



Udział czynników genetycznych w etiologii zespołu stresu pourazowego

The role of genetic factors in the etiology of posttraumatic stress disorder

MAŁGORZATA DĄBKOWSKA

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie aktualnego stanu badań nad udziałem czynników dziedzicznych w powstawaniu zespołu stresu pourazowego.

Poglądy. Badania nad udziałem czynników genetycznych w ujawnianiu się zespołu stresu pourazowego rozpoczęły się od obserwacji zwiększonego ryzyka PTSD u dzieci rodziców z tym zaburzeniem. Prace nad dziedziczeniem skłonności do PTSD obejmowały badania rodzinne, grup bliźniąt oraz genów kandydujących. Prześledzenie współchorobowości z innymi genetycznie zdeterminowanymi zaburzeniami psychicznymi przybliżyło wyjaśnienie ryzyka zachorowania. Skłonności do PTSD sprzyja szczególnie wrażliwość na stres oraz wzrost ryzyka narażenia na traumatyczne wydarzenia, które uwarunkowane są wieloczynnikowo.

Wnioski. Dotychczasowe wyniki prac dotyczących genetycznego podłoża zespołu stresu pourazowego wskazują na potrzebę dalszych badań w tym kierunku.

SUMMARY

Objective. To present the state-of-the-art research into hereditary factors in the development of posttraumatic stress disorder (PTSD).

Review. The research on the role of genetic factors in PTSD onset was initiated by an observation that children of parents with PTSD run a higher risk of developing this disorder. Research into PTSD inheritability included familial and twin studies, as well as candidate gene studies. An analysis of PTSD co-morbidity with other genetically determined mental disorders contributes to the explanation of the risk for developing PTSD. Liability for PTSD is associated with a particularly low tolerance to stress and an increased risk of exposure to traumatic events, determined by many factors.

Conclusions. The findings obtained so far in studies on genetic factors underlying PTSD development evidence the need for further research in this area.

Słowa kluczowe: zespół stresu pourazowego / czynniki ryzyka / czynniki genetyczne / narażenie na traumatyczne wydarzenie

Key words: posttraumatic stress disorder (PTSD) / risk factors / genetic factors / trauma exposure

Zespół stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder*, PTSD) jest etiologicznie wyjątkowym zaburzeniem – jedynym, do którego wystąpienia niezbędny jest czynnik zewnętrzny. Zachorowanie w ciągu życia w populacji osób dorosłych w różnych badaniach wynosiło od 1% do 12,3% [1, 2]. Zaburzenie to jest uwarunkowane wieloprzyczynowo. Udział biorą czynniki zarówno genetyczne, jak i szeroko rozumiane środowiskowe. Zespół należy do grupy zaburzeń dziedziczonych poligenowo. Nie znajduje się jednego odpowiedzialnego genu za rozwój PTSD, ale wiele różnych, odpowiadających za różnorodne funkcje. Geny te w różnych konstelacjach przyczyniają się do dziedziczenia PTSD. Na udział czynników genetycznych w powstawaniu PTSD, zwróciły uwagę wyniki badań potomstwa ofiar holocaustu. Zawierały spostrzeżenia wzrostu skłonności do PTSD wśród dzieci ofiar holocaustu [3]. U potomstwa ofiar z Kambodży pięciokrotnie większe ryzyko ujawnienia PTSD cechowało dzieci, których rodzice mieli PTSD. Obecnie zrewidowano pogląd bezpośredniego, prostego dziedziczenia PTSD z rodziców na dzieci. W biologicznej transmisji skłonności do tego zaburzenia odgrywają rolę stresowe wydarzenia dotyczące rodziców. Cierpiący rodzice są środowiskiem dla swoich dzieci, uwarunkowującym na ko-

lejne czynniki stresowe [4]. Reagowanie człowieka zespołem stresu pourazowego na traumatyczne wydarzenie ma również wymiar ewolucyjny. W historii ludzkości strach i pamięć o nim pełniły ważną rolę ostrzegawczą przed naturalnymi źródłami zagrożeń. Zdecydowanie częstsze występowanie PTSD po traumie związanej z zagrożeniami wywołanymi przez ludzi (5 do 10 razy częściej po walce, wojnie, terroryzmie) niż w wyniku naturalnych katastrof (jak powódź, pożar, huragan itp.) świadczy o trwałym ewolucyjnym rozwoju mózgu, który nie nadąża za szybko zmieniającą się rzeczywistością [5].

ZWIĄZEK Z PŁCIĄ

PTSD jest najpowszechniejszym zaburzeniem u kobiet [6]. Ryzyko wystąpienia PTSD u kobiet jest dwukrotnie wyższe niż u mężczyzn, niezależnie od rodzaju traumy [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Częstsze ujawnienie się PTSD u kobiet wskazuje na związek dziedziczenia z płcią. Chociaż są pojedyncze prace, których wyniki wskazują na równe prawdopodobieństwo wystąpienia PTSD u kobiet i mężczyzn [13]. W wyniku traumy, u kobiet częściej niż u mężczyzn, wzrasta

ryzyko nie tylko ujawnienia się fenotypu PTSD, ale także takich zaburzeń lękowych jak panika i agorafobia [14]. U mężczyzn genetyczna predyspozycja do wystąpienia PTSD powiązana jest częściej z uzależnieniem od alkoholu [15].

Badania na zwierzętach człekokształtnych wykazały, że wpływ wczesnych urazów u płci żeńskiej modulowany jest przez polimorfizm genu kodującego transporter serotoniny (5-HTTLPR), czego nie stwierdza się u płci męskiej. U osób płci żeńskiej z allelem s (*short*) jest większa wrażliwość na stres. Allel s jest związany z mniejszą aktywnością transkrypcyjną genu. Wśród ofiar ataku bombowego w Oklahomie najsilniejszym predyktorem PTSD była płeć żeńska, obok choroby psychicznej w wywiadzie (u połowy była to depresja) [16].

GENETYCZNIE UWARUNKOWANA WRAŻLIWOŚĆ NA STRES

Czynniki genetyczne w różny sposób wpływają na skłonność do ujawnienia się stresu pourazowego. Specyficzne mutacje powodują mniejsze rozmiary hipokampa, a w badaniach bliźniąt zaobserwowano, że jest to warunek sprzyjający nadmiernej wrażliwości do zachorowania na PTSD. Mutacje prowadzące do zmian w rozwijającym się mózgu mogą wzmacniać wrażliwość na działania środowiska i inicjować zaburzenia lękowe [17].

Sam stres we wczesnym okresie życia może zmieniać ekspresję genów [14]. Podczas badań na zwierzętach nad stresem spowodowanym deprivacją potrzeb poprzez oddzielenie od matki, obserwowano wzrost CRF mRNA w okolicach podwzgórza, jądra migdałowatego, miejsca sinawego oraz wzrost ekspresji 5HT1B mRNA w jądrze grzbietowym szwu [18, 19]. Deprivacja potrzeb uwrażliwia ośrodkowy układ nerwowy na kolejne stresy, także poprzez zmianę przepływu krwi w niektórych okolicach mózgu lub przez zmiany w metabolizmie glukozy [20, 21, 22, 23, 24]. Wśród pacjentów z PTSD częściej obserwuje się skłonność do negatywnych konstruktów myślowych, co może być uwarunkowane przez czynniki genetyczne lub wspólnie genetyczno-środowiskowe. Oba te czynniki wpływają na cechy lęku, na lękowe zachowania i na zaburzenia lękowe. U ludzi i małp polimorfizm genu kodującego transporter serotoniny skutkuje wzrostem lęku w dorosłym życiu, u pacjentów mających przykre doświadczenia w przeszłości [17]. W dwóch ostatnich dekadach szereg badań z dziedziny genetyki behawioralnej zajmowało się wpływem przemocy na zdrowie. Relacje między ekspozycją na przemoc i późniejszymi skutkami zdrowotnymi tłumaczone mogą być za pośrednictwem genów wpływających na zachowania otoczenia w środowisku ofiary [25]. Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują, że zmiany neurobiologiczne (w systemie neuroprzekazników, zmiany strukturalne i funkcjonalne podobne do depresji u dorosłych) powstałe pod wpływem traumatycznych wydarzeń w dzieciństwie, mogą być modyfikowane przez rodzinne, czyli także uwarunkowane genetycznie czynniki, jak np. jakość opieki rodzicielskiej. Późniejsze zaniedbywanie, opieka instytucjonalna zamiast domowej, wzmacniają wywołane zmiany neurobiologiczne powstałe w wyniku maltretowania w dzieciństwie. Zmiany te są podobne do spotykanych w depresji [26].

GENETYCZNE DETERMINANTY NARAŻENIA NA TRAUMATYCZNE WYDARZENIE

Udział czynników genetycznych w powstaniu PTSD dotyczy również dziedziczenia wrażliwości na traumę.

W badaniach bliźniąt zauważono, że w narażeniu na gwałtowne wydarzenia jak napaść, gwałt, atak i wystąpieniu objawów PTSD, odgrywają rolę czynniki genetyczne. Mogą one wpływać na narażenie na niektóre formy traumy poprzez różnice cech osobowości. Cechy te mają wpływ na wybory środowiskowe [12]. W grupie 406 bliźniąt monozygotycznych i dwuzzygotycznych płci męskiej narażenie na gwałtowną przemoc, związane było z cechami osobowości antysocjalnej, szczególnie z młodzieńczymi zachowaniami antyspołecznymi, samouszkodzeniami, zachowaniem antyspołecznym w dorosłości, nadużywaniem substancji psychoaktywnych oraz otwarciem na nowe pomysły i doświadczenia. W neurobiologicznej koncepcji osobowości Cloningera, u podłoża temperamentu charakteryzującego się wysokim poziomem poszukiwania nowości, leży genetycznie uwarunkowana zmienność w przekaznictwie dopaminowym [27, 28]. Temperament o wysokim poziomie poszukiwania nowości, tzw. *novelty seeking*, charakteryzuje się m.in. impulsywnością, dążeniem do nowych wrażeń, zmiennością zainteresowań, szybkim nudzeniem się. Cechy te sprzyjają ryzykownym zachowaniom. Wyniki badań genetycznych wskazują na związek między genem receptora dopaminowego D4 (DRD4) a temperamentem cechującym się poszukiwaniem nowości [29]. Wyniki sugerują, że dziedziczone cechy osobowości biorą udział we wzroście prawdopodobieństwa narażenia na pewną grupę traumatycznych zdarzeń [30]. Zachowania ryzykowne związane są z systemem nagrody. Najważniejszym neuroprzekaznikiem w systemie nagrody jest dopamina. Geny odpowiadające za syntezę, degradację, receptory, transportery dopaminy odpowiadają także za zachowania ryzykowne. Inne substancje neurotransmiterowe modyfikują metabolizm dopaminy i takie systemy jak: serotonergiczny, noradrenergiczny, gabaergiczny, opioidowy, mają również wpływ na zachowania ryzykowne. Defekty w różnych kombinacjach tych genów odpowiadają za nieprawidłowości systemu nagrody i dążenie do zachowań ryzykownych, które narażają na traumę. Najważniejszym genem kandydującym jest gen receptora dopaminy D2. Gen ten jest powiązany z uzależnieniem od narkotyków, od nikotyny oraz z kilkoma cechami osobowości [31]. Wyniki badań genów kandydujących dotyczących systemu dopaminergicznego są niejednoznaczne. Znajdowano pozytywną asocjację między allelem DRD2A1 a skłonnością do PTSD, czego nie potwierdziły badania Comingsa i wsp. oraz Gelerntera i wsp. [32, 33]. Inne badanie znalazło asocjację między tym allelem a podtypem PTSD, w połączeniu ze szkodliwym piciem [34]. W ujawnieniu się objawów PTSD odgrywa rolę polimorfizm genu transportera dopaminy SLC6A33' [35]. W mechanizmie PTSD uczestniczy dysfunkcja serotonergiczna. Dlatego badania określające geny biorące udział w dziedziczeniu PTSD, to geny odpowiadające za funkcje układu serotoninowego. Badania nad polimorfizmem genu transportera serotoniny (SERTPR) wykazały, że u pacjentów z PTSD istotnie częściej występował genotyp s/s. Te dane sugerują, że genotyp s/s SERTPR jest jednym z genetycznych czynników podatności na PTSD [36].

WSPÓLCHOROBOWOŚĆ Z ZABURZENIAMI PSYCHICZNYMI

W predyspozycji do ujawnienia się PTSD odgrywa rolę skłonność do innych zaburzeń psychicznych. PTSD jest szeroko rozpowszechnione wśród przewlekle chorych pacjentów psychiatrycznych [6]. Pacjenci cierpiący z powodu PTSD kilkakrotnie częściej mieli w przeszłości lub jednocześnie z PTSD inne zaburzenie psychiczne (80%) niż osoby bez PTSD (30%) [1]. W ciągu życia wśród kobiet z PTSD odnotowano u 79% inne zaburzenie psychiczne, a wśród mężczyzn z PTSD aż u 88% [15]. Młodzieńcze zaburzenia zachowania są dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka PTSD. W grupie 3315 par bliźniąt płci męskiej biorących udział w wojnie w Wietnamie wykazano, że istnieje pozytywna korelacja między liczbą objawów zaburzeń zachowania a ryzykiem ekspozycji na traumatyczne wydarzenia i zachorowania na PTSD. To podwyższone ryzyko w części jest rezultatem pozytywnej korelacji między zaburzeniami zachowania a stylem życia i jest czynnikiem wywołanym częściowo przez czynniki genetyczne i rodzinne. Weterani, którzy w przeszłości mieli objawy zaburzeń zachowania narażeni byli zarówno na wydarzenia traumatyczne, jak i PTSD [37]. PTSD często występuje z depresją. Współchorobowość ta wiąże się ze zwiększeniem liczby ciężkich objawów PTSD oraz z większym inwalidztwem, w porównaniu do przypadków samego PTSD. Nasilenie objawów jest od 3 do 5 razy większe u pacjentów cierpiących z powodu PTSD oraz depresji, niż samego PTSD. Współchorobowość ta 5-krotnie obniża funkcjonowanie pacjenta, istotnie częściej naraża na próby samobójcze, wcześniejszą i większą liczbę hospitalizacji, w porównaniu do pacjentów z samą depresją. Pacjenci z obydwojma zaburzeniami różnią się klinicznie i biologicznie od pacjentów z samą depresją lub PTSD. U osób cierpiących na obie choroby stwierdza się mniejszą gęstość alfa 2-adrenoreceptorów, wyższy poziom tyrozyny [38]. Od pacjentów z samą depresją różnią się brakiem modyfikacji szybkiego ruchu gałek ocznych w architekturze snu, niższym poziomem kortyzolu w próbie z fenfluraminą, wyższym poziomem kwasu homowanilinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym [38]. Możliwe, że współistniejące zaburzenia – PTSD i depresja, które można nazwać *post-traumatic mood disorder*, mają odrębne, właściwe dla siebie podłoże psychobiologiczne, a w związku z tym czynniki genetyczne [38]. Wspólną skłonność genetyczną do zespołu stresu pourazowego i depresji zanotowano u par bliźniąt monozygotycznych. U bliźniaka, którego brat cierpi na PTSD istotnie częściej obserwuje się zaburzenia nastroju, niż w parze, która przeszła te same doświadczenia, ale bez następującego PTSD lub w parze bliźniąt dwuzgotycznych, gdy jeden ma PTSD, u drugiego nie obserwuje się istotnie częściej depresji. W badaniach bliźniąt monozygotycznych zanotowano, że narażenie na wydarzenia stresowe, np. wojenne, powoduje częstsze narażenie nie tylko na PTSD, ale i na zaburzenia lękowe i nastroju. Częścią zespołu powojennego może być duża depresja, zaburzenie lękowe uogólnione (GAD), zaburzenia paniczne. W korelacji między PTSD i dużą depresją lub dystymią odgrywa rolę wspólna rodzinna podatność, która jest warunkowana genetycznie [39]. Większe powiązanie z depre-

sją wykazano u pacjentów z wtórnymi do PTSD objawami psychotycznymi. W rodzinach tych osób było wysokie ryzyko depresji a nie psychozy [40]. Współchorobowość zmienia obraz PTSD; wspólnie z depresją naraża na większe niebezpieczeństwo zamachów samobójczych, zwłaszcza u kobiet [41]. Rodzinne badania ofiar gwałtu wykazały, że wystąpienie PTSD po gwałcie związane było z rodzinną predyspozycją do depresji. PTSD może być rozpatrywane jako forma depresji, która została zmodyfikowana przez ekstremalny stres, na jaki narażona była ofiara gwałtu [42]. Badania bliźniąt sugerują powiązanie między rodzinną psychopatologią i zespołem stresu pourazowego, pośredniczoną poprzez wzrost ryzyka na ekspozycję na traumę i poprzez obecność wcześniejszej psychopatologii u osób z PTSD. Sprzyjające wystąpieniu PTSD są poprzedzające zaburzenia, jak: zaburzenia zachowania, paniczne, GAD, duża depresja. Natomiast obecność zaburzeń nastroju zmniejsza ryzyko narażenia na traumatyczne wydarzenie życiowe. Wzrost ryzyka narażenia na traumę w badaniach bliźniąt wzrastał u osób, które wcześniej miały zaburzenia zachowania, sięgały po substancje psychoaktywne, u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń nastroju. Ryzyko rozwinięcia się PTSD po ekspozycji na traumę wzrasta z młodszym wiekiem pierwszej ekspozycji, narażeniem na liczne przeżycia, obecnością depresji u rodziców, niższym poziomem wykształcenia. Większość z czynników usposabiających do narażenia na traumę oraz ujawnienie się PTSD jest uwarunkowana przynajmniej w części genetycznie [43]. Podobne wyniki innych badań dużej grupy bliźniąt wskazywały na powiązanie między PTSD, GAD i zaburzeniami panicznymi, z których każde zaburzenie ma odrębne oraz wspólne dla wszystkich komponenty genetyczne i środowiskowe warunkujące te jednostki [44]. W porównaniu do pacjentów z agorafobią, osoby z PTSD miały istotnie rzadziej zaburzenia lękowe w rodzinie oraz rzadziej sami mieli zachorowania na inne zaburzenia psychiczne, przed ujawnieniem się PTSD [45]. W grupie bliźniąt, weteranów wojny w Wietnamie, prześledzono zależności między narażeniem na uraz psychiczny a ujawnieniem się objawów PTSD oraz uzależnieniem od alkoholu. Wyniki badań wskazały na uwarunkowanie genetyczne zależności między narażeniem na traumę a uzależnieniem od alkoholu z jednej strony oraz objawami PTSD a uzależnieniem od alkoholu z drugiej strony [46]. Wśród ponad trzech tysięcy bliźniąt monozygotycznych i dwuzgotycznych, uczestników wojny w Wietnamie, badano udział czynników genetycznych i środowiskowych w zachorowaniu w ciągu życia na PTSD, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków. Wyniki sugerują, że w etiologii tych zaburzeń mają udział oba czynniki. Genetyczne czynniki mają wpływ na wspólną skłonność do trzech zaburzeń razem oraz osobno dla każdej z tych chorób [47]. Stwierdzono większe narażenie na ujawnienie objawów PTSD pod wpływem traumy, u tej części bliźniąt służących w wojsku podczas wojny w Wietnamie, którzy byli uzależnieni od nikotyny. Także osoby te częściej były narażone na traumatyczne doświadczenia, w porównaniu do bliźniąt niepalących. Większe narażenie na traumatyczne wydarzenia i jeszcze większe na PTSD u osób palących papierosy, wskazują na wpływ czynników genetycznych i środowiskowych [48].

WSPÓŁCHOROBOWOŚĆ Z ZABURZENIAMI SOMATYCZNYMI

Badania epidemiologiczne wskazują na powiązanie między wzrostem narażenia na ekspozycję na traumę, które jest również determinowane genetycznie, a początkiem niektórych chorób somatycznych i skróceniem życia. Najczęściej związane z narażeniem na traumę psychiczną są choroby układu krążenia, a także: cukrzyca, fibromialgia, zespół przewlekłego zmęczenia, choroby przewodu pokarmowego, m.in. zespół jelita nadwrażliwego, choroby układu kostno-mięśniowego [49, 50]. Biologiczną drogą, przez którą stresor indukuje chorobę, są zmiany w osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej oraz osi sympato-adreno-rdzeniowej. Stwierdzane zmiany immunologiczne wywołane stresem zwiększają ryzyko chorób autoimmunologicznych (jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, cukrzyca insulinozależna, choroby tarczycy) [51, 52]. Weterani wojny wietnamskiej z PTSD mieli zwiększoną ilość komórek T, nadmierną odpowiedź na testy skórne, wyższy poziom immunoglobuliny M, niższy poziom dehydroepiandrosteronu [51]. Badania na zwierzętach wykazały długotrwałą nadwrażliwość układu naczyniowego po stresujących wydarzeniach [49]. Nadwrażliwość ta zależna jest od cech osobowościowych, stylu radzenia sobie, które to czynniki są m.in. uwarunkowane genetycznie. W modelu zwierzęcym geny mające wpływ na wyuczoną bezradność są potencjalnymi kandydatami genów odpowiadających za ujawnienie się objawów PTSD. W modelu tym zwierzęta z predyspozycją genetyczną reagują na stres obniżoną odpowiedzią osi HPA i wyuczoną bezradnością. Odpowiednikiem u ludzi takiej predyspozycji genetycznej do zmienionej reaktywności osi HPA pod wpływem stresu, jest ujawnienie się objawów PTSD [53]. W badaniach bliźniąt nad powiązaniem genetycznym między PTSD a zespołem przewlekłego bólu większa korelacja była między bliźniętami dwuzygotycznymi niż monozygotycznymi. Wyniki wskazywały na wpływ różnych czynników w przypadku obu zaburzeń [54].

PODSUMOWANIE

W etiologii zespołu stresu pourazowego odgrywają rolę czynniki genetyczne obok środowiskowych. Skłonność do ujawnienia się PTSD jest dziedziczona poligenowo. Czynniki genetyczne mają również wpływ na ekspozycję na traumatyczne wydarzenia. Stres zmienia ekspresję genów [14, 18, 55]. Obserwuje się wspólne geny do niektórych zaburzeń psychicznych oraz PTSD. Badania nad udziałem genów w etiologii PTSD są trudne. Dotychczas niewiele badań dotyczących PTSD poświęcono konkretnym genom kandydującym. Podkreśla się niebezpieczeństwo błędów metodologicznych w większości badań nad PTSD, które ograniczały się do wyselekcjonowanych grup pacjentów. Poszerzenie prób do większej reprezentacji społecznej pozwoli na dokładniejsze prześledzenie czynników ryzyka PTSD [56]. Dotychczasowe wyniki prac dotyczących genetycznego podłoża zespołu stresu pourazowego wskazują na potrzebę dalszych badań w tym kierunku.

PIŚMIENNICTWO

1. Hezler JE, Robins LN, McEvoy L. Posttraumatic stress disorder in the general population: findings of the Epidemiological Catchment Area survey. *N Engl J Med* 1987; 317: 1630–4.
2. Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS, i wsp. Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 948–91.
3. Yehuda R, Schneider J, Giller EL, Siever LJ, Binder-Brynes K. Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adults offspring. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 841–3.
4. Yehuda R. Biological factors associated with susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 1999; 44 (1): 34–9.
5. Bracha HS. Human brain evolution and the “Neuroevolutionary Time-depth Principle”: Implications for the reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone-related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30 (5): 827–53.
6. McFarlane AC. Traumatic stress in the 21st century. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (6): 896–902.
7. Kessler RC. Posttraumatic stress disorder: The burden to the individual and society. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 5): 4–12.
8. Van Loey NE, Maas CJ, Faber AW, Taal LA. Predictors of chronic posttraumatic stress symptoms following burn injury: results of a longitudinal study. *J Trauma Stress* 2003; 16: 361–9.
9. Holbrook TL, Hoyt DB, Stein MB, Sieber WJ. Gender differences in long-term posttraumatic stress disorder outcomes after major trauma: women are at higher risk of adverse outcomes than men. *J Trauma* 2002; 53: 882–8.
10. Stein MB, Walker JR, Forde DR. Gender differences in susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 2000; 38: 619–28.
11. DeLisi LE, Maurizio A, Yost M, Papparozi CF, Fulchino C, Katz CL, i wsp. A survey of New Yorkers after the Sept. 1, 2001, terrorist attacks. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 780–3.
12. Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (10): 1675–81.
13. Kang H, Dalager N, Mahan C, Ishii E. The role of sexual assault on the risk of PTSD among Gulf War veterans. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 191–5.
14. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res* 2006; 40 (1): 1–21.
15. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, i wsp. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1048–60.
16. North CS, Nixon SJ, Shariat S, i wsp. Psychiatric disorders among survivors of the Oklahoma City bombing. *JAMA* 1999; 282: 755–62.
17. Gross C, Hen R. Genetic and environmental factors interact to influence anxiety. *Neurotox Res* 2004; 6 (6): 493–501.
18. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 641–8.
19. Neumaier JF, Edwards E, Plotsky PM. 5-HT(1B) mRNA regulation in two animal models of altered stress reactivity. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 902–8.
20. Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan S, Jerabek P. Mood challenge in remitted unipolar depression unmasks disease-specific cerebral blood flow abnormalities. *Am Psychiatry* 2002; 159: 1830–40.

21. Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan S, Jerabek P. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am Psychiatry* 2002; 159: 1830–40.
22. Kruger S, Seminowicz D, Goldapple K, i wsp. State and trait influences on mood regulation in bipolar disorder: blood flow differences with an acute mood challenge. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1274–83.
23. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, McGinnis S. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 830–43.
24. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, i wsp. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 830–43.
25. Koenen KC. Nature-nurture interplay: genetically informative designs contribute to understanding. The effects of trauma and interpersonal violence. *J Interpers Violence* 2005; 20 (4): 507–12.
26. Kaufman J, Charney D. Effects of early stress on brain structure and function: implications for understanding the relationship between child maltreatment and depression. *Dev Psychopathol* 2001; 13 (3): 451–71.
27. Cloninger CR, Adolfsson R, Svrakic NM. Mapping genes for human personality. *Nature Genet* 1996; 12: 3–4.
28. Cloninger CR. A psychobiological model of personality and psychopathology. *J Psychosom Med* 1997; 37 (2): 91–102.
29. Benjamin J, Ebsstein RP, Belmaker RH. Personality genetics. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1997; 34 (4): 270–80.
30. Jang KL, Stein MB, Taylor S, Asmundson GJ, Livesley WJ. Exposure to traumatic events and experiences: aetiological relationships with personality function. *Psychiatry Res* 2003; 120 (1): 61–9.
31. Comings DE, Bloom K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325–41.
32. Comings DE, Muhleman D, Gysin R. Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder. A study and replication. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 368–72.
33. Gelernter J, Southwick S, Goodson S, Morgan A, Nagy L, Charney DS. No association between D2 dopamine receptor (DRD2) “A” system alleles, or DRD2 haplotypes, and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 620–5.
34. Young RM, Lawford BR, Noble EP, Kann B, Wilkie A, Ritchie T, Arnold L, Shadforth S. Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: Association with D2 dopamine receptor A1 allele. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 451–6.
35. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Goldser T, Halfon Y, Dobroborsky T, Shalev AY. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 903–7.
36. Lee HJ, Lee MS, Kang RH, Kim H, Kim SD, Kee BS, Kim YH, Kim YK, Kim JB, Yeon BK, Oh KS, Oh BH, Yoon JS, Lee C, Jung HY, Chee IS, Paik IH. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21 (3): 135–9.
37. Koenen KC, Fu QJ, Lyons MJ, Toomey R, Goldberg J, Eisen SA, True W, Tsuang M. Juvenile conduct disorder as a risk factor for trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2005; 18 (1): 23–32.
38. Sher L. The concept of post-traumatic mood disorder. *Med Hypotheses* 2005; 65 (2): 205–10.
39. Koenen KC, Lyons MJ, Goldberg J, Simpson J, Williams WM, Toomey R, Eisen SA, True WR, Cloitre M, Wolfe J, Tsuang MT. A high risk twin study of combat-related PTSD comorbidity. *Twin Res* 2003; 6 (3): 218–26.
40. Sautter FJ, Cornwell Johnson JJ, Wiley J, Faraone SV. Family history study of posttraumatic stress disorder with secondary psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (10): 1775–7.
41. Oquendo MA, Friend JM, Halberstam B, i wsp. Association of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression with greater risk for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 580–2.
42. Davidson JR, Tupler LA, Wilson WH, Connor KM. A family study of chronic post-traumatic stress disorder following rape trauma. *J Psychiatr Res* 1998; 32 (5): 301–9.
43. Koenen KC, Harley R, Lyons MJ, Wolfe J, Simpson JC, Goldberg J, Eisen SA, Tsuang M. A twin registry study of familial and individual risk factors for trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190 (4): 209–18.
44. Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Xian H, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M, True WR. A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and posttraumatic stress disorder in men. *Psychiatry Res* 2001; 103 (2–3): 133–45.
45. McKenzie N, Marks I, Liness S. Family and past history of mental illness as predisposing factors in post-traumatic stress disorder. *Psychother Psychosom* 2001; 70 (3): 163–5.
46. McLeod DS, Koenen KC, Meyer JM, Lyons MJ, Eisen S, True W, Goldberg J. Genetic and environmental influences on the relationship among combat exposure, posttraumatic stress disorder, symptoms and alcohol use. *J Trauma Stress* 2001; 14 (2): 259–75.
47. Xian H, Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M, True WR. Genetic and environmental influences on posttraumatic stress disorder, alcohol and drug dependence in twin pairs. *Drug Alcohol Depend* 2000; 61 (1): 95–102.
48. Koenen KC, Hitsman B, Lyons MJ, Niaura R, McCaffery J, Goldberg J, Eisen SA, True W, Tsuang M. A twin registry study of the relationship between posttraumatic stress disorder and nicotine dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (11): 1258–65.
49. Geerse GJ, van Gorp LC, Wiegant VM, Stam R. Individual reactivity to the open-field predicts the expression of cardiovascular and behavioural sensitisation to novel stress. *Behav Brain Res* 2006; 175 (1): 9–17.
50. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (1): 1–35.
51. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 141–53.
52. Vanitallie TB. Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism* 2002; 51 (supl 1): 40–5.
53. King JA, Abend S, Edwards E. Genetic predisposition and the development of posttraumatic stress disorder in an animal model. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 231–7.
54. Arguelles LM, Afari N, Buchwald DS, Clauw DJ, Furner S, Goldberg J. A twin study of posttraumatic stress disorder symptoms and chronic widespread pain. *Pain* 2006; 124 (1–2): 150–7.
55. Abourelus L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotrophin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999; 160: 1–12.
56. Galea S, Acierno R, Ruggiero K, Resnick H, Tracy M, Kilpatrick D. Social context and the psychobiology of posttraumatic stress. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 231–41.