positief beïnvloedt [66], en dat het mensen op lange termijn weerbaarder maakt tegen sociale stress lijkt als een paal boven water te staan [62][63]. Van de neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de voordelige effecten van social support is helaas nog zeer weinig bekend. Er wordt gedacht dat oxytocine een rol zou kunnen spelen bij het weerbaarder worden door social support [66]. Oxytocine is een neuropeptide die op grote schaal voorkomt in het gehele centrale zenuwstelsel. Intracerebrale oxytocine remt de door stress geïnduceerde activiteit van de HPA-as responsiviteit [67]. Het onderzoek van *Heinrichs et al.* doet een klein stapje in de richting van het ontrafelen van het verband tussen oxytocine en social

support [66]. In deze studie wordt gekeken naar de stress-respons op een stressvolle gebeurtenis (het geven van een speech voor een publiek) in aan- en afwezigheid van social support (de aanwezigheid van de beste vriend of vriendin van de proefpersoon) en de invloed van oxytocine op deze stress-respons. De stress die de proefpersoon ondervindt wordt gemeten door de cortisol concentraties in het speeksel te bepalen. In figuur 3 zijn de resultaten van dit onderzoek weergegeven. Wanneer de proefpersonen de stressvolle gebeurtenis moeten ondergaan zonder de sociale steun van een vriend en zonder intranasale toediening van oxytocine resulteert dit in hoge cortisol levels. Deze cortisol concentraties zijn al een stuk lager wanneer er oxytocine wordt toegediend (zonder social support) of wanneer de proefpersonen worden bijgestaan door hun beste vriend (zonder oxytocine).



Figuur 3. Het linker panel laat cortisol levels (\pm SEM) zien voor, tijdens en na de stressor. Het rechter panel geeft het gebied onder de curve weer (Area under the curve: AUC) [66].

De meest gecontroleerde stress-respons is gevonden in proefpersonen met social support en toegediende oxytocine (figuur 3). Deze proefpersonen voelden zich ook toenemend kalm na de stressor. De onderzoekers van deze studie veronderstellen dat het beschermende effect van social support tot stand gebracht zou kunnen worden door verhoogde oxytocine levels en dat de effectiviteit van de social support afhankelijk is van de centrale beschikbaarheid van oxytocine [66]. Om deze hypothese verder te onderzoeken zou er moeten worden gekeken of patiënten met een stress gerelateerde aandoening karakteristieke stoornissen hebben in hun oxytocine metabolisme.

5. Persoonlijkheid

Gesteund worden in moeilijke tijden door ouders, broers en zussen en vrienden lijkt dus een bijdrage te leveren aan de weerbaarheid van het individu. Maar hoe zit het eigenlijk met het steunen van anderen? Uit onderzoek blijkt dat niet alleen gesteund worden belangrijk is, maar dat ook het steunen van anderen een positief effect kan hebben op het eigen welbevinden. Personen die met anderen kunnen meeleven ondervinden minder psychische en fysiologische nadelige gevolgen van acute stress, wanneer hen sociale steun wordt geboden, dan niet compassievolle personen [68]. Een compassievol individu zal dus meer gebaat zijn bij sociale steun dan een niet compassievol individu, wanneer het gepest wordt [68]. Compassie in combinatie met sociale steun kan op deze manier de weerbaarheid van het individu positief beïnvloeden. Compassie is echter niet het enige persoonlijkheidskenmerk wat gecorreleerd wordt met weerbaarheid. Er is veelvuldig onderzoek gedaan naar het verband tussen de persoonlijkheid van een individu en wat de invloed van stress is op deze persoon [69][70][71]. In deze onderzoeken staan de volgende vijf persoonlijkheidsdimensies centraal welke de "Big Five" worden genoemd.

1. Extraversie (vs. Introversie)
2. Mildheid (vs. Bazigheid)
3. Ordelijkheid (vs. Wanordelijkheid)
4. Emotionele stabiliteit (vs. Emotionele instabiliteit/neuroticisme)
5. Autonoom (vs. Niet-autonoom)

Combinaties van deze verschillende persoonlijkheidsdimensies brengen verschillende soorten persoonlijkheden voort, waarvan de ene persoonlijkheid beter bestand is tegen stress dan de andere [71]. Zo blijken "Entrepreneur types" (hoge extraversie, laag neuroticisme, hoge ordelijkheid) het meest weerbaar tegen stress [71]. Deze weerbare types hanteren een actieve copingstrategie [71][72][73]. Deze actieve manier van problemen aanpakken en naar oplossingen zoeken draagt weer bij aan de weerbaarheid van het individu [74]. Een passieve copingstrategie werkt daarentegen juist kwetsbaarheid in de hand [74]. Deze kwetsbaarheid wordt op haar beurt weer geassocieerd met hoog neuroticisme, en hoge mildheid. Deze personen zijn zenuwachtig en laten gauw over zich heen lopen [71]. Een hoog neuroticisme wordt ook gecorreleerd aan het 'short' polymorfisme van het serotonine-transporter gen [19], een gen wat in het hoofdstuk *Genetica* al als risicofactor voor kwetsbaarheid werd bestempeld. Samengevat lijkt met name een hoog neuroticisme een risicofactor voor het ontwikkelen van een stress-stoornis als gevolg van een stressvolle gebeurtenis en blijken karaktereigenschappen als extraversie, emotionele stabiliteit en ordelijkheid juist beschermend te werken tegen de negatieve effecten van stress [70][71].

Verder zijn weerbare individuen vaak sociaal, intellectueel en hebben veel zelfvertrouwen [64]. Deze personen worden gekarakteriseerd door optimisme [75][72]. Ze zien de toekomst met positiviteit tegemoet. Ook een gevoel van het hebben van een doel in het leven is iets wat kenmerkend naar voren komt in veerkrachtige types [72]. Kwestbare individuen zijn pessimistisch ten opzichte van weerbare individuen en missen het gevoel dat ze controle kunnen houden over situaties [72]. Daarnaast ontbreekt het hen aan optimisme [72].

6. Conclusie en discussie

Pesten is een fenomeen wat over de hele wereld voorkomt en waar een groot deel van de mensen vroeg of laat wel mee te maken krijgt in meer of mindere mate. Mensen die tijdens de adolescentiefase slachtoffer zijn geweest van pesterijen kunnen hier op lange termijn nare gevolgen van ondervinden zoals depressies en stress-stoornissen [6][7]. Toch ontwikkelt niet elk gepest individu een depressie of stress-stoornis [15], wat betekent dat deze personen dus meer weerbaar zijn tegen deze vorm van sociale stress [16]. Deze scriptie heeft zich gefocust op factoren die van invloed zijn op de weerbaarheid en kwetsbaarheid van het individu. Door in te zoomen op de mechanismen die hier aan ten grondslag liggen zijn er ook een aantal implicaties voor therapie om kwetsbare types meer weerbaar te maken naar voren gekomen.

Een deel van de kwetsbaarheid of weerbaarheid van een persoon wordt bij de bevruchting al bepaald en ligt opgeslagen in zijn of haar genenpakket. In het hoofdstuk *Genetica* zijn er polymorfismen van HTTLPR, BDNF, COMT en MAOA naar voren gekomen welke geassocieerd worden met kwetsbaarheid voor (sociale) stress. Wanneer mensen met een kwetsbaar genenpakket niet worden blootgesteld aan stressvolle situaties hoeven ze helemaal geen nadelige gevolgen van hun genetische samenstelling te ondervinden. Wanneer deze kwetsbare types onderworpen worden aan sociale stress tijdens de adolescentiefase zullen ze een grote kans hebben op depressies of angststoornissen op latere leeftijd. Dit wordt uitgelegd aan de hand van het *G x E model* [17].

Op dit moment zijn er al veel medicijnen op de markt die ingrijpen in de serotonine pathway, BDNF levels omhoog brengen of bijvoorbeeld MAOA remmen. Ook zijn er dingen die zelf ondernomen kunnen worden om een hogere weerbaarheid te creëren. Zo zorgt bijvoorbeeld sporten voor een hogere BDNF expressie in de hippocampus [76] en heeft het een voordelig effect op de dopaminelevels in het brein [77].

Op de samenstelling van het DNA heeft men binnen de grenzen van de etiek geen invloed. De epigenetica van een persoon is echter wel beïnvloedbaar. Het milieu waarin het individu zich tijdens de zwangerschap en de eerste levensjaren begeeft is van groot belang op zijn

of haar epigenetica [55][60][61]. Ouders en andere opvoeders spelen hier in een cruciale rol. Weinig stress tijdens de zwangerschap [56][57][58] en weinig stressvolle gebeurtenissen [54][55] en voldoende fysiek [49] contact tijdens de eerste levensjaren van het kind voorkomen nadelige stress geïnduceerde epigenetische veranderingen dragen hierbij bij aan het ontwikkelen van een weerbare persoonlijkheid. Mocht een zwangerschap onverhoopt toch stressvol zijn geweest, of een kind door omstandigheden toch meer stress ervaren in de vroege jeugd dan wenselijk, suggereert de studie van Weaver et al. dat epigenetische veranderingen die ontstaan zijn door deze stress teruggedraaid kunnen worden door toediening van HDAC remmers [49].

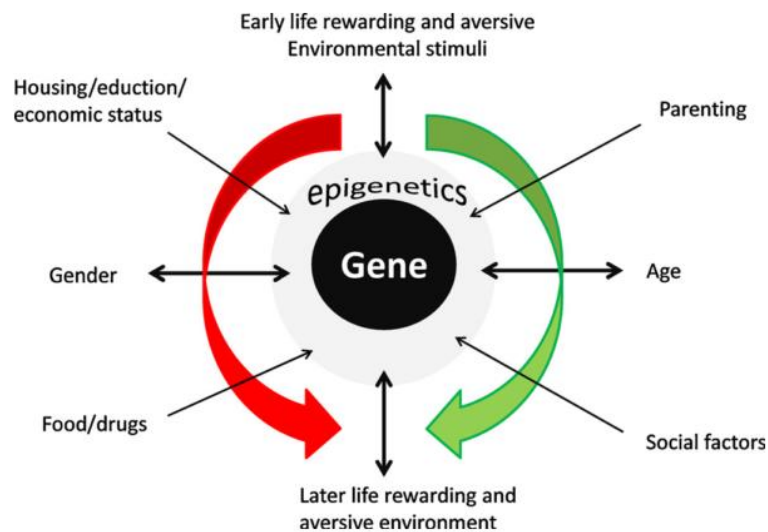
Hoewel er een hoop publicaties zijn die de nadelige consequenties van stress tijdens de eerste levensjaren op weerbaarheid bevestigen, zijn er ook studies die suggereren dat "early life stress" juist voordelig kan zijn in een ongunstig milieu later in het leven [78]. De vroegere stressvolle leefomstandigheden "matchen" met de huidige stressvolle leefomstandigheden wat het individu volgens de "match-mismatch" theorie juist in het voordeel brengt, doordat het zich beter aan kan passen aan het milieu [79]. Volgens deze theorie kunnen individuen die relatief stressvrij zijn opgegroeid zich minder goed aanpassen aan plotse stressvolle leefomstandigheden, door de "mismatch" die optreedt.

Wanneer een persoon eenmaal slachtoffer wordt van pesten is social support van leeftijdgenoten of ouders van levensbelang [62][63]. Intracerebrale oxytocine levels lijken hierbij een rol te spelen, waarbij hoge oxytocine levels van positieve invloed zijn op de stressrespons [66][67]. Dit ondersteunt de hypothese dat voldoende fysiek (huid op huid) contact belangrijk is voor jonge kinderen, aangezien dit de oxytocine levels in ouder en kind verhoogt [80]. Naast dat deze verhoging van oxytocine van positieve invloed is op de stressrespons van het kind [66][67][80], draagt het ook bij aan een minder gestresste ouder [80] en daardoor een minder stressvolle jeugd voor het kind [55].

Tot slot is ook de persoonlijkheid van het individu van invloed op de weerbaarheid dan wel kwetsbaarheid. Personen die problemen actief aanpakken zijn minder kwetsbaar [71][73]. Verlaagde weerbaarheid wordt geassocieerd met het persoonlijkheidskenmerk neuroticisme [71], welke op haar beurt weer wordt geassocieerd met het 'short' polymorfisme van het serotonine-transporter gen [19]. De vraag is natuurlijk of het 'short' polymorfisme door een verhoogd neuroticisme bijdraagt aan de kwetsbaarheid van het individu, of dat er geen causaal verband is tussen neuroticisme en kwetsbaarheid maar dat er alleen een correlatie is tussen deze twee aangezien ze beide geassocieerd worden aan het 'short' polymorfisme van het serotonine-transporter gen.

Samengevat zijn er een hele hoop factoren welke van invloed kunnen zijn op de weerbaarheid dan wel kwetsbaarheid van het individu. Al deze factoren, samen met factoren die in deze scriptie niet aan bod zijn gekomen, dragen bij aan het vermogen om met sociale stress om te

kunnen gaan. Hoe deze factoren elkaar beïnvloeden of met elkaar in verband staan is heel mooi grafisch weergegeven door Judith Homberg in figuur 4.



Figuur 4. Grafische weergave van G x E interacties en hoe vroegere leefomstandigheden en latere leefomstandigheden kunnen resulteren in een "match" (groen) en een "mismatch" (rood).

Dit figuur laat zien hoe de omgeving het genotype kan beïnvloeden door epigenetische veranderingen en hoe het genotype op haar beurt, doordat het genotype het gedrag beïnvloedt, de omgeving kan beïnvloeden en hoe vroegere leefomstandigheden en latere leefomstandigheden kunnen resulteren in een "match" (groen) en een "mismatch" (rood). Samengenomen blijkt het recept voor de ontwikkeling van weerbaarheid tegen pesterijen: het juiste genenpakket, een stressloze jeugd en een ondersteunende omgeving.

7. Referenties

- [1] A. a. Volk, A. V. Dane, and Z. a. Marini, "What is bullying? A theoretical redefinition," *Dev. Rev.*, vol. 34, no. 4, pp. 327–343, 2014.
- [2] J. a. Stein, R. L. Dukes, and J. I. Warren, "Adolescent male bullies, victims, and bully-victims: A comparison of psychosocial and behavioral characteristics," *J. Pediatr. Psychol.*, vol. 32, no. 3, pp. 273–282, 2007.
- [3] P. D’Cruz and E. Noronha, "Ambivalence : Employee responses to depersonalized bullying at work," *Econ. Ind. Democr.*, 2013.
- [4] A. Frisé, A. K. Jonsson, and C. Persson, "Adolescents’ perception of bullying: Who is the victim? Who is the bully? What can be done to stop bullying?," *Adolescence*, vol. 42, no. 168, pp. 749–761, 2007.
- [5] G. Salmon, a James, and D. M. Smith, "Bullying in schools: self reported anxiety, depression, and self esteem in secondary school children.," *BMJ*, vol. 317, no. 7163, pp. 924–925, 1998.

- [6] L. a. Stapinski, R. Araya, J. Heron, A. a. Montgomery, and P. Stallard, "Peer victimization during adolescence: concurrent and prospective impact on symptoms of depression and anxiety," *Anxiety, Stress. Coping*, vol. 28, no. 1, pp. 105–120, 2014.
- [7] T. K. Dao, J. J. Kerbs, S. a. Rollin, I. Potts, R. Gutierrez, K. Choi, A. H. Creason, A. Wolf, and F. Prevatt, "The Association between Bullying Dynamics and Psychological Distress," *J. Adolesc. Heal.*, vol. 39, no. 2, pp. 277–282, 2006.
- [8] R. Kaltiala-Heino, M. Rimpelä, M. Marttunen, a Rimpelä, and P. Rantanen, "Bullying, depression, and suicidal ideation in Finnish adolescents: school survey.," *BMJ*, vol. 319, no. 7206, pp. 348–351, 1999.
- [9] E. Palazidou, "The neurobiology of depression," *Br. Med. Bull.*, vol. 101, no. 1, pp. 127–145, 2012.
- [10] L. P. Spear, *The adolescent brain and age-related behavioral manifestations*, vol. 24, no. 4. 2000.
- [11] N. Gogtay, J. N. Giedd, L. Lusk, K. M. Hayashi, D. Greenstein, a C. Vaituzis, T. F. Nugent, D. H. Herman, L. S. Clasen, A. W. Toga, J. L. Rapoport, and P. M. Thompson, "Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 21, pp. 8174–9, 2004.
- [12] J. N. Giedd, J. Blumenthal, N. O. Jeffries, F. X. Castellanos, H. Liu, A. Zijdenbos, T. Paus, A. C. Evans, and J. L. Rapoport, "Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study," *Nat. Neurosci.*, vol. 2, no. 10, pp. 861–863, 1999.
- [13] T. Paus and T. Paus, "Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence.," *Trends Cogn. Sci.*, vol. 9, no. 2, pp. 60–8, 2005.
- [14] C. M. McCormick, I. Z. Mathews, C. Thomas, and P. Waters, "Investigations of HPA function and the enduring consequences of stressors in adolescence in animal models," *Brain and Cognition*, vol. 72, no. 1. pp. 73–85, 2010.
- [15] B. J. Ellis, W. T. Boyce, J. Belsky, M. J. Bakermans-Kranenburg, and M. H. van Ijzendoorn, "Differential susceptibility to the environment: an evolutionary--neurodevelopmental theory.," *Dev. Psychopathol.*, vol. 23, no. 1, pp. 7–28, 2011.
- [16] E. J. Nestler, M. Barrot, R. J. DiLeone, A. J. Eisch, S. J. Gold, and L. M. Monteggia, "Neurobiology of depression," *Neuron*, vol. 34, no. 1, pp. 13–25, 2002.
- [17] J. Belsky and S. Hartman, "Gene-environment interaction in evolutionary perspective: differential susceptibility to environmental influences.," *World Psychiatry*, vol. 13, no. 1, pp. 87–9, 2014.
- [18] M. J. Owens and C. B. Nemeroff, "Role of serotonin in the pathophysiology of depression: Focus on the serotonin transporter," *Clin. Chem.*, vol. 40, no. 2, pp. 288–295, 1994.
- [19] K. P. Lesch, D. Bengel, a Heils, S. Z. Sabol, B. D. Greenberg, S. Petri, J. Benjamin, C. R. Müller, D. H. Hamer, and D. L. Murphy, "Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region.," *Science*, vol. 274, no. 5292, pp. 1527–1531, 1996.
- [20] A. Caspi, K. Sugden, T. E. Moffitt, A. Taylor, I. W. Craig, H. Harrington, J. McClay, J. Mill, J. Martin, A. Braithwaite, and R. Poulton, "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene.," *Science*, vol. 301, no. 5631, pp. 386–389, 2003.
- [21] C. L. Wellman, a Izquierdo, J. E. Garrett, K. P. Martin, J. Carroll, R. Millstein, K.-P. Lesch, D. L. Murphy, and a Holmes, "Impaired stress-coping and fear extinction and abnormal corticolimbic morphology in serotonin transporter knock-out mice.," *J. Neurosci.*, vol. 27, no. 3, pp. 684–691, 2007.
- [22] M. B. Stein, L. Campbell-Sills, and J. Gelernter, "Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience," *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.*, vol. 150, no. 7, pp. 900–906, 2009.
- [23] J. A. Schinka, R. M. Busch, and N. Robichaux-Keene, "A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety.," *Mol. Psychiatry*, vol. 9, no. 2, pp. 197–202, 2004.

- [24] J. Belsky, C. Jonassaint, M. Pluess, M. Stanton, B. Brummett, and R. Williams, "Vulnerability genes or plasticity genes?," *Mol. Psychiatry*, vol. 14, no. 8, pp. 746–754, 2009.
- [25] E. Shimizu, K. Hashimoto, N. Okamura, K. Koike, N. Komatsu, C. Kumakiri, M. Nakazato, H. Watanabe, N. Shinoda, S. I. Okada, and M. Iyo, "Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants," *Biol. Psychiatry*, vol. 54, no. 1, pp. 70–75, 2003.
- [26] A. Gärtner and V. Staiger, "Neurotrophin secretion from hippocampal neurons evoked by long-term-potential-inducing electrical stimulation patterns.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, no. 9, pp. 6386–6391, 2002.
- [27] K. Martinowich, H. Manji, and B. Lu, "New insights into BDNF function in depression and anxiety.," *Nat. Neurosci.*, vol. 10, no. 9, pp. 1089–1093, 2007.
- [28] R. S. Duman and L. M. Monteggia, "A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders," *Biol. Psychiatry*, vol. 59, no. 12, pp. 1116–1127, 2006.
- [29] M. F. Egan, M. Kojima, J. H. Callicott, T. E. Goldberg, B. S. Kolachana, A. Bertolino, E. Zaitsev, B. Gold, D. Goldman, M. Dean, B. Lu, and D. R. Weinberger, "The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function," *Cell*, vol. 112, no. 2, pp. 257–269, 2003.
- [30] T. Frodl, C. Schüle, G. Schmitt, C. Born, T. Baghai, P. Zill, R. Bottlender, R. Rupprecht, B. Bondy, M. Reiser, H.-J. Möller, and E. M. Meisenzahl, "Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 64, no. 4, pp. 410–416, 2007.
- [31] V. Krishnan, "Defeating the fear: New insights into the neurobiology of stress susceptibility," *Experimental Neurology*, vol. 261, pp. 412–416, 2014.
- [32] C. Montag, M. Reuter, B. Newport, C. Elger, and B. Weber, "The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study," *Neuroimage*, vol. 42, no. 4, pp. 1554–1559, 2008.
- [33] X. Jiang, K. Xu, J. Hoberman, F. Tian, A. J. Marko, J. F. Waheed, C. R. Harris, A. M. Marini, M.-A. Enoch, and R. H. Lipsky, "BDNF variation and mood disorders: a novel functional promoter polymorphism and Val66Met are associated with anxiety but have opposing effects.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, no. 7, pp. 1353–1361, 2005.
- [34] M. N. Smolka, G. Schumann, J. Wrase, S. M. Grüsser, H. Flor, K. Mann, D. F. Braus, D. Goldman, C. Büchel, and A. Heinz, "Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex.," *J. Neurosci.*, vol. 25, no. 4, pp. 836–842, 2005.
- [35] K. Schmack, F. Schlagenhaut, P. Sterzer, J. Wrase, A. Beck, T. Dembler, P. Kalus, I. Puls, T. Sander, A. Heinz, and J. Gallinat, "Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation," *Neuroimage*, vol. 42, no. 4, pp. 1631–1638, 2008.
- [36] M.-A. Enoch, K. Xu, E. Ferro, C. R. Harris, and D. Goldman, "Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism.," *Psychiatr. Genet.*, vol. 13, no. 1, pp. 33–41, 2003.
- [37] A. Heinz and M. N. Smolka, "The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks.," *Rev. Neurosci.*, vol. 17, no. 3, pp. 359–367, 2006.
- [38] M. J. Herrmann, H. Würflein, T. Schreppele, S. Koehler, A. Mühlberger, A. Reif, T. Canli, M. Romanos, C. P. Jacob, K.-P. Lesch, and A. J. Fallgatter, "Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype affects neural correlates of aversive stimuli processing.," *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, vol. 9, no. 2, pp. 168–172, 2009.
- [39] T. Lotta, J. Vidgren, C. Tilgmann, I. Ulmanen, K. Melen, I. Julkunen, and J. Taskinen, "Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme," *Biochemistry*, vol. 34, no. 13, pp. 4202–4210, 1995.

- [40] H. Hori and H. Kunugi, "Dopamine agonist-responsive depression," *Psychogeriatrics*, vol. 13, no. 3, pp. 189–195, 2013.
- [41] P. J. Fitzgerald, "Black bile: Are elevated monoamines an etiological factor in some cases of major depression?," *Med. Hypotheses*, vol. 80, no. 6, pp. 823–826, 2013.
- [42] S. R. H. Beach, G. H. Brody, T. D. Gunter, H. Packer, P. Wernett, and R. a. Philibert, "Child maltreatment moderates the association of MAOA with symptoms of depression and antisocial personality disorder.," *J. Fam. Psychol.*, vol. 24, no. 1, pp. 12–20, 2010.
- [43] S. Z. Sabol, S. Hu, and D. Hamer, "A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter.," *Hum. Genet.*, vol. 103, no. 3, pp. 273–279, 1998.
- [44] G. Guo, X.-M. Ou, M. Roettger, and J. C. Shih, "The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity.," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 16, no. 5, pp. 626–634, 2008.
- [45] J. H. Meyer, N. Ginovart, A. Boovariwala, S. Sagrati, D. Hussey, A. Garcia, T. Young, N. Praschak-Rieder, A. A. Wilson, and S. Houle, "Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 63, no. 11, pp. 1209–1216, 2006.
- [46] C. Márquez, G. L. Poirier, M. I. Cordero, M. H. Larsen, a Groner, J. Marquis, P. J. Magistretti, D. Trono, and C. Sandi, "Peripuberty stress leads to abnormal aggression, altered amygdala and orbitofrontal reactivity and increased prefrontal MAOA gene expression.," *Transl. Psychiatry*, vol. 3, no. October 2012, p. e216, 2013.
- [47] a. R. Isles, "Neural and behavioral epigenetics; what it is, and what is hype," *Genes, Brain Behav.*, vol. 14, no. 1, pp. 64–72, 2015.
- [48] O. Babenko, I. Kovalchuk, and G. a. S. Metz, "Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 48, pp. 70–91, 2015.
- [49] I. C. G. Weaver, N. Cervoni, F. a Champagne, A. C. D'Alessio, S. Sharma, J. R. Seckl, S. Dymov, M. Szyf, and M. J. Meaney, "Epigenetic programming by maternal behavior.," *Nat. Neurosci.*, vol. 7, no. 8, pp. 847–854, 2004.
- [50] C. Choudhary, C. Kumar, F. Gnad, M. L. Nielsen, M. Rehman, T. C. Walther, J. V Olsen, and M. Mann, "Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions.," *Science*, vol. 325, no. 5942, pp. 834–840, 2009.
- [51] N. Cervoni and M. Szyf, "Demethylase Activity Is Directed by Histone Acetylation," *J. Biol. Chem.*, vol. 276, no. 44, pp. 40778–40787, 2001.
- [52] J. Jochems, S. L. Teegarden, Y. Chen, J. Boulden, C. Challis, G. a Ben-dor, S. F. Kim, and O. Berton, "Enhancement of Stress Resilience Through Histone Deacetylase 6 – Mediated Regulation of Glucocorticoid Receptor Chaperone Dynamics," *Biol. Psychiatry*, vol. 77, no. 4, pp. 345–355, 2015.
- [53] J. Espallergues, S. L. Teegarden, a. Veerakumar, J. Boulden, C. Challis, J. Jochems, M. Chan, T. Petersen, E. Deneris, P. Matthias, C.-G. Hahn, I. Lucki, S. G. Beck, and O. Berton, "HDAC6 Regulates Glucocorticoid Receptor Signaling in Serotonin Pathways with Critical Impact on Stress Resilience," *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 13, pp. 4400–4416, 2012.
- [54] F. a. Champagne, "Early environments, glucocorticoid receptors, and behavioral epigenetics.," *Behav. Neurosci.*, vol. 127, no. 5, pp. 628–636, 2013.
- [55] M. J. Essex, W. Thomas Boyce, C. Hertzman, L. L. Lam, J. M. Armstrong, S. M. a Neumann, and M. S. Kobor, "Epigenetic Vestiges of Early Developmental Adversity: Childhood Stress Exposure and DNA Methylation in Adolescence," *Child Dev.*, vol. 84, no. 1, pp. 58–75, 2013.
- [56] B. R. H. Van Den Bergh and A. Marcoen, "High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds," *Child Development*, vol. 75, no. 4, pp. 1085–1097, 2004.

- [57] T. G. O'Connor, Y. Ben-Shlomo, J. Heron, J. Golding, D. Adams, and V. Glover, "Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children," *Biol. Psychiatry*, vol. 58, no. 3, pp. 211–217, 2005.
- [58] B. R. H. Van den Bergh, B. Van Calster, T. Smits, S. Van Huffel, and L. Lagae, "Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, no. 3, pp. 536–545, 2008.
- [59] G. M. Rodrigues, L. V. Toffoli, M. H. Manfredo, J. Francis-Oliveira, A. S. Silva, H. a. Raquel, M. C. Martins-Pinge, E. G. Moreira, K. B. Fernandes, G. G. Pelosi, and M. V. Gomes, "Acute stress affects the global DNA methylation profile in rat brain: Modulation by physical exercise," *Behav. Brain Res.*, vol. 279, pp. 123–128, 2015.
- [60] a. M. Vaiserman, "Epigenetic programming by early-life stress: Evidence from human populations," *Dev. Dyn.*, p. n/a–n/a, 2014.
- [61] F. A. Champagne and J. P. Curley, "How social experiences influence the brain," *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 15, no. 6. pp. 704–709, 2005.
- [62] L. Bowes, B. Maughan, A. Caspi, T. E. Moffitt, and L. Arseneault, "Families promote emotional and behavioural resilience to bullying: Evidence of an environmental effect," *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.*, vol. 51, no. 7, pp. 809–817, 2010.
- [63] M. Sapouna and D. Wolke, "Resilience to bullying victimization: The role of individual, family and peer characteristics," *Child Abus. Negl.*, vol. 37, no. 11, pp. 997–1006, 2013.
- [64] a S. Masten and J. D. Coatsworth, "The development of competence in favorable and unfavorable environments. Lessons from research on successful children.," *Am. Psychol.*, vol. 53, no. 2, pp. 205–220, 1998.
- [65] P. D. Flashpohler, J. L. Elfstrom, K. L. VanderZee, and H. E. Sink, "Stand by me: The effects of peer and teacher support in mitigating the impact of bullying on quality of life," *Psychol. Sch.*, vol. 46, no. 4, pp. 274–283, 2009.
- [66] M. Heinrichs, T. Baumgartner, C. Kirschbaum, and U. Ehlert, "Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress," *Biol. Psychiatry*, vol. 54, no. 12, pp. 1389–1398, 2003.
- [67] I. D. Neumann, A. Wigger, L. Torner, F. Holsboer, and R. Landgraf, "Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: Partial action within the paraventricular nucleus," *J. Neuroendocrinol.*, vol. 12, no. 3, pp. 235–243, 2000.
- [68] B. J. Cosley, S. K. McCoy, L. R. Saslow, and E. S. Epel, "Is compassion for others stress buffering? Consequences of compassion and social support for physiological reactivity to stress," *J. Exp. Soc. Psychol.*, vol. 46, no. 5, pp. 816–823, 2010.
- [69] J. C. Pruessner, J. Gaab, D. H. Hellhammer, D. Lintz, N. Schommer, and C. Kirschbaum, "Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 22, no. 8, pp. 615–625, 1997.
- [70] M. C. Ceobanu and C. Mairean, "The Relation between Personality Traits , Social Support and Traumatic Stress," vol. 3410, 2015.
- [71] S. Grant and J. Langan-Fox, "Occupational stress, coping and strain: The combined/interactive effect of the Big Five traits," *Pers. Individ. Dif.*, vol. 41, no. 4, pp. 719–732, 2006.
- [72] A. Feder, R. E. Graves, D. Ph, Y. Wang, D. Ph, J. Weaver, M. Westphal, D. Ph, A. Alonso, N. U. Aigbogun, B. W. Smith, D. Ph, J. T. Doucette, D. Ph, T. A. Mellman, W. B. Lawson, D. Ph, and D. S. Charney, "Trauma, Resilience, and Recovery in a High-Risk African-American Population," no. December, pp. 1566–1575, 2008.
- [73] T. J. Schofield, R. D. Conger, and T. K. Neppl, "Positive Parenting , Beliefs About Parental Efficacy , and Active Coping : Three Sources of Intergenerational Resilience," vol. 28, no. 6, pp. 973–978, 2014.

- [74] J. C. Coyne and B. H. Gottlieb, "The mismeasure of coping by checklist.," *J. Pers.*, vol. 64, no. 4, pp. 959–991, 1996.
- [75] D. S. Charney, "Psychobiological Mechanism of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress," *Am. J. Psychiatry*, vol. 161, no. 2, pp. 195–216, 2004.
- [76] A. A. Russo-Neustadt, H. Alexandre, C. Garcia, A. S. Ivy, and M. J. Chen, "Hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression following treatment with reboxetine, citalopram, and physical exercise.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 29, no. 12, pp. 2189–2199, 2004.
- [77] D. Sutoo and K. Akiyama, "Regulation of brain function by exercise.," *Neurobiol. Dis.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–14, 2003.
- [78] D. L. Champagne, R. C. Bagot, F. van Hasselt, G. Ramakers, M. J. Meaney, E. R. de Kloet, M. Joëls, and H. Krugers, "Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress.," *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 23, pp. 6037–6045, 2008.
- [79] M. V. Schmidt, "Animal models for depression and the mismatch hypothesis of disease," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 36, no. 3, pp. 330–338, 2011.
- [80] X. Cong, S. M. Ludington-Hoe, N. Hussain, R. M. Cusson, S. Walsh, V. Vazquez, C.-E. Briere, and D. Vittner, "Parental oxytocin responses during skin-to-skin contact in pre-term infants," *Early Hum. Dev.*, vol. 91, no. 7, pp. 401–406, 2015.