tom 3, nr 4, 169–179
© Copyright 2006 Via Medica
ISSN 1732–9841

Andrew A. Nierenberg[1], Madhukar H. Trivedi[2], Maurizio Fava[1], Melanie M. Biggs[2], Kathy Shores-Wilson[2], Stephen R. Wisniewski[3], G.K. Balasubramani[3], A. John Rush[2]*

[1]Depression Clinical and Research Program, ACC 812, Massachusetts General Hospital, 15 Parkman Street, Boston, MA 01224, Stany Zjednoczone

[2]Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, Stany Zjednoczone

[3]Epidemiology Data Center, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, Stany Zjednoczone

Występowanie zaburzeń nastroju w rodzinie a cechy dużej depresji: badanie STAR*D (sekwencyjne alternatywy terapeutyczne w leczeniu depresji)

*Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: A STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study*

Przedrukowano za zgodą z: Journal of Psychiatric Research 2007; 41: 214–221
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved
Tłumaczenie: lek. Karol Grabowski

Abstract

Introduction. *Clinicians routinely ask patients with major depressive disorder (MDD) about their family history. It is unknown, however, if patients who report a positive family history differ from those who do not. This study compared the demographic and clinical features of a large cohort of treatment-seeking outpatients with non-psychotic MDD who reported that they did or did not have at least one firstdegree relative who had either MDD or bipolar disorder.*

Methods. *Subjects were recruited for the STAR*D multicenter trial. Differences in demographic and clinical features for patients with and without a family history of mood disorders were assessed after correcting for age, sex, race, and ethnicity.*

Results. *Patients with a family history of mood disorder (n = 2265; 56.5%) were more frequently women and had an earlier age of onset of depression, as compared to those without such a history (n = 1740; 43.5%). No meaningful differences were found in depressive symptoms, severity, recurrence, depressive subtype, or daily function.*

Conclusions. *Women were twice as likely as men to report a positive family history of mood disorder, and a positive family history was associated with younger age of onset of MDD in the proband. Consistent with prior research, early age of onset appears to define a familial and, by extension, genetic subtype of major depressive disorder.*

key words: *family, history, major depressive disorder*

Adres do korespondencji:
Andrew A. Nierenberg
e-mail: anierenberg@partners.org
tel.: +1 617 726 4820, faks: +1 617 726 6768

Wstęp

Klinicyści od dawna używają danych uzyskanych podczas wywiadu w celu potwierdzenia rozpoznania. Uważają, że u pacjentów z objawami depresyjnymi rozpoznanie dużej depresji (MDD, *major depressive disorder*) jest bardziej prawdopodobne, jeżeli przynajmniej 1 krewny pierwszego stopnia w ich rodzinie chorował na zaburzenia afektywne. Powyższa praktyka kliniczna znajduje potwierdzenie w epidemiologicznych danych genetycznych, ponieważ w porównaniu z populacją ogólną, osoby mające w rodzinie osobę cierpiącą na zaburzenia afektywne mają 2,8 razy większe prawdopodobieństwo zachorowania na depresję (Sullivan i wsp. 2000).

Naukowcy stosują dane z wywiadu do identyfikacji homogennych podtypów danego zaburzenia, w celu dokładniejszych badań nad genetyką i patofizjologią. Wymagają jednak bardziej rygorystycznej oceny psychopatologii w rodzinie, ponieważ wiarygodność danych uzyskanych od pacjenta może być ograniczona (Orvashel i wsp. 1982, Chapman i wsp. 1994). Dodatni wywiad rodzinny może służyć do kategoryzacji pacjentów, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia neurofizjologicznych lub funkcjonalnych anomalii widocznych w badaniach neuroobrazowych (Lewis, McChesney 1985, Kupfer i wsp. 1992, Drevest i wsp. 2002) lub też do poszukiwania związków pomiędzy genami a rozpoznaniem MDD (np. Maher i wsp. 2002).

Wiele spośród prac dotyczących klinicznego i naukowego znaczenia rodzinnego występowania zaburzeń afektywnych zostało zapoczątkowanych przez Winokura i wsp. (Winokur i wsp. 1978, 1995, Winokur 1982, Winokur, Coryell 1992). Postulowali oni istnienie czysto rodzinnej postaci zaburzeń depresyjnych (FPDD, *familial pure depressive disorder*), będącej specyficznym podtypem dużej depresji, charakteryzującym się wczesnym początkiem choroby (przed 40. rż.) i ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku alkoholizmu lub osobowości dyssocjalnej. Wyodrębniono także choroby ze spektrum depresji (DSD, *depression spectrum disease*), do których można zaliczyć FPDD z rodzinnym obciążeniem alkoholizmem lub osobowością dyssocjalną. Pacjenci z objawami depresyjnymi, u których w rodzinie nie występowały zaburzenia depresyjne, alkoholizm i przypadek osobowości dyssocjalnej, cierpią według tej klasyfikacji na sporadyczne zaburzenie depresyjne (SDD, *sporadic depressive disorder*). Początkowo wykazywano w badaniach cięższy przebieg depresji u pacjentów hospitalizowanych z powodu FPDD, jednakże w kolejnych badaniach udowodniono łagodniejszy przebieg depresji leczonej w warunkach szpitalnych oraz ocenianej po okresie 6 miesięcy u pacjentów z FPDD w porównaniu z pacjentami z DSD (Zimmerman i wsp. 1998). W innym badaniu wykryto, że pacjenci z FPDD wcześniej zapadają na depresję, mają więcej epizodów choroby, ale nie istnieją żadne istotne biologiczne różnice pomiędzy nimi a pacjentami z rozpoznaniem DSD (Rush i wsp.1995).

W innych badaniach skupiono się na klinicznych implikacjach posiadania członka rodziny chorującego na zaburzenia afektywne (tj. na charakterystyce pacjentów ambulatoryjnych z MDD z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych w porównaniu z pacjentami z ujemnym wywiadem w tym kierunku). W badaniu bliźniąt wykazano, że u probantów z depresją, których bliźniak również miał depresję, epizody choroby były dłuższe, wiązały się z większym upośledzeniem i częstszym występowaniem myśli o śmierci i samobójstwie (Kendler i wsp. 1999). Jeżeli chodzi o obraz kliniczny, to rodzeństwa, w których oboje bliźniąt cierpiało na depresję miało nieznacznie lub umiarkowanie zbliżone objawy depresyjne (Korszun i wsp. 2004). W metaanalizie wykazano, że depresja rodzinna była związana z wczesnym początkiem choroby, większą jej nawrotowością, większym upośledzeniem oraz dłuższym czasem trwania najdłuższego epizodu depresyjnego. Nie było jednak żadnego wyraźnego wzorca specyficznych objawów depresyjnych lub stanów współistniejących (Sullivan i wsp. 2000). W badaniach dotyczących potomstwa probantów z rozpoznaniem MDD również chorującego na depresję, wykazano, że dzieci będące w grupie wysokiego ryzyka zaburzeń depresyjnych, zapadają na depresję wcześniej niż te, w których rodzinie nie stwierdzono zaburzeń depresyjnych (Wickramaratne i wsp. 2000, Kaufman i wsp. 2001). Jednocześnie, chorujące na depresję dzieci rodziców z wcześniejszym początkiem MDD charakteryzowały się cięższym przebiegiem choroby niż dzieci rodziców z MDD o późnym początku (Klein i wsp. 2005). Posiadanie rodzica lub dziadka chorującego na depresję powodowało jeszcze większe ryzyko wystąpienia depresji u potomstwa (Weissman i wsp. 2005).

Celem niniejszej pracy jest ocena klinicznych implikacji obecności przynajmniej 1 krewnego pierwszego stopnia z dodatnim wywiadem w kierunku zaburzeń afektywnych w dużej grupie pacjentów ambulatoryjnych z rozpoznaniem MDD bez objawów psychotycznych, którzy brali udział w badaniu *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* STAR*D), przeprowadzonym przez National Institute of Mental Health (Fava i wsp. 2003, Rush i wsp. 2004).

Metody

Opis i organizacja badania

Cele i dokładny opis badania STAR*D zostały już wcześniej dokładnie przedstawione w osobnych pracach (Fava i wsp. 2003, Lavori i wsp. 2001, Rush i wsp. 2004). W skrócie, badanie STAR*D określało prospektywnie, która z kilku alternatywnych metod leczniczych jest najskuteczniejsza dla pacjentów ambulatoryjnych z MDD bez objawów psychotycznych, u których nie udało się uzyskać satysfakcjonującego efektu początkowej i następnych terapii. Uczestnicy badania STAR*D spełniający kryteria włączenia i wyrażający zgodę na udział w tym badaniu, byli początkowo leczeni inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (citalopramem). Pacjenci, u których nie udało się uzyskać remisji objawowej mogli zostać włączeni do jednego lub kilku kolejnych randomizowanych badań klinicznych z wykorzystaniem farmakoterapii lub terapii poznawczej. Pacjenci, u których udało się uzyskać właściwą odpowiedź kliniczną na którymkolwiek z etapów badania, mogli przejść do trwającej 12 miesięcy naturalistycznej fazy badania (*follow-up*).

Ośrodki biorące udział w badaniu zidentyfikowano na podstawie różnorodnych czynników: dostępności pacjentów ambulatoryjnych chorujących na depresję, oceny klinicystów, zaplecza administracyjnego i mniejszości etnicznych w danej populacji. Blisko połowę ośrodków biorących udział w badaniu stanowiły zakłady podstawowej opieki zdrowotnej.

Koordynatorzy Badań Klinicznych (CRC, *Clinical Research Coordinators*) obecni w ośrodkach biorących udział w badaniu, zostali przeszkoleni w zakresie wprowadzania protokołu leczenia i zbierania danych (procedura badania przesiewowego, kryteria włączenia i wyłączenia, zbieranie danych). Umiejętności te zostały potwierdzone stosownym certyfikatem. Koordynatorzy pracowali z uczestnikami badania i klinicystami biorącymi w nim udział, przeprowadzali niektóre badania z zastosowaniem skal oceny wypełnianych przez badającego, upewniali się, że skale samooceny były prawidłowo wypełniane, a poza tym pełnili także funkcje koordynujące. Wyniki badania zbierano przez telefon, zarówno podczas rozmów prowadzonych przez osoby oceniające wyniki badań (ROA, *Research Outcomes Assessors*), „zaślepionych" pod względem sposobu i warunków leczenia, jak i przy użyciu telefonicznego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (Kobak i wsp. 1999).

Badana populacja

Lekarze pracujący w poradniach biorących udział w badaniu podczas wizyt kwalifikowali do badania pacjentów zgłaszających się z objawami depresyjnymi. Udział w badaniu STAR*D proponowano pacjentom z rozpoznaniem MDD wymagającym leczenia. Wszystkim potencjalnym uczestnikom badania wyjaśniono wszelkie możliwe korzyści i zagrożenia związane z wzięciem w nim udziału (w tym również działania niepożądane) przed uzyskaniem ich pisemnej, świadomej zgody. Wszyscy pacjenci w wieku 18–75 lat, spełniający kryteria diagnostyczne zawarte w podręczniku *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases Fourth Edition* (DSM-IV) dla pojedynczego epizodu MDD lub zaburzeń depresyjnych nawracających bez objawów psychotycznych, którzy uzyskali 14 lub więcej punktów w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HRS-D_{17}, *Hamilton Rating Scale for Depression*), co odpowiada umiarkowanemu nasileniu depresji, zostali włączeni do badania. Według CRC powyższy wynik zapewnia nasilenie depresji wystarczające do rejestracji jego zmian podczas badania (Hamilton 1960).

Z udziału w badaniu pacjentów dyskwalifikowało rozpoznanie zaburzeń dwubiegunowych lub wystąpienie (w dowolnym momencie) objawów psychotycznych, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (OCD, *Obsessive-Compulsive Disorder*), czyli nerwicy natręctw, zaburzeń odżywiania, ryzyka samobójstwa, uzależnienia wymagającego leczenia szpitalnego, zaburzenia drgawkowego lub innego zaburzenia somatycznego stanowiącego przeciwwskazanie do stosowania leków wykorzystywanych podczas 2 pierwszych faz badania. Wszystkie pozostałe zaburzenia psychiczne i somatyczne były dozwolone. Z badania wykluczono kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na właściwie prowadzone leczenie podczas aktualnego epizodu depresyjnego w pierwszych 2 etapach badania. Kryteria wyłączenia były ograniczone do minimum, aby uzyskać pewność, że uzyskane wyniki mogą być uogólnione dla praktyki klinicznej w danych warunkach.

Ocena

Koordynatorzy Badań Klinicznych zbierali standardowe dane demograficzne i wywiad dotyczący zaburzeń psychicznych w momencie rozpoczęcia badania i oceniali nasilenie objawów depresyjnych w skali HRS-D_{17}. Oceniali również aktualny stan somatyczny przy użyciu Kumulacyjnej Skali Chorób (CIRS, *Cumulative Illness Rating Scale*) — kwestionariusza składającego się z 14 pytań, służącego do oceny występowania/nasilenia schorzeń somatycznych, związanych z poszczególnymi narządami wewnętrznymi i układami (Linn i wsp. 1968). Jako narzędzia przesiewowego

zaburzeń psychicznych użyto Psychiatrycznej Skali Diagnostycznej (PDSQ, *Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire*) (Zimmerman, Mattia 1999). Osoby Oceniające Wyniki Badań (ROA) podczas rozmowy telefonicznej przeprowadzanej na początku badania zbierali dane do wypełnienia drugiego HRS-D_{17} i 30-elementowego Inwentarza Symptomatologii Depresji (IDS-C_{30}, *Inventory of Depressive Symptomatology*) (Rush i wsp. 1996). Inwentarz ten jest dobrze zbadanym narzędziem wykorzystującym niezachodzące na siebie elementy do pomiaru zarówno osiowych, jak i dodatkowych objawów depresji.

Podtypy depresji (endogenna, atypowa i lękowa) zdefiniowano na podstawie wybranych elementów skali IDS-C_{30}, zgodnie z kryteriami DSM-IV (Novick i wsp. 2005). Dla celów badania, badacze biorący udział w STAR*D stworzyli konkretną definicję, opierając się na elementach inwentarza IDS-C_{30} (Rush i wsp. 1986, 1996).

Dla rozpoznania depresji endogennej, wynik pacjenta w zakresie reaktywności nastroju w skali IDS-C_{30} musiał być większy niż 1 i spełniać co najmniej 2 spośród następujących kryteriów: jakość nastroju równe 3, część dnia, kiedy nastrój się pogarsza równe 1, zmienność nastroju większe niż 1, bezsenność z wcześniejszym porannym budzeniem się równe 3, obniżenie napędu psychoruchowego większe niż 1 lub pobudzenie ruchowe większe niż 1, spadek apetytu większe niż 1 lub zmniejszenie masy ciała równe 3, ocena własnego wyglądu większe niż 1.

W celu rozpoznania depresji atypowej, konieczny był wynik w zakresie reaktywności nastroju w skali IDS-C_{30} równy 0, 1 lub 2, 2 lub 3 dla całkowitego paraliżu, 2 lub 3 dla przyrostu masy ciała lub wzrostu apetytu, 2 lub 3 dla nadmiernej senności i 3 dla wrażliwości interpersonalnej. W skali IDS-C_{30}, wynik 0 dotyczący reaktywności nastroju oznacza bardzo dużą reaktywność, a 3–osobę o wyjątkowo niskiej reaktywności nastroju. Aby postawić diagnozę depresji atypowej, konieczne było stwierdzenie reaktywności nastroju i występowania co najmniej 2 z 4 pozostałych kryteriów.

Podobnie jak w pozostałych badaniach zespołu autorów niniejszej publikacji (Fava i wsp. 2000) oraz we wstępnym raporcie z badania STAR*D (Fava i wsp. 2004), depresję lękową określano jako dużą depresję z dużym nasileniem objawów lękowych (czynnik lęku/somatyzacji w skali HRSD ≥ 7). Czynnik lęku/somatyzacji jest wynikiem analizy czynnikowej HRS-D_{17}, przeprowadzonej przez Cleary i Guy (Cleary, Guy 1977), obejmującej 6 z 17 elementów HRS-D_{17}: „10" oznacza lęk psychiczny, „11" — lęk somatyczny, „12" — objawy somatyczne żołądkowo-jelitowe (GI, *Gastrointestinal Disease*), „13" — objawy somatyczne ogólne, „15" – hipochondrię i „17" – wgląd. Depresję lękową rozpoznawali ROA na podstawie wyniku HRS-D_{17} uzyskanego na początku badania.

Wywiad rodzinny

Pacjentów pytano o choroby psychiczne dotyczące najbliższej rodziny biologicznej (rodzice, rodzeństwo, przyrodnie rodzeństwo, dzieci). Zadawano również konkretne pytania o depresję, chorobę afektywną dwubiegunową, nadużywanie alkoholu lub narkotyków oraz samobójstwa wśród członków ich rodzin. Dodatni wywiad rodzinny oznaczał, że przynajmniej 1 krewny pierwszego stopnia chorował lub leczył się na dużą depresję lub chorobę afektywną dwubiegunową.

Statystyka

Dane statystyczne są przedstawione jako wartości procentowe dla pojedynczych wartości oraz jako średnie (z odchyleniem standardowym) dla wartości ciągłych. W celu porównania rozkładu odrębnych cech u osób z dodatnim i ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych użyto testu χ^2. Porównania wartości ciągłych względem wywiadu rodzinnego dokonano za pomocą stosownych testów parametrycznych (test *t*) i nieparametrycznych (test Wilcoxona). W celu oceny niezależnego związku wywiadu rodzinnego z cechami pojedynczymi, ciągłymi i binarnymi po korekcie względem rasy, narodowości, wieku, płci, zastosowano analizę kowariancji, logistyczną i wielomianową. Związek istotny statystycznie określano dla p mniejszego niż 0,05. Nie wprowadzano żadnych poprawek dla porównywania wielu cech, ze względu na badawczy charakter analizy.

Wyniki

W grupie 3891 osób biorących udział w badaniu, cechami związanymi z dodatnim wywiadem w kierunku zaburzeń afektywnych były: płeć żeńska, rasa biała, i grupa etniczna inna niż latynoska (tab. 1). Przed wprowadzeniem poprawek, istniało większe prawdopodobieństwo, że osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym będą białe (mniejsze prawdopodobieństwo, że będą czarne), płci żeńskiej, czynne zawodowo, mniejsze prawdopodobieństwo, że będą w związku małżeńskim i większe prawdopodobieństwo korzystania z porady psychiatry. Istniało również większe prawdopodobieństwo, że pierwszy epizod depresyjny wystąpił przed 18. rokiem życia (i przed 25. rż.).

Po wprowadzeniu korekty pod względem płci, rasy, grupy etnicznej i wieku, jedyną różnicą między osobami z dodatnim i ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych, był młodszy wiek

Tabela 1. Związek między wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych i ustalonymi zmiennymi demograficznymi w momencie rozpoczęcia badania a wiekiem wystąpienia pierwszego epizodu dużej depresji

Table 1. *Association of family history of mood disorder and categorical baseline demographic variables and age of onset of MDD*

Cecha	Zaburzenia nastroju		p	Skorygowane p
	Nie (%) n = 1740 (43,5%)	Tak (%) n = 2265 (56,5%)		
Opieka zdrowotna			0,0411	0,5938
Podstawowa	40,8	37,6		
Specjalistyczna	59,2	62,4		
Rasa			<0,0001	–
Biała	69,7	80,3		
Czarna	23,1	13,3		
Inna	7,3	6,4		
Grupa etniczna — latynoska			0,0003	–
Tak	85,2	89,1		
Nie	14,8	10,9		
Płeć			<0,0001	–
Mężczyźni	42,5	33,3		
Kobiety	67,5	66,7		
Stan cywilny			0,0120	0,8632
Kawaler/panna	27,5	31,6		
Żonaty/zamężna	42,4	40,3		
Rozwiedziony/-a	26,2	25,4		
Wdowiec/wdowa	3,9	2,7		
Status zawodowy			0,0016	0,4141
Pracujący	54,7	59,3		
Bezrobotny	38,3	35,8		
Emeryt	7,0	4,9		
Wiek w momencie wystąpienia pierwszego epizodu MDD			<0,0001	<0,0001
< 18. rż.	27,3	44,7		
≥ 18. rż.	72,7	55,3		
Wiek w momencie wystąpienia pierwszego epizodu MDD			<0,0001	<0,0001
< 25. rż.	48,0	65,6		
≥ 25. rż.	52,0	34,4		

Dane skorygowane pod względem rasy, wieku, płci i grupy etnicznej; MDD (*major depressive disorder*) — duża depresja

w chwili wystąpienia pierwszego epizodu choroby u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym (tab. 1).

Osoby, w których rodzinie występowały zaburzenia nastroju, były zwykle młodsze i chorowały dłużej. Poza tym w obu grupach poziom edukacji, stan somatyczny, długość aktualnego epizodu, natężenie depresji, jakość życia i codzienne funkcjonowanie, były na zbliżonym poziomie (tab. 2).

Prawdopodobieństwo spełnienia kryteriów diagnostycznych dla zaburzenia lękowego uogólnionego według PDSQ było znacznie większe dla osób z dodatnim wywiadem rodzinnym. Jednakże skorygowany iloraz szans był niski, mieścił się w zakresie 1,2–1,4 (tab. 3). Nie znaleziono różnic w proporcjach występowania poszczególnych podtypów depresji (lękowa, endogenna, atypowa) u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych. Analiza przeprowadzona odrębnie dla grupy osób z dodatnim wywiadem w kierunku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (351 na 4005 osób; 8,8% całej gru-

Tabela 2. Związek pomiędzy wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych i zmiennych demograficznych i klinicznych o charakterze ciągłym

Table 2. *Association of family history of mood disorder and continuous demographic and clinical variables*

Cecha	Zaburzenia nastroju				p	Skorygowane p
	Nie n = 1740 (43,5%)		Tak n = 2265 (56,5%)			
	Średnia	SD	Średnia	SD		
Wiek (lata)	41,9	13,4	39,4	13,1	<0,0001	–
Edukacja (lata)	13,3	3,4	13,6	3,1	0,0053	0,2843
Schorzenia somatyczne						
Zgłoszone kategorie	2,9	2,2	3,0	2,3	0,3355	<0,0001
Całkowity wynik	4,3	3,8	4,1	3,6	0,0555	0,0591
Wskaźnik natężenia	1,3	0,7	1,2	0,6	<0,0001	0,2371
Wiek w momencie wystąpienia pierwszego epizodu MDD	28,7	15,1	23,1	13,4	<0,0001	<0,0001
Liczba epizodów	5,7	11,3	6,0	11,3	<0,0001	<0,0001
Czas trwania aktualnego epizodu (miesiące)	23,8	47,5	25,1	55,1	0,6771	0,1795
Czas trwania choroby (lata)	13,3	12,6	16,4	13,3	<0,0001	<0,0001
Natężenie depresji						
$HRSD_{17}$ (ROA)	19,9	6,6	20,0	6,5	0,3645	0,0597
$IDSC_{30}$ (ROA)	35,3	11,6	35,8	11,4	0,2444	0,1066
Jakość życia						
WSAS	23,3	9,6	23,7	9,0	0,2826	0,1305
Q-LES-Q	42,0	15,4	41,6	15,2	0,4339	0,1170
SF-12						
Somatyczne	48,3	12,3	50,1	11,7	<0,0001	0,2715
Psychiczne	27,4	8,9	26,2	8,5	<0,0001	0,1344

0 oznacza brak wpływu kłopotów zdrowotnych na pracę, 10 oznacza całkowitą niezdolność do pracy z powodu kłopotów zdrowotnych. MDD (*major depressive disorder*) — duża depresja, HRS-D (*Hamilton Rating Scale for Depression*) — Skala Depresji Hamiltona, ROA (*Research Outcomes Assessors*) — Osoby Oceniające Wyniki Badań, IDS-C (*Inventory of Depressive Symptomatology*) — Inwentarz Symptomatologii Depresji, WSAS — *Work and Social Adjustment Scale*, Q-LES-Q — *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*, SF-12 — *Short-Form Health Survey*. Dane skorygowane pod względem rasy, wieku, płci i grupy etnicznej

py) oraz dla grupy osób z zaburzeniami nastroju występującymi w rodzinie (351 na 2265 osób; 15,5% całej grupy) dała takie same wyniki.

Mimo że nie znaleziono żadnych istotnych klinicznie objawów odróżniających osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym (tab. 4), kilka objawów występowało znacząco częściej u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku depresji, ale iloraz szans dla tych różnic był bardzo mały.

Dyskusja

Przeprowadzone badanie oceniało demograficzne i kliniczne cechy związane ze zgłaszanym przez pacjenta występowaniem zaburzeń nastroju w rodzinie (u krewnych pierwszego stopnia) w wysoce reprezentatywnej dużej grupie pacjentów ambulatoryjnych z dużą depresją bez objawów psychotycznych, biorących udział w badaniu STAR*D. Głównym odkryciem było występowanie zaburzeń afektywnych w rodzinie ponad połowy pacjentów. Osobami u których w rodzinie występowały zaburzenia afektywne znacznie częściej są kobiety. Po wprowadzeniu korekty względem wieku, płci, rasy i grupy etnicznej, wykazano, że dodatni wywiad rodzinny częściej jest związany z wcześniejszym wystąpieniem pierwszego epizodu depresyjnego (ok. 5,7 roku wcześniej). Poza tym, nie znaleziono żadnych istotnych różnic w zakresie symptomatologii lub funkcjonowania między obiema grupami. Uzyskane wyniki zdecydowanie wskazują, że obraz kliniczny dużej depresji nie ma związku z występowaniem zaburzeń afektywnych u krewnych pierwszego stopnia danego pacjenta.

Dlaczego kobiety częściej zgłaszają występowanie zaburzeń afektywnych u swoich krewnych? Genetycz-

Tabela 3. Związek między wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych ze współistniejącymi zaburzeniami w osi I rozpoznanymi na podstawie PDSQ (specyficzność 90-procentowa)
Table 3. *Association of family history of mood disorder with PDSQ diagnoses of comorbid axis I disorders (using 90% specificity)*

PDSQ	Zaburzenia nastroju		Nieskorygowane		Skorygowane	
	Nie (%) n = 1740 (43,5%)	Tak (%) n = 2265 (56,5%)	OR	p	OR	p
GAD	18,7	22,6	1,3	0,0029	1,3	0,0029
OCD	15,1	13,0	0,8	0,0561	1,0	0,8554
Lęk paniczny	12,4	11,7	0,9	0,5117	1,0	0,9976
Fobia społeczna	26,9	30,9	1,2	0,0059	1,2	0,0301
PTSD	19,8	16,3	0,8	0,0042	0,8	0,0823
Agorafobia	11,2	10,7	0,9	0,6116	1,1	0,5205
Nadużywanie alkoholu	10,4	12,9	1,3	0,0167	1,4	0,0010
Nadużywanie narkotyków	6,8	8,2	1,2	0,0851	1,3	0,0688
Zaburzenia somatyczne	2,5	2,3	0,9	0,7139	0,9	0,8177
Hipochondria	4,8	3,8	0,8	0,1099	0,9	0,6599
Bulimia	10,8	13,4	1,3	0,0149	1,1	0,2457

Dane skorygowane pod względem rasy, płci, wieku i grupy etnicznej; PDSQ (*Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire)* — Psychiatryczna Skala Diagnostyczna); GAD (*generalized anxiety disorder*) — zaburzenie lękowe uogólnione; OCD (*obsessive-compulsive disorder*) — zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne; PTSD (*post-traumatic stress disorder*) — zaburzenie stresowe pourazowe

ne badania epidemiologiczne wyraźnie wskazują na brak jakichkolwiek związków między płcią a dziedziczeniem tego rodzaju zaburzeń (Sullivan i wsp. 2000). Jednakże powyższe wnioski pochodzą z kontrolowanych badań populacyjnych. Prezentowane badanie dotyczy grupy osób chcących się leczyć, którzy charakteryzują się pewnymi odchyleniami w stosunku do populacji ogólnej. Skoro dla osób z dodatnimi wywiadem rodzinnym istnieje większe prawdopodobieństwo poszukiwania leczenia niż dla osób z ujemny wywiadem rodzinnym (Kendler 1995, Sullivan i wsp. 1996), jedną z możliwych przyczyn różnic między płciami jest większe prawdopodobieństwo szukania pomocy przez kobiety, w których rodzinie występowały zaburzenia afektywne, niż przez mężczyzn z podobnym wywiadem rodzinnym. Kolejnym wytłumaczeniem może być mniejsza świadomość mężczyzn w zakresie występowania zaburzeń nastroju w rodzinie. Fakt dodatniego wywiadu rodzinnego u połowy osób z kohorty szukającej pomocy lekarskiej jest zgodny z wynikami innych badań (np. Sullivan i wsp. 1996). Jakie mogą być przyczyny związku pomiędzy wcześniejszym zachorowaniem a dodatnim wywiadem rodzinnym? W 4 spośród 6 badań objętych metaanalizą, znaleziono związek pomiędzy wcześniejszym wystąpieniem epizodu depresji a istnieniem w rodzinie probanta osób z dużą depresją (Sullivan i wsp. 2000). Jak słusznie zauważył Sullivan i wsp., niezbędna jest kontrola efektu kohorty, czyli stałego obniżania się wieku wystąpienia pierwszego epizodu depresji, obserwowanego już od lat 40. (Klerman, Weissman 1989, Kessler i wsp. 2003). W niniejszym badaniu autorzy wykazali wcześniejszy o około 6 lat wiek początku choroby i częstsze występowanie choroby u osób poniżej 18. i poniżej 25. roku życia po korekcie względem aktualnego wieku u osób z krewnymi pierwszego stopnia chorującymi na zaburzenia afektywne. Ta poprawka powinna być wystarczająca, aby skorygować wyniki autorów tego badania pod względem efektu kohorty. W pracy przeglądowej Levinsona (Levinson 2005) na temat dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących względnego ryzyka wystąpienia depresji w młodym wieku, wczesny wiek wystąpienia choroby określano jako 30. rok życia lub mniej. Niniejsze badanie zawęziło to kryterium, wykazując, że wiek w chwili wystąpienia pierwszego epizodu choroby wynosił mniej niż 30 lat w kohorcie osób szukających leczenia, a osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych doświadczały pierwszego epizodu depresyjnego w pierwszej połowie 3. dekady życia, podczas gdy u osób z ujemnym wywiadem rodzinnym epizod ten występował w drugiej połowie 3. dekady życia. W badaniu populacyjnym Kendler i wsp. (Kendler i wsp. 2005b) wykazali, że u bliźniąt płci żeńskiej, z których jedno choruje na depresję, istnieje znacznie wyższe ryzyko wystąpienia tej choroby. Młodszy wiek w chwili za-

Tabela 4. Obecność/nieobecność poszczególnych objawów w badaniu IDS-C_{30} (ROA) na początku badania
Table 4. *Baseline IDSC30 (ROA) — absence/presence of mood disorder*

IDS-C_{30}	Zaburzenia nastroju				Nieobecne		Obecne	
	Nie (%) n = 1740 (43,5%)		Tak (%) n = 2265 (56,5%)		OR	p	OR	p
	N (%)	O (%)	N (%)	O (%)				
Utrudnione zasypianie	30,8	69,2	32,8	67,2	0,9	0,1861	0,9	0,4548
Zaburzenia ciągłości snu	18,6	81,4	19,3	80,7	0,9	0,5546	1,1	0,5081
Wczesne poranne budzenie się	45,5	54,5	48,4	51,6	0,9	0,0741	1,0	0,9166
Nadmierna senność	77,1	22,9	73,9	26,1	1,2	0,0306	1,0	0,7479
Nastrój — smutny	3,2	96,8	2,4	97,6	1,4	0,1355	1,3	0,2150
Nastrój — drażliwy	19,9	80,1	17,5	82,5	1,2	0,0688	1,1	0,1886
Nastrój — niepokój	19,7	80,3	17,0	83,0	1,2	0,0365	1,2	0,0218
Reaktywność nastroju	29,2	70,8	24,8	75,2	1,3	0,0028	1,2	0,0072
Zmienność nastroju	80,0	20,0	75,8	24,2	1,3	0,0025	1,3	0,0059
Jakość nastroju	26,4	73,6	24,3	75,7	1,1	0,1367	1,1	0,3085
Apetyt — osłabiony	54,6	45,4	55,5	44,5	0,9	0,5945	1,0	0,9421
Apetyt — wzmożony	80,1	19,9	76,7	23,3	1,2	0,0125	1,2	0,0476
Masa ciała — spadek	68,4	31,6	69,9	30,1	0,9	0,3093	1,0	0,7855
Masa ciała — wzrost	78,3	21,7	76,0	24,0	1,1	0,1040	1,1	0,1446
Koncentracja/ /podejmowanie decyzji	10,2	89,8	9,3	90,7	1,1	0,3671	1,1	0,4576
Ocena — własnej osoby	21,0	79,0	17,9	82,1	1,2	0,0170	1,1	0,1982
Ocena — przyszłości	24,3	75,7	22,3	77,7	1,1	0,1526	1,2	0,2264
Wyobrażenia samobójcze	52,7	47,3	51,4	48,6	1,1	0,4176	1,1	0,2707
Zaangażowanie	14,1	85,9	15,1	84,9	0,9	0,3872	0,9	0,2703
Energia/męczliwość	10,6	89,4	9,8	90,2	1,1	0,4283	1,1	0,7329
Przyjemność/zadowolenie	28,4	71,6	28,9	71,1	1,0	0,7684	1,0	0,8502
Libido	37,4	62,6	34,8	65,2	1,1	0,1029	1,1	0,0715
Spowolnienie napędu psychoruchowego	37,1	62,9	37,1	62,9	1,0	0,9695	1,1	0,3521
Pobudzenie psychoruchowe	38,3	61,7	37,0	63,0	1,1	0,4131	1,1	0,4255
Dolegliwości somatyczne (bóle)	23,3	76,7	23,5	76,5	1,0	0,9252	1,0	0,7105
Wzbudzenie układu współczulnego	32,1	67,9	31,6	68,4	1,0	0,7452	1,1	0,1710
Objawy paniki/fobii	60,9	39,1	62,5	37,5	0,9	0,3139	1,0	0,7663
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe	58,8	41,2	57,0	43,0	1,1	0,2711	1,1	0,1584
Wrażliwość interpersonalna	41,0	59,0	37,5	62,5	1,2	0,0296	1,1	0,3594
Paraliż ołowiany/energia fizyczna	55,2	44,8	55,5	44,5	1,0	0,8734	1,1	0,3084

Dane skorygowane pod względem rasy, wieku, płci i grupy etnicznej; IDS-C_{30} (*30-item Inventory of Depressive Symptomatology*) — 30-elementowy Inwentarz Symptomatologii Depresji; N — Nieobecne, O — Obecne

chorowania wiąże się z wyższym ryzykiem choroby u drugiego z bliźniąt. Ryzyko to wykazuje złożone zależności z innymi zmiennymi i zmniejsza się w sposób nieliniowy między 15. a 35. rokiem życia, a w późniejszym okresie wyrównuje się.

Podsumowując, nie znaleziono żadnych istotnych różnic w zakresie nasilenia depresji, poszczególnych jej objawów lub podtypów, przebiegu choroby, schorzeń współistniejących lub funkcjonowania pomiędzy grupami chorych z dodatnim i ujemnym wywiadem ro-

dzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych. Mimo że kilka z tych zmiennych osiągnęło poziom istotności statystycznej, całkowite różnice i iloraz szans były małe. Ponadto, kilka znalezionych różnic nie miało znaczenia klinicznego. Ponieważ pacjenci z dodatnim wywiadem rodzinnym charakteryzowali się nieznacznie wyższą liczbą epizodów choroby, a różnica ta nie była istotna statystycznie po korekcie względem płci, wieku, rasy i grupy etnicznej, możliwe, że liczba epizodów, wiek i moment wystąpienia pierwszego epizodu są ze sobą blisko związane. W wyniku zastosowania analizy segregacji genetycznej wykazano podobny związek pomiędzy osobami z wczesnym początkiem choroby (poniżej 25. rż.) i nawracającą depresją (powyżej 2 epizodów) (Maher i wsp. 2002). Ponadto, w badaniu obejmującym populację adolescentów i młodych dorosłych wykazano związek pomiędzy nawrotowością depresji i towarzyszącym jej upośledzeniem, a częstszym występowaniem dużej depresji u rodziców probanta (Lieb i wsp. 2002). We wcześniejszych badaniach odkryto związek pomiędzy zaburzeniami apetytu i silnym poczuciem winy a występowaniem w rodzinie probanta zaburzeń afektywnych (Leckman i wsp. 1984). Możliwe, że w badanej przez autorów niniejszej pracy kohorcie osób pragnących się leczyć, osoby, u których depresja pojawiła się w młodszym wieku, choroba wiązała się z większym upośledzeniem, występowaniem konkretnych objawów, większą liczbą epizodów depresji, jednakże po korekcie względem wieku w momencie pierwszego epizodu, nie znaleziono żadnych efektów statystycznych dla tych zmiennych i dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku zaburzeń nastroju.

Poważnym ograniczeniem niniejszego badania było pytanie pacjentów o krewnych pierwszego stopnia przez personel biorący udział w badaniu bez dodatkowego wywiadu zebranego od samych krewnych. Ograniczenie to może tłumaczyć różnice pomiędzy wynikami tego badania a wynikami badań, w których stosowano ustrukturyzowany wywiad na temat obciążenia rodzinnego chorobami afektywnymi. Należy zauważyć, że celem tego badania nie było określenie odsetka krewnych chorujących na depresję, ale porównanie osób, u których występowały zaburzenia afektywne w rodzinie, z osobami bez takiego obciążenia. Jednakże ostatnie badania z zastosowaniem bardziej czułych, zwalidowanych wywiadów dla członków rodzin wykazały, że odsetek osób chorujących na depresję wśród krewnych pierwszego stopnia probantów z rozpoznaną dużą depresją wynosi 23,3–26,2% (Klein i wsp. 2001) w grupie reprezentującej populację młodych dorosłych. W badaniach mono- i dizygotycznych bliźniąt konkordancja według metody *case-wise* wynosi odpowiednio 39,3% i 24,5% (Kendler i wsp. 2005). Mimo że nieustrukturyzowane wywiady na temat obciążenia rodzinnego zbierane od probantów mogą mieć niewystarczającą specyficzność (Orvashel i wsp. 1982, Chapman i wsp. 1994, Kendler, Roy 1995, Duggan i wsp. 1998) to zaletą tego sposobu jest jego powszechne stosowanie w praktyce klinicznej i wiarygodność środowiskowa. Wiadomo również, że pacjenci zgłaszający występowanie w rodzinie zaburzeń psychicznych, zwykle zaniżają rzeczywistą częstość ich występowania (Andreasen i wsp. 1986, Weissman i wsp. 2000). W świetle tego, kilka obserwowanych przez autorów niniejszego badania różnic można uznać za znaczące. Z drugiej strony, fakt nieznalezienia przez nich dodatkowych różnic, może teoretycznie wiązać z metodą (dane zgłaszane przez pacjenta) stosowaną do oceny obciążenia rodzinnego probanta.

Wnioski

Zgłaszane przez pacjenta występowanie w rodzinie zaburzeń nastroju wydaje się wiązać z wcześniejszym wystąpieniem pierwszego epizodu choroby u probantów z dużą depresją i 2-krotnie częstszym występowaniem choroby u kobiet niż u mężczyzn, nie ma jednak związku z wyraźnym, jednorodnym fenotypem. Zgodnie z wynikami poprzednich badań, młodszy wiek wystąpienia pierwszego epizodu choroby wydaje się być charakterystyczny dla rodzinnego (a co za tym idzie, genetycznego) podtypu dużej depresji. Dalsze badania genetyczne powinny dotyczyć dziedzicznego fenotypu, uwzględniającego wywiad rodzinny, młody wiek w momencie zachorowania, nawrotowość, a także interakcje genetyczno-środowiskowe (Caspi i wsp. 2003, Kendler i wsp. 2005a).

Podziękowania

Projekt został sfinansowany przy udziale funduszy federalnych otrzymanych od *National Institute of Mental Health*, na mocy kontraktu N01MH90003 zawartego z UT *Southwestern Medical Center w Dallas* (Główny Badacz: A.J. Rush).

Treść tej publikacji nie musi odzwierciedlać poglądów i polityki działania *Department of Health and Human Services*, natomiast umieszczenie w tekście nazw handlowych, nazw produktów komercyjnych i organizacji nie oznacza ich popierania przez rząd Stanów Zjednoczonych.

Streszczenie

Wstęp*. Klinicyści rutynowo pytają pacjentów z depresją o występowanie chorób psychicznych w rodzinie. Nie wiadomo jednak, czy pacjenci, w których rodzinie występowały tego typu schorzenia różnią się od osób z negatywnym wywiadem rodzinnym w tym kierunku. W badaniu porównano cechy demograficzne i kliniczne dużej grupy pacjentów ambulatoryjnych zgłaszających się do lekarza z powodu depresji bez objawów psychotycznych. Pacjenci udzielili informacji na temat krewnych pierwszego stopnia chorujących na depresję lub chorobę afektywną dwubiegunową.*

Metody. *Osoby poddane badaniu rekrutowano do wieloośrodkowego badania klinicznego — Sekwencyjne Alternatywy Terapeutyczne w Leczeniu Depresji (STAR*D,* Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*). Oceniono różnice w cechach klinicznych i demograficznych u pacjentów z dodatnim i ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych, po skorygowaniu ich pod względem wieku, płci, rasy i grupy etnicznej.*

Wyniki. *Wśród pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych (n = 2265; 56,5%) przeważały kobiety; depresja rozpoczęła się u nich wcześniej niż u pacjentów z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych (n = 1740; 43,5%). Nie znaleziono znaczących różnic w zakresie objawów depresyjnych, nasilenia depresji, jej nawrotowości, podtypów choroby, czy też funkcjonowania w ciągu dnia.*

Wnioski. *Kobiety 2-krotnie częściej niż mężczyźni zgłaszały występowanie zaburzeń afektywnych w rodzinie, dodatni wywiad rodzinny wiązał się z wcześniejszym wystąpieniem choroby u probanta. Młody wiek w chwili zachorowania na depresję wydaje się charakteryzować rodzinny (a co za tym idzie uwarunkowany genetycznie) podtyp depresji, co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań.*

słowa kluczowe: *rodzina, wywiad, depresja*

PIŚMIENNICTWO

Andreasen N.C., Rice J., Endicott J., Reich T., Coryell W. The family history approach to diagnosis. How useful is it? Archives of General Psychiatry 1986; 43: 421–429.

Caspi A., Sugden K., Moffitt T., Taylor A., Craig I., Harrington H. i wsp. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003; 301: 386–390.

Chapman T.F., Manuzza S., Klein D.F., Fyer A.J. Effects of informant mental disorder on psychiatric family history data. American Journal of Psychiatry 1994; 151: 574–579.

Cleary P., Guy W. Factor analysis of the Hamilton Depression Scale. Drugs Under Experimental and Clinical Research 1977: 115–120.

Drevets W.C., Price J.L., Bardgett M.E., Reich T., Todd R.D., Raichle M.E. Glucose metabolism in the amygdala in depression: Relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2002; 71: 431–437.

Duggan C., Sham P., Minne C., Lee A., Murray R. Does the method of data collection affect the reporting of depression in the relatives of depressed probands? Journal of Affective Disorders 1998; 47: 151––158.

Fava M., Rosenbaum J.F., Hoog S.L., Tepner R.G., Kopp J.B., Nilsson M.E. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. Journal of Afective Disorders 2000; 59: 119–126.

Fava M., Rush A.J., Trivedi M.H., Nierenberg A.A., Thase M.E., Quitkin F.M. i wsp. for the STAR*D Investigators Group. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. Psychiatric Clinics of North America 2003; 26: 457–494.

Fava M., Alpert J.E., Carmin C.N., Wisniewski S.R., Trivedi M.H., Biggs M.M. i wsp. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. Psychological Medicine 2004; 34: 1299–1308.

Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1960; 23: 56–62.

Kaufman J., Martin A., King R.A., Charney D. Are child-, adolescent, and adult-onset depression one and the same disorder? Biological Psychiatry 2001; 49: 980–1001.

Kendler K.S. Is seeking treatment for depression predicted by a history of depression in relatives? Implications for family studies of affective disorder. Psychological Medicine 1995; 25: 807–814.

Kendler K.S., Roy M.A. Validity of a diagnosis of lifetime major depression obtained by personal interview versus family history. American Journal of Psychiatry 1995; 11: 1608–1014.

Kendler K.S., Gardner C.O., Prescott C.A. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. Archives of General Psychiatry 1999; 56: 322–327.

Kendler K.S., Kuhn J.W., Vittum J., Prescott C.A., Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression — a replication. Archives of General Psychiatry 2005a; 62: 529–535.

Kendler K.S., Gatz M., Gardner C.O., Pederson N.L. Age at onset and familial risk for major depression in a Swedish national twin sample. Psychological Medicine 2005; 35: 1–7.

Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Koretz D., Merikangas K.R. i wsp. National Comorbidity Survey Replication.The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003; 289: 3095–3105.

Klein D.N., Lewinsohn P.M., Rhode P., Seeley J.R., Shankman S.A. Family study of co-morbidity between major depressive disorder and anxiety disorders. Psychological Medicine 2001; 33: 703–704.

Klein D.N., Lewinsohn P.M., Rodhe P., Seeley J.R., Olino T.M. Psychopathology in the adolescent and young adult offspring of a community sample of mothers and fathers with major depression. Psychological Medicine 2005; 35: 353–365.

Klerman G.L., Weissman M.M. Increasing rates of depression. JAMA 1989; 261: 2229–2235.

Korszun A., Moskivina V., Brewster S., Craddock N., Ferrero F., Gill M. i wsp. Familiality of symptom dimensions in depression. Archives of General Psychiatry 2004; 61: 468–474.

Kobak K.A., Greist J.H., Jefferson J.W., Mundt J.C., Katzelnick D.J. Computerized assessment of depression and anxiety over the telephone using Interactive Voice Response. MD Computing 1999: 61–68.

Kupfer D.J., Targ E., Stack J. Electroencephalographic sleep in unipolar depressive subtypes. Support for a biological and familial classifi-

cation. Journal of Nervous and Mental Disease 1992; 170: 494–498.
Lavori P.W., Rush J.A., Wisniewski S., Fava M., Kupfer D.J., Nierenberg A.A. i wsp. Strengthening clinical effectiveness trials: equipoise-stratified randomization. Biological Psychiatry 2001; 50: 780–792.
Leckman J.F., Caruso K.A., Pruso. B.A., Weissman M.M., Merikangas K.R., Pauls D.L. Appetite disturbance and excessive guilt in major depression. Use of family study data to define depressive subtypes. Archives of General Psychiatry 1984; 41: 839–844.
Lewis D.A., McChesney C. Titrated imipramine binding distinguishes among subtypes of depression. Archives of General Psychiatry 1985; 42: 485–488.
Levinson D.F. The genetics of depression: a review. Biological Psychiatry 2005; 18 [Epub ahead of print].
Lieb R., Isensee B., Höfler M., Wittchen H.U. Parental depression and depression in offspring: evidence for familial characteristics and subtypes? Journal of Psychiatric Research 2002; 36: 237–246.
Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. The Cumulative Illness Rating Scale. Journal of the American Geriatrics Society 1968; 16: 622–626.
Maher B.S., Marazita M.L., Zubenko W.N., Spiker D.G., Giles D.E., Kaplan B.B. i wsp. Genetic segregation analysis of recurrent, early-onset depression: evidence for single major locus transmission. American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics) 2002; 114: 214–221.
Novick J.S., Stewart J.W., Wisniewski S.R., Cook I.A., Manev R., Nierenberg A. i wsp. for the STAR*D Investigators. Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depression: preliminary findings from STAR*D. Journal of Clinical Psychiatry 2005; 66 (8): 1002–1011.
Orvashel H, Thompson W.D., Belanger A., Pruso. B.A., Kidd K.K. Comparison of the family history method to direct interview: factors affecting the diagnosis of depression. Journal of Affective Disorders 1982; 4: 49–59.
Rush A.J., Giles D.E., Schlesser M.A., Fulton C.L., Weissenburger J.E., Burns C.T. The inventory for depressive symptomatology (IDS): preliminary findings. Psychiatry Research 1986; 18: 65–87.
Rush A.J., Feldman-Koffler F, Weissenburger J.E., Giles D.E., Roffwarg H.P., Orsulak P.J. Depressive spectrum disease with and without depression in first-degree relatives. Journal of Afective Disorders 1995; 35: 131–138.
Rush A.J., Gullion C.M., Basco M.R., Jarrett R.B., Trivedi M.H. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Psychometric properties. Psychological Medicine 1996; 26: 477–486.
Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R., Lavori P.W., Trivedi M.H., Sackeim H.A. i wsp. STAR*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): Rationale and design. Controlled Clinical Trials 2004; 25: 119–142.
Sullivan P.F., Wells J.E., Joyce P.R., Bushnell J.A., Mulder R.T., Oakley-Browne M.A. Family history of depression in clinic and community samples. Journal of Affective Disorders 1996; 40: 159––168.
Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. American Journal of Psychiatry 2000; 157: 1552–1562.
Weissman M.M., Wickramaratne P., Adams P., Wolk S., Verdeli H., Olfson M. Brief screening for family psychiatric history — the family history screen. Archives of General Psychiatry 2000; 57: 675–682.
Weissman M.M., Wickramaratne P., Nomura Y., Warner V., Verdeli H., Pilowsky D.J. i wsp. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. Archives of General Psychiatry 2005; 62: 29––36.
Wickramaratne P.J., Warner V., Weissman M.M. Selecting early onset probands for genetic studies: results from a longitudinal high risk study. American Journal of Medical Genetics 2000; 96: 93–101.
Winokur G. The development and validity of familial subtypes in primary unipolar depression. Pharmacopsychiatry 1982; 15: 142–146.
Winokur G., Coryell W. Familial subtypes of unipolar depression: a prospective study of familial pure depressive disease compared to depression spectrum disease. Biological Psychiatry 1992; 32: 1012–1028.
Winokur G., Behar D., Van Valkenberg C., Lowry M. Is a familial definition of depression both feasible and valid? Journal of Nervous and Mental Disease 1978; 166: 764–768.
Winokur G., Coryell W., Endicott J., Akiskal H., Keller M., Maser J.D. i wsp. Familial depression versus depression identified in a control group: Are they the same? Psychological Medicine 1995; 25: 797–806.
Zimmerman M., Mattia J.I. The reliability and validity of a screening questionnaire for 13 DSM-IV Axis I disorders (the Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire) in psychiatric outpatients. Journal of Clinical Psychiatry 1999; 60: 677–683.
Zimmerman M., Coryell W., Pfohl B., Stangl D. Prognostic validity of the familial subtypes of depression. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 1998; 237: 166–170.