

Rola stresujących wydarzeń życiowych w patogenezie depresji

The role of stressful live events in the pathogenesis of depression

Aleksandra Rajewska-Rager, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 3–4: 147–152

Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Rajewska-Rager
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 849 15 31, faks +48 61 848 03 92
e-mail: aleksandra.rajewska@interia.pl

Streszczenie

Rola czynników psychospołecznych uznawana jest od wielu lat za jedną z kluczowych w złożonej etiopatogenezie depresji. Celem niniejszego artykułu jest przegląd najważniejszych informacji dotyczących konsekwencji wpływu stresu oraz współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych na wystąpienie objawów depresyjnych. W artykule opisano rolę zarówno stresujących wydarzeń życiowych, jak i tzw. wczesnych stresujących wydarzeń życiowych, takich jak wykorzystywanie seksualne, nadużywanie fizyczne, psychiczne czy zaniedbania wychowawcze w dzieciństwie. Podkreśla się, że takie nieprawidłowe wychowywanie wiązać się może z wystąpieniem epizodu depresji w życiu dorosłym. W dalszej części artykułu opisano rolę osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) ze względu na jej ścisły związek z mechanizmami stresu. Wskazuje się, że to właśnie zmiany w osi PPN stanowią mechanizm pośredniczący pomiędzy stresującymi wydarzeniami życiowymi, zwiększoną podatnością na stres a zmianami biologicznymi obserwowanymi w depresji. Podkreśla się również, że psychospołeczne czynniki ryzyka wydają się predysponować do choroby jedynie w połączeniu z dziedziczną predyspozycją genetyczną do depresji, dlatego autorzy artykułu szczególną uwagę zwrócili na rolę czynników genetycznych w odpowiedzi na stres wczesnodziecięcy oraz czynniki życiowe występujące w dorosłym życiu. Przedstawiony przegląd piśmiennictwa potwierdza istotną rolę interakcji polimorfizmów genów *5-HTT*, *COMT*, *MAOA*, *CRHR1* i czynników środowiskowych w występowaniu objawów depresyjnych, jednocześnie wskazując na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań uwzględniających interakcje tych genów z czynnikami stresującymi.

Słowa kluczowe: depresja, stres, wydarzenia życiowe, oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, predyspozycja genetyczna

Abstract

It is well established that the role of psychosocial factors is one of the most crucial compounds in the complex etiopathogenesis of depression. The aim of this article is to review data concerning the influence of stress and environmental and genetic factors on the appearance of depressive symptoms. This article describes the role of both: stressful life events and early stressful life events such as sexual abuse, physical and psychological abuse, or education neglect in childhood. Later in the paper, the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is described on account of its close relationship with mechanisms of stress. Emerging evidence suggests that changes in the PPN axis constitute a mechanism mediating between stressful life events and increased vulnerability to stress and biological changes observed in depression. The authors also underline that psychosocial factors seem to predispose to illness only in combination with the inherited genetic predisposition to depression; therefore the authors of this article paid special attention to the role of genetic factors in response to early childhood stress and life factors appearing in adult life. The described review confirms the essential role of interaction of polymorphisms of *5-HTT*, *COMT*, *MAOA*, *CRHR1* genes and environmental factors in development of depressive symptoms, and this indicates the need for further studies taking into consideration interactions of these genes with stressing factors.

Key words: depression, stress, life events, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, genetic predisposition

Wstęp

Rola czynników psychospołecznych uznawana jest od wielu lat za jedną z kluczowych w złożonej etiopatogenezie depresji. Reakcje stresowe mogą być czynnikiem spustowym, ujawniającym predyspozycję do depresji. Zgodnie z modelem „predyspozycja-stres” wystąpienie objawów depresyjnych jest konsekwencją wpływu stresu oraz współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych (Landowski 2002). Wiele badań potwierdziło wpływ niekorzystnych wydarzeń życiowych na wystąpienie epizodu depresyjnego (Post 1992a, Kendler i wsp. 2000), chociaż istnieją również prace kwestionujące ich istotne znaczenie (Brown i wsp. 1994). Niejednoznaczność wyników wydaje się związana zarówno z różną metodologią wykorzystywaną do oceny liczby i nasilenia wydarzeń życiowych, jak i z różnorodnym doбором grupy badawczej. Nadal nie jest wyjaśnione, w jaki sposób stresujące wydarzenia życiowe (ang. *stressful Life Events* – sLE) poprzez wyzwianie objawów psychopatologicznych bezpośrednio inicjują depresję (Paykel 2001).

Stresujące wydarzenia życiowe

Definicja stresujących wydarzeń życiowych obejmuje wydarzenia o charakterze utraty lub przeciążenia, które w połączeniu ze specyficznymi cechami osobowości człowieka mogą wyzwalać objawy depresyjne bądź mieć znaczący wpływ na obraz kliniczny choroby. Szczególne znaczenie mają takie wydarzenia, jak: śmierć bliskiej osoby, konflikty małżeńskie, rodzinne, zawody emocjonalne, zmiany statusu finansowego, konflikty interpersonalne, kłopoty z dziećmi czy przewlekłe choroby (Strzyżewski i Nowakowska 1983). Ocena stresujących wydarzeń życiowych jest złożona, a problemy w interpretacji wynikają przede wszystkim z ich subiektywności, co w konsekwencji utrudnia stworzenie standaryzowanego narzędzia ich pomiaru. Najbardziej rozpowszechnionymi skalami umożliwiającymi ilościowy i/lub jakościowy pomiar niekorzystnych wydarzeń życiowych są: skala Browna i Harrisa (1978) (*Life Events and Difficulties Schedule*, LEADS), *List of Threatening Experiences*, LTE (Brugha i wsp. 1985) czy też skala stworzona przez Paykela (*Recent Life Events Interview*, RLIF) (Paykel i wsp. 1997).

Ponieważ wykazano, że jedynie u pewnego odsetka osób narażonych na stresujące wydarzenia życiowe w konsekwencji rozwijają się objawy depresyjne, powstało przypuszczenie, że istnieją osoby bardziej podatne na czynniki stre-

sowe, u których łatwiej dochodzi do wystąpienia choroby. Takimi czynnikami mogącymi zwiększać wrażliwość na stresujące wydarzenia życiowe są: neurotyzm (Bolger i Schelling 1991, Morel i wsp. 2001), niekorzystne wydarzenia w wieku dziecięcym (Hammen i wsp. 2000) oraz genetyczna podatność do zachorowania na depresję i zaburzenia lękowe. Zgodnie z założeniami hipotezy „rozniecania” (ang. *kindling*) zmodyfikowanej w 1992 r. przez Posta, dla wyjaśnienia patomechanizmu chorób afektywnych, zależność pomiędzy wystąpieniem niekorzystnych wydarzeń życiowych a epizodem depresji powinna maleć wraz z każdym kolejnym nawrotem choroby (Post i wsp. 1992b). Potwierdzają to wyniki badań wskazujące na częstsze występowanie niekorzystnych wydarzeń życiowych u osób z pierwszym epizodem depresji, w porównaniu z kolejnym epizodem depresji nawracającej (Ezquiaga i wsp. 1987, Cassano i wsp. 1989). Interesującym przedmiotem badań jest też określenie związku pomiędzy występowaniem „poważnych” stresujących wydarzeń życiowych a określonym podtypem depresji. Od wielu lat depresję o podtypie melancholicznym łączono z procesami endogennymi wyzwalającymi objawy neurovegetatywne, natomiast depresję niemelancholiczną z czynnikami psychospołecznymi, a zwłaszcza z wystąpieniem stresujących wydarzeń życiowych. Część badaczy uważa nawet, że ich obecność predysponuje bardziej do wystąpienia epizodu depresji o typie niemelancholicznym (Brown i wsp. 1994; Frank i wsp. 1994). Wyniki innych badań jednak nie potwierdzają tych obserwacji (Mitchell i wsp. 2003). W przeprowadzonym niedawno przez Harkness i Monroe'a (2006) badaniu oceniano wpływ bardzo poważnych i poważnych wydarzeń życiowych u 245 kobiet w ciągu 3 mies. poprzedzających wystąpienie depresji. Jedynie u kobiet o niemelancholicznym podtypie depresji wykazano korelację pomiędzy wystąpieniem poważnego wydarzenia życiowego a ciężkością depresji. Wystąpienie łagodnych wydarzeń życiowych w powiązaniu z ciężkością depresji obserwowano natomiast tylko u pacjentek z podtypem melancholicznym. Badania przeprowadzone na grupie młodych pacjentów wskazują zwiększone występowanie sLE u tych osób, u których wystąpił pierwszy w życiu epizod depresji niemelancholicznej o umiarkowanym nasileniu (Williamson i wsp. 1995). Badania dotyczące związku stresu z określonym podtypem depresji wymagają nadal weryfikacji ze względu na sprzeczne wyniki uzyskane w innych pracach.

Innym czynnikiem, który wydaje się odgrywać istotną rolę w korelacji depresji ze sLE, jest płeć. Brown i Harris (1987) badali dwie grupy kobiet z objawami depresyjnymi: jedną leczyli lekarze rodzinni, a drugą stanowiły pacjentki leczone przez psychiatrów. W obydwu grupach pacjentek wykazano związek pomiędzy wydarzeniami życiowymi lub przewlekłym stresem a depresją, ponadto stwierdzono, że tylko niektóre wydarzenia życiowe powodowały wystąpienie depresji. Na podstawie swoich badań badacze ci określili czynniki życiowe mogące zwiększać ryzyko pojawienia się depresji, takie jak: brak poczucia bezpieczeństwa w związku, bezrobocie, obecność w domu trojga lub więcej dzieci poniżej 14. roku życia oraz utrata matki przed 11. rokiem życia. Wydaje się również, że rezultatem powyższych czynników życiowych może być – występująca zwłaszcza u kobiet – niska samoocena, mogąca istotnie zwiększać podatność do zachorowania na depresję. Niedawno przeprowadzone badania również wykazały istotne różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami w liczbie i nasileniu wydarzeń życiowych oraz ich roli w powstawaniu objawów depresji. U kobiet stwierdzono, że to przede wszystkim czynniki socjodemograficzne, takie jak: stan cywilny, posiadanie dzieci, edukacja, relacje interpersonalne, wiążą się z nasileniem depresji (Kendler i wsp. 2002). U mężczyzn natomiast ciężkość depresji była niezależna zarówno od czynników socjodemograficznych, jak i od stresujących czynników życiowych (Barnow i wsp. 2002). Na podstawie przeglądu publikacji z lat 1980–2001 dotyczących powiązania stresu i depresji zaobserwowano również, że po wystąpieniu nagłych i nasilonych stresujących czynników życiowych okres wystąpienia ryzyka depresji trwa ok. miesiąca, natomiast przewlekle występujące czynniki stresujące (≥ 6 mies.) mają znacznie dłuższy okres wystąpienia ryzyka epizodu depresji, jak i powodują dłuższe epizody depresji, przyczyniając się do większego ryzyka nawrotów (Tennant 2002).

Wczesnodziecięce stresujące wydarzenia życiowe

Istnieje zgodność co do tego, że istotną rolę w patogenezie depresji odgrywają tzw. wczesne stresujące wydarzenia życiowe, takie jak wykorzystywanie seksualne, nadużywanie fizyczne, psychiczne czy zaniedbania wychowawcze w dzieciństwie. Podkreśla się, że takie nieprawidłowe wychowywanie wiązać się może z wystąpieniem epizodu depresji w życiu dorosłym,

niezależnie od tego, czy opiekunami byli rodzice biologiczni czy inni, np. rodzice adopcyjni (Pine i wsp. 2002). Wise i wsp. (2001) badali wpływ danego traumatyzującego wydarzenia w dzieciństwie na ryzyko wystąpienia depresji w życiu dorosłym przy użyciu kwestionariusza oceniającego traumę fizyczną i/lub seksualną. Grupę badawczą stanowiło 236 kobiet z depresją oraz 496 kobiet z grupy kontrolnej, u których nie wystąpiła depresja. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia depresji było 2,5 razy większe w przypadku wystąpienia w dzieciństwie jakiegokolwiek wydarzenia traumatyzującego; 2,4 razy większe w przypadku nadużycia fizycznego, natomiast 3,3 razy wzrastało w przypadku nadużycia fizycznego i seksualnego. Z kolei badania Harknessa i Monroe'a (2002) potwierdziły, że osoby z podtypem melancholicznej depresji miały w wywiadzie psychiczne i fizyczne urazy wczesnodziecięce (Harkness i Monroe 2002). Uważa się, że poważne stresujące wydarzenia życiowe, które wystąpiły w dzieciństwie, mogą powodować zwiększoną odpowiedź neuroendokrynną na stres w przyszłości (Heim i wsp. 2002).

Warto jednak zauważyć, że występowanie wczesnodziecięcych wydarzeń stresowych ma wpływ nie tylko na występowanie w przyszłości zaburzeń depresyjnych, ale może odgrywać rolę również w innych zaburzeniach psychicznych, takich jak: zaburzenia lękowe, schizofrenia, osobowość antyspołeczna czy też uzależnienia. Badania Agid i wsp. (1999) wykazały, że narażenie na traumatyczne wydarzenia lub silny stres w dzieciństwie w postaci wczesnej utraty rodziców lub separacji od nich zwiększa ryzyko zachorowania zarówno na depresję, jak i schizofrenię o 3,8 razy. W badaniu tym stwierdzono największe znaczenie utraty rodziców do 9. roku życia. Ryzyko wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej było większe o 2,6 razy. Istnieją prace wykazujące również, że występujące w dzieciństwie niewyjaśnione objawy somatyczne, takie jak ból brzucha, również mogą się wiązać ze zwiększonym odsetkiem zachorowania na depresję w późniejszym wieku. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniony, jednakże wiązać się to może z obecnością już w dzieciństwie niespecyficznych objawów depresji, które pełnoobjawowo ujawniają się dopiero później w dorosłym życiu (Hotopf i wsp. 1998). Zwraca się również uwagę na fakt, że w przypadku obecności w dzieciństwie traumatyzujących wydarzeń, w terapii depresji występującej w wieku dorosłym, psychoterapia jest bardziej skuteczna niż farmakote-

rapia, natomiast podkreśla się, że połączenie obu metod jest nieznacznie bardziej skuteczne od samej psychoterapii (Nemeroff i wsp. 2003).

Rola osi podwzgórze-przysadka-nadnercza

Szczególnym przedmiotem badań neuroendokrynologicznych w depresji jest oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN), ze względu na jej ścisły związek z mechanizmami stresu. Wśród elementów osi PPN istotną rolę w mechanizmach reakcji stresowej odgrywa kortykoliberyna (CRF) oraz kortyzol. Wydaje się, że to właśnie zmiany w osi PPN stanowią mechanizm pośredniczący pomiędzy stresującymi wydarzeniami życiowymi, zwiększoną podatnością na stres a zmianami biologicznymi obserwowanymi w depresji (Landowski 2002). Jednakże badanie osi PPN jest utrudnione ze względu na fakt, że kortyzol jest hormonem wydzielanym pulsacyjnie z silnym rytmem dobowym, a ponadto uwalniany jest w większych ilościach w sytuacjach stresowych, jaką może być np. pobieranie krwi. Dlatego do oceny endokrynologicznej wprowadzono dokładniejsze metody oceny osi PPN w depresji, np. szeroko stosowany test hamowania deksametazonem (DST). Deksametazon to syntetyczny glukokortykoid, który w stanie fizjologicznym poprzez działanie na receptory glukokortykoidowe hamuje podwzgórzowy hormon uwalniający kortykotropinę (CRH) oraz hamuje uwalnianie kortykotropiny (ACTH) przez przysadkę, zmniejszając w ten sposób stężenie kortyzolu w osoczu (Gibbons 1969). Wykazano, że u większości osób chorujących na depresję takie zmniejszenie stężenia kortyzolu nie następuje. Brak hamowania wydzielania kortyzolu manifestujące się zwiększeniem stężenia tego hormonu ponad określony poziom po podaniu deksametazonu uważane jest za pozytywny wynik testu DST (Landowski 2002). Średnio szacuje się, że dotyczy to ok. 60–70% pacjentów z depresją melancholiczną i 30–40% pacjentów z innym typem depresji. Jednakże warto pamiętać, że test ten jest niespecyficzny, a brak supresji kortyzolu może wiązać się również z podeszłym wiekiem, dużą utratą wagi ciała, wpływem innych leków (np. leków przeciwdrgawkowych) czy występować w innych chorobach, takich jak np. schizofrenia (20%) (Lanfield i wsp. 1981).

Istnieją również dowody, że zwiększona aktywność kortykoliberyny odgrywa rolę w powstawaniu objawów depresji poprzez obniżenie nastroju oraz zmniejszenie aktywności i łaknie-

nia (Gold i wsp. 1998). Zwiększone stężenia CRH obserwowano w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z depresją, którzy popełnili samobójstwo (Checkley 1996). Nadal dyskusyjne jest, czy zwiększone stężenie kortykoliberyny może przyczynić się bezpośrednio do powstania niektórych objawów depresji czy też pełni on jedynie funkcję regulującą (aktywność kortykoliberyny stymulowana przez silne pobudzenie osi PPN jako miara nasilenia stresu) (Nemeroff 1996). Innym przykładem roli osi PPN w patogenezie depresji jest silne działanie hamujące kortyzolu w obrębie OUN, co może potwierdzać związek pomiędzy osłabieniem przekazywania serotoniny a obniżeniem nastroju.

Wykazano, że zmiany osi PPN w depresji mogą być również czynnikami prognostycznymi jej przebiegu. Brak supresji w teście DST jest związany z gorszą reakcją na *placebo* i z gorszymi wynikami leczenia terapią poznawczą (Thase i wsp. 1996). Ponadto, brak supresji DST może być silnym czynnikiem predykcyjnym pełnienia skutecznych prób samobójczych. Jeśli – pomimo klinicznej odpowiedzi na leczenie – dalej utrzymuje się brak supresji DST, to ryzyko wczesnego nawrotu choroby lub podjęcia próby samobójczej zwiększa się czterokrotnie (Coryell & Sehlesser 2001). Wykazano również, że normalizacja aktywności osi PPN w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego zapowiadała wystąpienie szybkiej poprawy oraz uzyskanie remisji, co w konsekwencji wiązało się z lepszym rokowaniem (Hatzinger i wsp. 2002).

Rola predyspozycji genetycznej

Psychospołeczne czynniki ryzyka wydają się predysponować do choroby jedynie w połączeniu z dziedziczną predyspozycją genetyczną do depresji. Wyniki przeprowadzanych badań wskazują, że indywidualna odpowiedź na stres jest warunkowana podatnością genetyczną. Na znaczenie interakcji czynników genetycznych i środowiskowych wspólnie zwiększających podatność na zachorowanie wydają się wskazywać choćby niedawno opublikowane wyniki badań Caspiego i Kendlera wykazujące, że zwiększona wrażliwość na stres może być związana ze specyficznym polimorfizmem genu transportera serotoniny *5HTTLPR* (Caspi i wsp. 2003; Kendler i wsp. 2005). Wpływ stresujących wydarzeń życiowych na objawy depresyjne u młodych osób był znacząco silniejszy u osób z allelem krótkim „s” (genotypy: SS lub SL) niż u osób z allelem długim „l” (genotyp LL). Badacze wykazali rów-

niez, że osoby z allelem „s”, prezentowały większe nasilenie objawów depresyjnych oraz większe ryzyko popełnienia samobójstwa (Caspi i wsp. 2003; Wurtman 2005). Dodatkowo obserwuje się efekt „uwrażliwienia”, polegający na tym, że każdy następny epizod depresji silniej predysponuje do kolejnego przy wystąpieniu niższych poziomów stresu; efekt ten jest słabszy u osób z większym genetycznym obciążeniem depresją (Tennant 2002).

Kolejnym genem mającym istotne znaczenie w interakcji pomiędzy czynnikami żywymi a pojawianiem się objawów zaburzeń nastroju jest katecholo-O-metylotransferaza (COMT). W niedawnej pracy włoskich badaczy oceniających grupę 686 osób wykazano asocjację polimorfizmu Val158met genu *COMT* z depresją, poprzedzoną wystąpieniem czynników stresujących (Mandelli i wsp. 2007). W swoich badaniach potwierdzili oni również asocjację pomiędzy stresem i depresją a polimorfizmem genu transportera serotoniny (*5HTTLPR*). Zwraca się również uwagę na interakcję polimorfizmów genów: transportera serotoniny (5-HTT), katecholo-O-metylotransferazy (COMT) i monoaminoksydazy A (MAOA) na regulację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w odpowiedzi na ostry psychospołeczny bądź endokrynnny stres. Niedawno przeprowadzone badania Jabbiego i wsp. (2007) wykazały, że wpływ COMT na uwalnianie adrenokortykotropiny (ACTH) zależy od obecności niskiej ekspresji MAOA, podkreślając tym samym rolę tych genów w regulacji osi endokrynej na stres. Cicchetti i wsp. (2007) przeprowadzili badanie oceniające wpływ polimorfizmów MAO-A oraz 5-HTT na wystąpienie objawów depresyjnych o młodzieży z wczesnodziecięcymi urazami (n=207) w porównaniu z grupą kontrolną (n=132). Wykazali oni związek pomiędzy polimorfizmami badanych genów a czynnikami środowiskowymi, wykazując, że bardziej nasilone objawy depresyjne występowały w grupie pacjentów z traumatyzującymi przeżyciami z dzieciństwa przy stwierdzonej jednocześnie niskiej aktywności MAOA. W przypadku stwierdzonej wysokiej MAOA aktywności pacjenci mieli lepiej rozwinięte mechanizmy radzenia sobie ze stresem i tym samym mniej nasilone objawy depresyjne (Cicchetti i wsp. 2007). Zaobserwowano również, że wykorzystywanie seksualne w dzieciństwie oraz występowanie genotypu SS genu 5-HTT było predyktorem wystąpienia bardziej nasilonej depresji z objawami somatycznymi i lękiem.

Ostatnio badacze amerykańscy przeprowadzili również interesujące badanie ukierunkowane

na ocenę wpływu traumatyzujących wydarzeń w dzieciństwie na wystąpienie depresji, uwzględniając rolę polimorfizmu genu receptora dla hormonu uwalniającego kortykotropinę *CRHR1* (ang. *corticotropin-releasing hormone type 1 receptor*) (Bradley i wsp. 2008). W badaniu wzięły udział 422 osoby z niskiej klasy socjoekonomicznej z przeżytymi w dzieciństwie urazami oraz dodatkowo zbadano niezależną grupę 199 osób. Wykazano, że występowanie specyficznego polimorfizmu *CRHR1* wydaje się mieć wpływ ochronny na wystąpienie objawów depresyjnych w życiu dorosłym u osób z traumatyzującymi przeżyciami z dzieciństwa. Powyższe badania podkreślają istotny wkład badań genetyczno-molekularnych w określeniu roli wydarzeń życiowych w patogenezie depresji.

Podsumowanie

Rola czynników psychospołecznych uznawana jest od wielu lat za jedną z kluczowych w złożonej etiopatogenezie depresji. Wyniki badań wskazują jednak, że psychospołeczne czynniki ryzyka wydają się predysponować do choroby jedynie w połączeniu z dziedziczną predyspozycją genetyczną do depresji, a zwłaszcza interakcji polimorfizmów genów *5-HTT*, *COMT*, *MAOA*, *CRHR1* i czynników środowiskowych. Jednocześnie wskazuje się na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań uwzględniających interakcje tych genów z czynnikami stresującymi.

Piśmiennictwo

1. Agid O, Shapira B, Zislin J, et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 163-172.
2. Barnow S, Linden M, Lucht M, Freyberger H. The importance of psychosocial factors, gender, and severity of depression in distinguishing between adjustment and depressive disorders. *J Affect Disord* 2002; 72: 71-78.
3. Belanoff JK, Kalehzan M, Sund B. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1612-1616.
4. Bolger N, Schelling EA. Personality and problems of everyday life: the role of neuroticism in exposure and reactivity to daily stressors. *J Pers* 1991; 59: 355-386.
5. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, et al. Influence of child abuse on adult depression. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 190-200.
6. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression: a puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 54: 525-534.
7. Brown GW, Harris TO. *The social origins of depression*. Tavistock, London 1987.
8. Brugha T, Bebbington P, Tennant C, Hurry J. The list of threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med* 1985; 15: 189-194.

9. Brugha TS, Conroy R. Categories of depression: reported life events in a controlled design. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 641-646.
10. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-389.
11. Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L, et al. Psychopathology, temperament and past course in primary major depressions. *Psychopathology* 1989; 22: 278-288.
12. Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Brit Med Bull* 1996; 52: 597-617.
13. Cicchetti D, Rogosh FA, Sturge-Apple ML. Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: depressive symptomatology among adolescent from low socioeconomic status backgrounds. *Dev Psychopathol* 2007; 19: 1161-1180.
14. Coryell W, Shlesser M. The dexamethasone suppression test in suicide prediction. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 748-753.
15. Ezquiaga E, Gutierrez JLA, Lopez AG. Psychosocial factors and episode number in depression. *J Affect Disord* 1987; 12: 135-138.
16. Frank E, Anderson B, Reynolds CF, et al. Life events and the research diagnostic criteria melancholic subtype. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 519-524.
17. Gibbons JL. Corticosteroid metabolism in depressive illness. *Psych Neurol Neurochir* 1969; 72: 195-199.
18. Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 716-729.
19. Hammen C, Henry R, Daley SE. Depression and sensitization to stressors among young women as a function of childhood adversity. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 782-787.
20. Harkness KL, Monroe SM. Severe melancholic depression is more vulnerable than non-melancholic depression to minor precipitating life events. *J Affect Disord* 2006; 91: 257-263.
21. Hattinger M, Hemmeter UM, Baumann K, et al. The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 287-297.
22. Heim C, Newport D, Wagner D, et al. The role of early experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress Anxiety* 2002; 15: 117-125.
23. Hotopf M, Carr S, Mayou R. Why do children have chronic abdominal pain, and what happens to them they grow up?. *BMJ* 1998; 316: 270-275.
24. Jabbi M, Korf J, Kema IP, et al. Convergent genetic modulation of the endocrine stress response involves polymorphic variations of 5-HTT, COMT and MAOA. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 483-490.
25. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression on women. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1133-1145.
26. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, et al. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 529-535.
27. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evolution of the „kindling” hypothesis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1243-1251.
28. Landowski J. Badania laboratoryjne w psychiatrii. W: *Psychiatria. Tom I. Podstawy Psychiatrii*. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J (red). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 591-602.
29. Landowski J. Biologiczne mechanizmy stresu. W: *Psychiatria. Tom I. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.)*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 177-190.
30. Lanfield P, Baskin RK, Pitler TA. Brain-aging correlates: Retardation by hormonal pharmacological treatments. *Science* 1981; 214: 581.
31. Mc Ewen BS. Stress, definition and concepts of In: *Encyclopedia of Stress*. Fink G (ed.). Academic Press, San Diego 2000; 508-509.
32. Mendelli L, Seretti A, Marino E, et al. Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 437-447.
33. Mitchell PB, Parker GB, Galdstone GL, et al. Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression; the relevance of depressive subtype. *J Affect Disord* 2003; 73: 245-252.
34. Morel J, Oldehinkel AJ, Brilman E. The interplay and etiological continuity of neurocism, difficulties, and life events in the etiology of major and subsyndromal, first and recurrent depressive episodes in later life. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 885-891.
35. Murphy BE. Antiglucocorticoid therapies in major depression a review. *Psychoneur* 1997; 22: S125-S132.
36. Nemeroff CB. The corticotrophin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psych* 1996; 1: 336-342.
37. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14293-14296.
38. Paykel ES. The evolution of life events research in psychiatry. *J Affect Disord* 2001; 62: 141-149.
39. Paykel ES. The interview for recent life events. *Psychol Med* 1997; 27: 301-310.
40. Pine D, Cohen P, Johnson J, Brook J. Adolescent life events as predictors of adult depression. *J Affect Disord* 2002; 68: 49-57.
41. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1992; 149: 191-201.
42. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 999-1010.
43. Sheline YI, Mintun MA. Structural and functional imaging of affective disorders. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT. *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress* Raven Press, New York 2002.
44. Strzyzewski W, Nowakowska C. The role of triggering factors in the pathogenesis of depressive syndromes. *Psychiatr Pol* 1983; 17: 31-37.
45. Tennant C. Life events, stress and depression: a review of recent findings. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 173-182.
46. Thase ME, Dube S, Bowler K. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depression patients. *Am J Psych* 1996; 153: 886-891.
47. Williamson DE, Birmaher B, Anderson BP, et al. Stressful life events in depressed adolescents: the role of dependent events during the depressive episode. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 591-598.
48. Wise L, Zierler S, Krieger N, Harlow B. Adult onset of major depressive disorder in relation to early life violent victimization: a case-control study. *Lancet* 2001; 358: 881-887.
49. Wurtman RJ. Genes, stress and depression. *Metabolism* 2005; 54: 16-9.