

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

トラウマとうつ病との関連について

研究分担者 金吉晴 1)

協力研究者 堀江 美智子 2)、加茂 登志子 3)、清水 悟 3,4)

1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

2) 東京女子医科大学小児科

3) 東京女子医大女性生涯健康センター

4) 東京女子医科大学総合研究所研究部

研究要旨

災害によるトラウマ後のうつ病の有病率は PTSD と並んで高いが、うつ病から見るとトラウマは多くのライフイベントの1つと見なされることが多い。両者の関連は、併存率の高さ、病因としてのストレスのもたらす共通の転帰、診断学的ないし症候論的重複、自殺などの深刻な転帰への相関の一致などによって示されている。また薬物療法への治療反応性に関しても、SSRI が第一選択に挙げられるなど重なるところが大きい。今後は単なる相関ではなく、症状形成、病態生理を踏まえた関係を解明する研究が望まれる。

トラウマ後の PTSD 症状とうつ病症状との関連は、記述症候論、既存の疾患概念だけに依拠して論じるべきではなく、発症に関連するバイオマーカーとしての遺伝子多型、発現に関する知見と、小児期の虐待等のトラウマ体験が成人後にもたらす影響を考慮して論じられるべきである。小児期のトラウマ体験に関連した epigenetic な脆弱性の観点からは、PTSD とうつ病の近縁性は強く示唆される。脆弱性を規定する遺伝子要因の一部は精神療法への良好な治療反応性と関係することも示されており、回復過程における epigenetic な要因の役割の更なる解明が求められる。

PTSD 症状とうつ病症状への治療的取り組みの向上のために、治療回復途上におけるこれらの症状の関連を調べた。PTSD を発症した成人女性に Prolonged Exposure therapy (PE) を実施し、治療経過における PTSD 症状とうつ症状の変化の関係性を検討すること、また intimate partner violence (IPV) 群と not intimate partner violence (NIPV) 群における変化の関係性に相違があるのか検討することを目的に研究を行った。対象は PTSD を発症した女性患者 (DV 被害: 15 名、その他の被害: 11 名) とし、得られた 26 名のデータについて単回帰分析と PATH 解析を実施した。IPV 群と NIPV 群における‘うつ’の状態は症状だけを単独で評価したのでは把握しづらい相違が存在している可能性が示唆された。IPV 群では治療終了後もうつ病治療が課題として残る可能性については十分予測されるべきであり、PE 治療の効果的なタイミングやうつ病症状に対する既存あるいは特化した治療アプローチの検討、その介入時期と介入後の効果などは今後の重要な研究課題である。

## はじめに

うつ病は様々なライフイベントに続発することが知られており、そうしたイベントの1つとしてのトラウマ的体験は、ストレス応答性に強い衝撃をもたらすことによって、うつ病、不安障害などを発症させることが考えられる(1)。Matsuokaらの行った、交通事故による三次救急搬送患者における事故後1ヶ月時点でのうつ病の発症率は大うつ病が16%、小うつ病が7%であり、他方PTSDは8%、部分PTSDが16%であった(2)。なお何らかの軸診断を示した者の割合は30%である(一部重複あり)。したがって事故というイベントから見た場合、PTSD圏とうつ病圏の疾患の比率はほぼ同じである。またPTSD8名中7名が大うつ病を、大うつ病16名中7名がPTSDを併発していることから両疾患の併存性の高さが示されているが、Kesslerによる先行研究(3)においても、PTSDの半数以上がうつ病を併発しており、トラウマというイベントだけではなく、PTSDと疾患に関してもうつ病との関連性が高いことが示されている。

他方でPTSD患者に対し、トラウマに焦点を当てた治療を実施することでPTSD症状だけでなく併存したうつ症状にも改善が見られることをいくつかの研究が示唆している(Harvey, A.G et al. 2003)(Asukai, N et al. 2010)が、治療経過中における2つの症状変化の関連性を示唆した研究はまだ少ない。Aderkaらは子どもと青年期の若者を対象としてPE治療経過中におけるPTSD症状とうつ症状変化の関連性を調査した(Aderka, M.I et al. 2011)。その結果、

治療の進行とともにPTSD症状とうつ症状が相互に影響を与え合いながら軽減していくことと、PTSD症状の減少がうつ症状の減少を、その逆のパターンよりもより大きく誘導することが示唆された。

さらに近年、epigenetic研究は加速度的に進展しており、特に小児期のトラウマ体験のもたらすトラウマ性疾患の病態理解にも大きな役割を果たしつつある。トラウマ後のPTSDの有病率はイベントによっても異なるが、慢性化する者は概ね8-10%とされる。かつては異常な体験に対する正常な反応と言われたこともあったが、近年の研究からは、同様のトラウマ体験に暴露をしてもその反応性には個体差があることが見出されている。この知見によって、ストレス脆弱性に関するepigenetic的立場からの研究が推進されてきた。

これらの立場からPTSDとうつ病の関係を考察した。

## 病因

PTSDに対して原因的なリスクを有するのは精神の危険をはらむトラウマ的な出来事への暴露である。トラウマという言葉がすでにtraumatic stressであり、ストレス要因であることから明らかに、トラウマへの暴露は重度のストレスであって、ストレスに関連した心身の症状ならびに疾患はどのようなものであっても生じ得る。その意味で、PTSDが発生するような状況というのは健康被害が生じており、精神に限っていえばストレスと関連性の高い気分、不安障害は発症しやすい状況である

といえる(4)。また PTSD とうつ病はともに共通する生物学的な脆弱生要因を持っており、近年では脳脊髄液中の substance P 濃度が基礎値においてもトラウマビデオ視聴後の反応性においても更新しているという所見(5)や、serotonin transporter 所見(6)などが注目されている。なおこの仮説は上述の交通事故研究からも明らかであるが、従来研究においては各種精神疾患、症状の横断的な有病率だけが調査対象となっており、今後は各疾患の経時的な消長、介在ないし調整的な要因の検討が課題である。

トラウマ体験に対する epigenetic な反応はトラウマ後の精神症状の発症と慢性化、また快復力に関連する重要な生物学的要因として注目されている。中でも cortisol によるストレス応答系に関連する DNA methylation は環境要因との相互作用において変容することが知られており、トラウマ体験に続発する PTSD、うつ病、不安症などへの脆弱性を高めるとされる。

現在 PTSD との関連が検討されている遺伝子の代表的なものとしては、FKBP5、SLC6A4 (5-HTTLPR)、SLC6A3 (DAT1)、DRD2、COMT、ADCYAP1/ADCYAP1R1 などがあるが、これらの遺伝子は PTSD のみならずうつ病との関連も検討されており、遺伝子発現に関連したストレス脆弱性の立場からも PTSD とうつ病との近縁性が示唆される。

#### ・ 症状

PTSD が DSM (診断と統計のためのマニュアル 第 3 版 Diagnostic and statistical manual 3rd edition, 1980) に初めて登場したときの診断基準項目には罪

責感などの抑うつ系の症状が含まれており、後にはうつ病との鑑別診断が困難になるとの理由でこの項目が削除されたという経緯がある。本年春に改訂予定の DSM-5 では認知の変化として、悲観的思考が含まれるなど、再び抑うつ的な症状項目が追加された。共通の不利な転帰への関与

うつ病のもっとも不利な転帰は自殺である。PTSD においても自殺は珍しいことではなく、その発現には抑うつ症状が関与している(7)(8)(9)。PTSD の治療ガイドライン(10)においてはまず自殺のリスクの評価が求められており、また未治療の PTSD は自殺のリスクを高める。その理由は PTSD に伴う不安、抑うつが自殺念慮を高めること、社会的孤立、スティグマが生存への欲求を減少させるということがある。

#### ・ 治療反応性

治療においては両疾患ともに SSRI が第一選択薬となる(11)(12)。特に PTSD では病理発症のモデルとしては急性期には nor-epinephrine 過剰放出(13)(14)、その後は cortisol 応答性の過敏とカスケード反応が想定されている(15)(16)が、こうした病理モデルと実際の治療選択との間には解離がある。気分障害、不安障害における serotonin の役割については不明な点が多いが、少なくとも診断に迷う症例においてはこの薬剤の処方を検討することが合理的であろう。なお nor-epinephrine モデルに従って、トラウマ暴露直後に 2-blocker である propranolol を処方することで PTSD の予防が試行されたが、有意な結果は得られていない(17)(18)。

PTSD の epigenetic な脆弱性を考える

上で重要なことは、FKBP5のような累積的トラウマによる PTSD 発現と係わることが推測されている遺伝子は、他方で持続エクスポージャー療法のような治療への反応性の増大とも関連しているということである。発症に係わる要因としての遺伝子多型に関してはうつ病と PTSD との類縁性が指摘されてきたが、回復過程においてもこうした類縁性が認められるか否かは今後の課題である。ただし Trcikett らはうつ病の患者でも小児期の虐待経験のある場合は薬物療法よりは精神療法に反応することを報告しており、この場合の遺伝子多型の関与は不明であるが、PTSD に限らずトラウマ歴の有無が治療反応性に影響を与え得るという視点からさらなる研究が期待される。

#### ・ 発達の視点

幼少期の虐待等によって、神経系、神経内分泌系回路の感受性が持続的に亢進し、HPA 系を介して、ストレス耐性、認知機能にも影響を与えるとされる。脳は出生から成人期にかけて次第に複雑さを増し、体験された情報を記録する器官である。通常はこうしたプロセスは環境への適応の方向に働くが、逆境にあるばあいには、適応できない不安、葛藤、あるいは恐怖感が記録され、またストレスに対応するための神経内分泌の制御系の混乱が痕跡として残り、遷延する。

Rodent や primates の研究からは、出生後早期の母親のストレス、母親からの分離、食料獲得の困難、母親からの育児の低下があると、脳の構造的、機能的な変化が生じ、神経内分泌、自律神経系の制御、覚醒などに関連した脳機能部位の連絡が不良

となる。その結果、ストレスに対する自律神経系、ないし行動上の反応が生涯にわたって増大するとされる。その結果、ストレスに対して身体的にも精神的にも脆弱な個体が形成される。National Comorbid Survey のデータを用いた Green らによれば、児童期の逆境の累積は、成人後のうつ病、不安、行動の破綻の全てを増加させていた。Raabe らによれば、このような精神的脆弱性の帰結として代表的なものはうつ病と PTSD であった。

こうした遺伝子多型は、特に小児期における環境要因との関連においてうつ病などの精神疾患の発症リスクを増やすことが見出されており、Peyrot らは感情的ネグレクト、心理的虐待、身体的虐待、性的虐待のいずれかがあると、成人後のうつ病リスクに対する遺伝した系の影響が増大することを見出した。

#### ・ 持続エクスポージャー療法への反応性

PTSD 患者に対し、トラウマに焦点を当てた治療を実施することで PTSD 症状だけでなく併存したうつ症状にも改善が見られることをいくつかの研究が示唆している (Harvey, A.G et al. 2003) が、治療経過中における 2 つの症状変化の関連性を示唆した研究はまだ少ない。Aderka らは子どもと青年期の若者を対象として PE 治療経過中における PTSD 症状とうつ症状変化の関連性を調査した (Aderka, M.I et al. 2011) 。その結果、治療の進行とともに PTSD 症状とうつ症状が相互に影響を与え合いながら軽減していくことと、PTSD 症状の減少がうつ症状の減少を、その逆のパターンより

もより大きく誘導することが示唆された。この研究は、PTSD 症状とうつ症状を併せ持つ患者に対する心理療法の治療構造を決定するうえで重要な指摘を行っているが、成人を対象にした同様の研究はまだない。

このため、本研究では、まず PTSD 症状で PE を受けた対人暴力被害の成人女性を対象とし、PE 治療経過中の PTSD 症状と抑うつ症状との症状変化の関連性を分析することを目的とした。次に、両者の症状変化の関連性について、被害内容による差異の有無を分析するため、Intimate Partner Violence(IPV)被害者と IPV 以外の単回性対人暴力被害者に群別し、検討を行った。IPV 被害は女性の対人暴力被害の中でももっとも頻度が高く、公衆衛生的な観点から論じられることが多い。PTSD の発症率が高く (Astin, M.C et al. 1993) 加えてうつ症状も発症しやすく、(Pico-Alfonso, M.A et al. 2006) PTSD とうつは IPV 被害者の二大精神障害であるとのメタ分析も報告されている (Golding, 1999)。Battered woman という概念の提出以来、IPV 被害者におけるうつ症状は認知や対処方略において特徴的な布置があり、難治であるとの指摘があるが、エビデンスを有した治療的介入という観点には必ずしも反映されていない。

研究内容の詳細は平成 25 年度報告書に記載の通りであるが、対人暴力被害により PTSD に罹患した成人女性の全サンプルを対象として、PE 中の PTSD 症状とうつ症状の関係について検討したところ、時間、PTSD 症状、うつ症状の PATH 係数の推定値から、Aderka らの思春期事例と同様に、PE は、成人女性においても PTSD 症状と

うつ症状をともに減少させており、両者には相互的な関係性があるが、PTSD 症状の減少がうつ症状の減少をリードしていることが示唆された。すなわち、成人女性の PTSD 症状とうつ症状を合併する事例に対しては、PE を用いることで PTSD 症状の減少と同時にうつ症状の減少もまた期待できると考えられる。

一方、IPV 群と NIPV 群に分けた検討では、NIPV 群では PTSD 症状の減少がうつ症状の減少に強く関与していることが示唆されたが、IPV 群ではそうした関係性を示す推定値は得られていなかった。つまり、IPV 被害を受けた女性においては、PE によって PTSD 症状とうつ症状はともに軽減するものの、PTSD 症状の軽減はうつ症状の軽減に直接結びついていなかったのである。他方で、治療前のデモグラフィックデータでは、IPV 群と NIPV 群で Major depressive disorder の罹患率に大きな差は認められない。加えて治療前後のうつ症状の値においても、IPV 群と NIPV 群に有意差は認められなかった)ので、上記の結果は IPV 群と NIPV 群における治療前後のうつ症状の減少によっては説明できない。

このことは、PTSD に併存するうつ状態に、トラウマ症状との関連における病因に異種性 Heterogenicity が存在することを示している。すなわち、治療経過から見ると、NIPV 群のうつ症状はいわば PTSD 症状と直結しているが、IPV 群のうつ症状は PTSD 症状に対し、NIPV 群のうつ症状より、より独立的に存在しているようにみえる。本研究において、PE は成人女性 IPV 群においても PTSD 症状を十分に改善するという結果が得られた。このことは言うま

でもなく PTSD 症状に苦しむ IPV 被害女性に対して大きな福音である。しかし、IPV 群において PE 開始時に明らかなうつ症状が併存している場合、そのうつ症状は PTSD 症状に対して純粋に併発したものである可能性があり、PTSD 症状が軽快した後もうつ病治療が課題として残る可能性については十分予測されるべきであろう。Iverson, K. M., et al.(2012) は、IPV 被害女性に対して PTSD 症状とうつ症状の双方をケアしていくことは治療後の長期的な IPV の予防的対策にもなりえ、このことは IPV 被害女性の将来にわたる生活の質を向上させることにもつながると報告しているが、本研究もこの報告を支持する結果となった。しかし、どのような治療が IPV 被害者のうつ症状に効果があるのかはまだ十分に分かっていない。IPV 被害者におけるうつ病発症のリスクとして、既存の研究では、若年であること、低所得社会階層であること、児童期の虐待歴があること、社会的支援に乏しいことが挙げられているが( Wong et al, 2012 ) これらは既存のうつ病発症リスクと重なる点も多く、IPV 被害者に特化されたものとは言えない。一方で Lenore Walker による Battered Women Syndrome ( 1984 ) 以来、IPV 被害者の認知の特徴に着目した研究は多く、近年では IPV における被害内容や被害者のコーピングスタイルの観点から、IPV 被害者の maladaptive cognitive schema が disengagement coping に関連し、うつ症状を悪化させるとの報告( Calvete et al 2007 ) もある。もし IPV 被害者に特徴的な認知やコーピングスタイルがあり、うつ症状に密接に関連しているとすれば、そこに特化し

たうつ病治療の開発もまたあり得るだろう。

## ． 結論

Posttraumatic depression という概念は確立しておらず、トラウマ的出来事は PTSD から見れば原因的リスク要因であるが、うつ病から見れば重篤なライフイベントにすぎない。しかしトラウマ被害を受けた患者の治療においては、うつ病と PTSD の併存に注意を向けることはもちろん、これらの疾患の併存は、どちらの側にとっても回復を妨げ、社会的予後を悪化させ、時には自殺のリスクを高める調整要因であることを踏まえて、治療対応に取り組む必要がある。今後、経時的な文脈においてこれらの症状の時間的な消長の順序、関与する変数の検討などによって、表面的な相関や併存だけではなく、病因的な関連にまで踏み込んだ関係を明らかにすることが求められる。

## ． 参考文献

Aderka, M.I., Foa, E.B.(2011). Direction of Influence Between Posttraumatic and Depressive Symptoms During Prolonged Exposure Therapy Among Children and Adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79(3), 421-425.

Astin, M.C., Lawrence, K.J., Foy, D.W.(1993). Posttraumatic Stress Disorder Among Battered Women: Risk and Resiliency Factors. *Violence and Victims*, 8(1), 17-28.

- Blanc J, Bui E, Mouchenik Y, Derivois D, Birmes P. Prevalence of post-traumatic stress disorder and depression in two groups of children one year after the January 2010 earthquake in Haiti. *J Affect Disord.* 2014 Oct 13;172C:121–6.
- Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog. Brain Res.* 2008;167:171–86.
- Calvete, E., Corral, S, Estevez, A.(2007). Cognitive and coping mechanisms in the interplay between intimate partner violence and depression, *Anxiety, Stress & Coping*, 20(4): 369-382
- Caramanica K, Brackbill RM, Liao T, Stellman SD. Comorbidity of 9/11-Related PTSD and Depression in the World Trade Center Health Registry 10-11 Years Postdisaster. *J Trauma Stress.* 2014 Dec;27(6):680–8.
- Dresler M, Spoormaker VI, Beitinger P, Czisch M, Kimura M, Steiger A, et al. Neuroscience-driven discovery and development of sleep therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2014 Mar;141(3):300–34.
- Galea S, Brewin CR, Gruber M, Jones RT, King DW, King LA, et al. Exposure to hurricane-related stressors and mental illness after Hurricane Katrina. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007 Dec;64(12):1427–34.
- Geraciotti TD Jr, Carpenter LL, Owens MJ, Baker DG, Ekhaton NN, Horn PS, et al. Elevated cerebrospinal fluid substance p concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *Am. J. Psychiatry.* 2006 Apr;163(4):637–43.
- Glaesmer H, Braehler E. The differential roles of trauma, posttraumatic stress disorder, and comorbid depressive disorders on suicidal ideation in the elderly population. *J. Clin. Psychiatry.* 2012 Aug;73(8):1141–6.
- Goenjian AK, Bailey JN, Walling DP, Steinberg AM, Schmidt D, Dandekar U, et al. Association of TPH1, TPH2, and 5HTTLPR with PTSD and depressive symptoms. *J. Affect. Disord.* 2012 Nov;140(3):244–52.
- Golding, J. M.(1999), Intimate Partner Violence as a Risk Factor for Mental Disorders: A Meta-Analysis., *Journal of Family Violence*, 14(2), 99-132.
- Harvey, A.G., Bryant, R.A., Tarrrier, N.(2003). Cognitive behavior therapy for posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*, 23, 501-522.
- IPAP 金吉晴、原恵利子 (訳). PTSD 薬物療法アルゴリズム. 東京: メディカルフロントインターナショナル; 2007.

Iverson, K. M., Gradus, J. L., Resick, P. A., Suvak, M. K., Smith, K. F., Monson, C. M. (2011)., Cognitive-Behavioral Therapy for PTSD and Depression Symptoms Reduces Risk for Future Intimate Partner Violence among Interpersonal Trauma Survivors., *Journal of Consult Clin Psychol.*, 79(2), 193-202.

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995 Dec;52(12):1048–60.

Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology.* 2014 May;80:115–32.

Matsuoka Y, Nishi D, Nakajima S, Kim Y, Homma M, Otomo Y. Incidence and prediction of psychiatric morbidity after a motor vehicle accident in Japan: the Tachikawa Cohort of Motor Vehicle Accident Study. *Crit. Care Med.* 2008 Jan;36(1):74–80.

Morina N, Ajdukovic D, Bogic M, Franciskovic T, Kucukalic A, Lecic-Tosevski D, et al. Co-occurrence of major depressive episode and posttraumatic stress disorder among survivors of war: how is it different from

either condition alone? *J. Clin. Psychiatry.* 2013 Mar;74(3):e212–218.

Panagioti M, Gooding PA, Tarrrier N. A meta-analysis of the association between posttraumatic stress disorder and suicidality: the role of comorbid depression. *Compr. Psychiatry.* 2012 Oct;53(7):915–30.

Peyrot WJ, Milaneschi Y, Abdellaoui A, Sullivan PF, Hottenga JJ, Boomsma DI, et al. Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2014 Aug;205(2):113–9.

Pico-Alfonso, M.A., Garcia-Linares, M., Celda-Navarro, N., Bllasco-Ros,C., Echeburua,E., Martinez, M.(2006). The Impact of Physical, Psychological, and Sexual Intimate male Partner Violence on Women's Mental Health: Depressive Symptoms, Posttraumatic Stress Disorder, state Anxiety, and Suicide. *Journal of Women's Health*, 15(5), 599-611.

Pitman RK, Delahanty DL. Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. *Cns Spectrums.* 2005 Feb;10(2):99–106.

Pukay-Martin ND, Pontoski KE, Maxwell MA, Calhoun PS, Dutton CE, Clancy CP, et al. The influence of depressive

- symptoms on suicidal ideation among U.S. Vietnam-era and Afghanistan/Iraq-era veterans with posttraumatic stress disorder. *J. Trauma. Stress.* 2012 Oct;25(5):578–82.
- Raabe FJ, Spengler D. Epigenetic Risk Factors in PTSD and Depression. *Front Psychiatry.* 2013;4:80.
- Richardson JD, Contractor AA, Armour C, St Cyr K, Elhai JD, Sareen J. Predictors of long-term treatment outcome in combat and peacekeeping veterans with military-related PTSD. *J Clin Psychiatry.* 2014 Nov;75(11):e1299–305.
- Sharp S, Thomas C, Rosenberg L, Rosenberg M, Meyer W 3rd. Propranolol does not reduce risk for acute stress disorder in pediatric burn trauma. *J. Trauma.* 2010 Jan;68(1):193–7.
- Simeon D, Knutelska M, Smith L, Baker BR, Hollander E. A preliminary study of cortisol and norepinephrine reactivity to psychosocial stress in borderline personality disorder with high and low dissociation. *Psychiatry Res.* 2007 Jan 15;149(1-3):177–84.
- Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2013 Apr 15]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002795.pub2/abstract>
- Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry.* 2013 Oct;170(10):1114–33.
- The International Psychopharmacology Algorithm Project [Internet]. Available from: <http://www.ipap.org/>
- Trickett PK, Noll JG, Susman EJ, Shenk CE, Putnam FW. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol.* 2010;22(1):165–75.
- Usami M, Iwadare Y, Watanabe K, Kodaira M, Ushijima H, Tanaka T, et al. Decrease in the traumatic symptoms observed in child survivors within three years of the 2011 Japan earthquake and tsunami. *PloS One.* 2014;9(10):e110898.
- Wong, J.Y.H., Fong, D.Y.T., Tiwari, A.(2012) Depression in Women Experiencing Intimate Partner Violence., in *Essential Notes in Psychiatry* edited by Victor Olisah, InTech, 2012
- Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2000;61

Suppl 7:14–21.

Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2001;62 Suppl 17:41–6.

Zannas AS, Binder EB. Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes Brain Behav.* 2014 Jan;13(1):25–37.