



Czynniki stresowe w etiologii schizofrenii

Stress factors in the etiology of schizophrenia

JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE Autor przedstawia zastosowanie koncepcji „predyspozycja-stres” we współczesnych ujęciach patogenezy schizofrenii. Zwraca uwagę na mechanizmy biologiczne stresu oraz ich wpływ na wyzwalanie epizodów choroby oraz na procesy terapeutyczne – zarówno farmakoterapeutyczne, jak i związane z oddziaływaniem psychospołecznym (red.)

SUMMARY. The application of the „predisposition – stress” concept in current approaches to the pathogenesis of schizophrenia is presented. An emphasis is laid on biological mechanisms of stress and on their effect both on schizophrenic episodes triggering and on therapeutic processes –as regards both pharmacological treatment and psychosocial interventions (Ed.).

Słowa kluczowe: maltretowanie dzieci stres / schizofrenia / etiologia

Key words: stress / schizophrenia / etiology

KONCEPCJA PREDYSPOZYCJA/STRES W SCHIZOFRENI

Czynniki stresowe stanowią ważny element etiopatogenetyczny rozwoju schizofrenii. Koncepcja interakcji między predyspozycją do choroby i czynnikami stresowymi (*vulnerability/stres*) w odniesieniu do choroby psychicznej zakłada, że inicjacja, jak również późniejsze nawroty i zaostrzenia takiej choroby powstają w wyniku działania czynników powodujących stres psychiczny na ukształtowaną predyspozycję do choroby. Koncepcja taka w odniesieniu do schizofrenii została sformułowana niemal 20 lat temu przez Nuechterleina i Dawsona [1984]. Według tych autorów, na predyspozycję do schizofrenii i wynikającą z niej wzmoczoną podatność na czynniki stresowe składają się trzy elementy patogenetyczne: na poziomie neurofizjologicznym – nieprawidłowe przetwarzanie informacji w ośrodkowym ukła-

dzie nerwowym (o.u.n.) oraz tendencja do nadmiernej aktywacji i wzbudzenia o.u.n., natomiast na poziomie behawioralnym – niedostateczna umiejętność społecznego radzenia sobie.

Badania ostatniej dekady XX wieku spowodowały przełożenie kategorii „*vulnerability/stres*” w odniesieniu do schizofrenii na koncepcję „neurorozwojową” tej choroby. W świetle obecnych poglądów do zaburzeń rozwoju mózgu w schizofrenii doprowadza współdziałanie podłoża genetycznego oraz czynników uszkodzających mózg we wczesnym okresie życia. W wyniku tych zaburzeń dochodzi do powstania nieprawidłowości w zakresie połączeń neuronalnych i neuroprzekaznictwa mózgowego, głównie w strukturach korowych, układzie limbicznym i jądrach podstawy. Na poziomie behawioralnym przejawia się to obecnością deficytów w zakresie funkcji poznawczych oraz upośledzonego funkcjonowania społecznego. Zaburzenia takie mogą ujawnić się już

w okresie dziecięcym lub młodzieńczym. Powyższe nieprawidłowości strukturalno-czynnościowe o.u.n. oraz behawioralne powodują, począwszy od wieku młodzieńczego, nadmierną wrażliwość na sytuacje stresowe i wytworzenie się swoistego stanu „gotowości” do wystąpienia objawów psychotycznych. Na poziomie neuroprzekątnikowym znajduje to głównie odzwierciedlenie w nadczynności układu dopaminergicznego w niektórych strukturach o.u.n. [Rybakowski 1998].

Zwierzęcy model etiopatogenezy schizofrenii nawiązujący do koncepcji predyspozycja-stres, a jednocześnie do współczesnych teorii neurorozwojowych tej choroby został opracowany przez Lipską i wsp. [1993]. W modelu tym, u nowonarodzonych szczurów wykonuje się niewielkie uszkodzenie części układu limbicznego (okolice brzusznej hipokampa). Szczury takie nie wykazują istotnych zaburzeń zachowania aż do okresu dorosłości. Wtedy następuje u nich wytworzenie stanu nadczynności układu dopaminergicznego i zaczyna występować nadmierna wrażliwość na różnego rodzaju czynniki stresowe. Podanie leków neuroleptycznych (działających blokująco na układ dopaminergiczny) powoduje złagodzenie lub całkowite ustąpienie tych zaburzeń. Nasilenie występowania powyższych zmian zależy zarówno od rozmiaru uszkodzenia, jak również od rasy szczura. Przy bardziej rozległym uszkodzeniu zaburzenia pojawiają się wcześniej. Są one również bardziej nasilone u szczurów o genetycznie uwarunkowanej większej wrażliwości na sytuacje stresowe [Lipska i Weinberger 1995]. Powyższy model uwzględnia podstawowe elementy etiopatogenezy schizofrenii, takie jak: predyspozycja genetyczna, uszkodzenie mózgu we wczesnym okresie życia powodujące zaburzenie rozwoju mózgu i początek choroby w okresie wczesnej dorosłości, jak również rolę czynników stresowych i nadczynności dopaminergicznej.

Istnieją również modele zwierzęce dotyczące innych czynników mogących powo-

dować uszkodzenie mózgu we wczesnym okresie życia i doprowadzać do późniejszego powstania nadczynności dopaminergicznej, takich jak infekcja wirusowa w ciąży [Mednick i wsp. 1988] oraz uraz okołoporodowy [Kendell i wsp. 1996]. Zakażenie szczurów rasy Lewis w początkowym okresie życia wirusem Borna powoduje w późniejszym czasie pojawienie się nasilonych zaburzeń behawioralnych, początkowo o charakterze nadpobudliwości i nadmiernej agresywności, a następnie apatii i upośledzenia funkcji poznawczych. Jednocześnie u zwierząt tych stwierdza się cechy zwiększonej aktywności dopaminergicznej w strukturach korowych oraz jądrach podstawy. Podawanie leków neuroleptycznych zmniejsza nasilenie zaburzeń behawioralnych [Lipkin i wsp. 1998]. Badacze kanadyjscy [Brake i wsp. 1997] powodowali u szczurów w sposób eksperymentalny stan niedotlenienia w okresie okołoporodowym i stwierdzili, że w okresie dorosłości zwierzęta te wykazywały cechy nadczynności dopaminergicznej w postaci nadmiernej wrażliwości na podanie amfetaminy.

PATOFIZJOLOGIA UKŁADÓW REAKCJI STRESOWYCH W SCHIZOFRENII

Głównym systemem „wykonawczym” reakcji stresowej jest układ podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN). Podstawowym procesem zapoczątkowującym reakcję stresową jest wzmożenie wydzielania kortykoliberyny (*corticotropin-releasing hormone* – CRH) przez jądra przykomorowe podwzgórze, co powoduje pobudzenie niższych pięter tej osi (przysadki i nadnerczy), a jednocześnie doprowadza do stymulacji struktur noradrenergicznych (miejsce sinawe), stanowiących główny element tzw. układu wzbudzenia [Rybakowski 1995]. Wyniki wielu badań wskazują na nieprawidłową czynność układu PPN u chorych na schizofrenię. U pacjentów tych występuje w ostrym okre-

sie choroby podwyższenie stężenia kortyzolu we krwi wykazujące korelacje z nasileniem objawów psychiatrycznych [Rybakowski i wsp. 1991, Walder i wsp. 2000]. Patologiczny wynik testu hamowania deksametazonem (*dexamethasone suppression test* – DST) wskazujący na nadczynność tej osi stwierdza się u ok. 1/3 osób chorych na schizofrenię [Yeragani 1990, Rybakowski i Płocka 1992]. U chorych na schizofrenię występuje również nadmierna aktywacja osi PPN, przejawiająca się głównie zwiększeniem sekrecji kortykotropiny (ACTH) pod wpływem stresu „metabolicznego”, wywołanego za pomocą podania dezoksyglukozy powodującej niedotlenienie komórek mózgowych [Elman i wsp. 1998].

W ostatnich latach wykazano, że w procesie reakcji stresowej istotną rolę odgrywają struktury układu limbicznego. W regulacji aktywności osi PPN uczestniczą receptory glikokortykosteroidowe (*glucocorticoid receptor* – GR), znajdujące się głównie w strukturach hipokampa – ich pobudzenie przez glikokortykosteroidy obwodowe (kortyzol) doprowadza do zahamowania aktywności osi PPN, a niedoczynność tych receptorów jest związana z nadmiernym pobudzeniem tej osi. Układ limbiczny uważany jest niekiedy za integralną składową osi „stresowej” (oś układ limbiczny–podwzgórze–przysadka–nadnercza – LPPN) [Rybakowski 1995]. Testem neuroendokrynologicznym, który w sposób bardziej specyficzny niż DST odzwierciedla zaburzenia dotyczące wyższych pięter osi LPPN (tj. układu limbicznego i podwzgórza) jest test z użyciem deksametazonu i CRH. U 1/3 chorych na schizofrenię, którym odstawiono leki neuroleptyczne, stwierdzono – podobnie jak w przypadku DST – patologiczny wynik tego testu, przejawiający się głównie wzmożonym wydzielaniem kortyzolu po podaniu CRH [Lammers i wsp. 1995]. Związane z reakcją stresową podwyższone stężenie kortyzolu może działać toksycznie na komórki hipokampa. Ostatnio wysunięto hipotezę, że czynniki

stresowe mogą mieć związek ze stwierdzaną u chorych na schizofrenię redukcję objętości hipokampa [Arango i wsp. 2001].

W reakcji stresowej zaangażowane są również struktury dopaminergiczne układu limbicznego. Nadczynność osi PPN jest związana ze wzrostem aktywności układu dopaminergicznego w tych strukturach. Kliniczne dowody na taką zależność przyniosły badania neurobiologiczne wykonane w psychiatrycznych postaciach chorób afektywnych, takich jak depresja psychiatryczna lub dysforyczny zespół maniakałny (stan mieszany). Okazało się, że w stanach takich, w których leczeniem z wyboru jest stosowanie leków neuroleptycznych (mających działanie antydopaminergiczne) mamy do czynienia z największym zaburzeniem w zakresie nadczynności osi PPN odzwierciedlonej w odsetku patologicznych wyników DST [Cassidy i wsp. 1998, Nelson i Davis 1997]. Badania eksperymentalne wykazały, że glikokortykosteroidy wywierają działanie stymulujące na przekaznictwo dopaminergiczne w układzie limbicznym [Piazza i wsp. 1996]. Tak więc synergistyczna potencjalizacja osi PPN i struktur dopaminergicznych układu limbicznego może być jednym z czynników sprzyjających psychiatrycznej dekomensacji chorych na schizofrenię. Taki nowy model neurobiologicznej koncepcji predyspozycyjnego stresu w schizofrenii uwzględniający interakcję nadczynności osi PPN oraz potencjalizacji układu dopaminergicznego przedstawili przed kilku laty Walker i Diforio [1997].

Badania wykonane u zwierząt wykazały, że również układ dopaminergiczny kory przedczołowej jest szczególnie podatny na działanie czynników stresowych, nawet o niewielkim nasileniu, przy czym układ ten podlega różnorodnej modulacji ze strony innych neuroprzekazników, takich jak kwas gamma-aminomasłowy (GABA), serotonina, noradrenalina, aminokwasy pobudzające i opioidy [Horger i Roth 1996]. Pod wpływem czynników stresowych następuje zaburzenie czynności tego układu, co może do-

prowadzić do zmian w zakresie złożonych czynności poznawczych związanych z funkcją tej struktury mózgu. Arnsten i Goldman-Rakic [1998] w badaniu wykonanym na małpach rezusach wykazali, że ekspozycja na stres hałasu powoduje wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych związanych z czynnością kory przedczołowej i że jest to wynikiem nadmiernej aktywacji dopaminergicznej. W badaniach klinicznych wykazano natomiast, że zaburzenia funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię wynikające z nieprawidłowej czynności kory przedczołowej związane są z dysregulacją osi PPN (m.in. hiperkortyzołemią) [Walder i wsp. 2000]. Tak więc w świetle ostatnich badań, struktury kory przedczołowej można również uznać za istotny element regulacji układu reakcji na stres.

ROLA STRESU W WYZWALANIU PIERWSZEGO EPIZODU I NAWROTÓW SCHIZOFRENII

Wydarzenia o charakterze stresu psychicznego we wczesnym okresie życia mogą u osób z odpowiednią predyspozycją genetyczną zwiększyć ryzyko powstania choroby psychicznej, prawdopodobnie poprzez swoiste „uwrażliwienie” układów reakcji na stres na późniejsze wydarzenia o charakterze stresowym.

Na możliwość interakcji predyspozycji genetycznej i stresowych czynników rodzinnych w okresie przedchorobowym wskazują dane badaczy fińskich dotyczące długotrwałych obserwacji dzieci adoptowanych [Wahlberg i wsp. 1997]. Autorzy izraelscy [Agid i wsp. 1999] badali wpływ wydarzenia stresowego o charakterze wczesnej utraty rodzica (śmierć rodzica lub długotrwałą z nim separację występującą przed 17 rokiem życia) na ryzyko wystąpienia schizofrenii. Badaniem objęli 79 par dobranych pod względem wieku lub płci: w każdej z par jedna osoba chorowała na schizofrenię, a druga była zdrowa. Okazało się, że utrata rodzica

zwiększała 3,8-krotnie ryzyko zachorowania na schizofrenię, przy czym w przypadku takiej utraty przed 9 rokiem życia ryzyko wzrastało 4,3-krotnie.

Badania neurobiologiczne wykonane u różnych gatunków zwierząt wskazują, że wczesne sytuacje stresowe doprowadzają do zaburzeń czynności neuroendokrynnej osi PPN z towarzyszącymi nieprawidłowościami w zakresie sekrecji CRH i neuroprzekazników, jak również mogą powodować zmiany w niektórych strukturach mózgu (hipokampie) [Benes 1997, Kaufman i wsp. 2000]. Badacze holenderscy wykazali, że szczury poddane w pierwszych dniach życia stresowi oddzielenia od matki wykazują w okresie dorosłym zaburzenia w zakresie reakcji o charakterze *prepulse inhibition*, podobne do nieprawidłowości neurofizjologicznych w zakresie bramkowania sensomotorycznego stwierdzanych u chorych na schizofrenię [Ellenbroek i wsp. 1998].

Pierwszy epizod schizofrenii pojawiający się najczęściej w okresie wczesnej dorosłości poprzedzony jest zwykle kilkuletnim okresem prodromalnym (zwiastunowym), kiedy to występują niespecyficzne zaburzenia behawioralne, afektywne i poznawcze. Prawdopodobnie jest to okres wzmózonej wrażliwości na sytuacje stresowe powodujące wystąpienie stresu psychicznego. Wykazano, że w okresie tym następuje zwiększenie aktywności osi PPN, głównie o charakterze zwiększenia stężenia kortyzolu [Walker i wsp. 2001]. Działające wtedy czynniki stresowe mogą przyczynić się do wyzwolenia pełnego epizodu psychotycznego. Czynnikiem takim może być np. nowa sytuacja życiowa (np. rozpoczęcie studiów) lub każde wydarzenie życiowe, w stosunku do którego mechanizmy adaptacyjne lub radzenia sobie u osoby z istniejącym już deficytem poznawczo-społecznym okazują się niewystarczające. Spośród czynników biologicznych najwięcej danych wskazuje na możliwość znaczenia w tym względzie infekcji wirusowej o.u.n.

Czynniki stresowe największą rolę odgrywają prawdopodobnie w ujawnieniu się ostrego psychotycznego epizodu schizofrenii. Stwierdzono, że czynniki takie, zwłaszcza występujące w okresie kilku tygodni przed pierwszym epizodem schizofrenii, wywierają efekt patogenetyczny w społecznościach o znacznym zróżnicowaniu, na co wskazują wyniki szerokich badań transkulturowych nad schizofrenią przeprowadzonych pod egidą Światowej Organizacji Zdrowia [Day i wsp. 1987]. Czynniki kulturowe mogą jednak wpływać na znaczenie poszczególnych rodzajów wydarzeń stresowych oraz na sposób radzenia sobie z nimi przez pacjenta [Allotey 1992].

Zgromadzono również wiele informacji co do znaczenia psychicznych czynników stresowych w wyzwalaniu nawrotów schizofrenii. Już ponad ćwierćwiecze temu Vaughn i Leff [1976] wykazali, że wysoki stopień ujawnianych emocji w rodzinie (*expressed emotions*) istotnie usposabia chorych na schizofrenię do występowania częstszych nawrotów choroby. Późniejsze badania w pełni potwierdziły u chorych na schizofrenię patogenną rolę stresu psychicznego wynikającego ze zbyt krytycznego i nadmiernie ingerującego w życie chorego nastawienia rodziny, stanowiąc kanwę dla opracowania odpowiednich procedur edukacyjno-psychoterapeutycznych [Kavanagh 1992].

Możliwość wystąpienia nawrotu u chorych na schizofrenię w następstwie działania stresu psychicznego zależy z jednej strony od częstości i nasilenia czynników stresowych, z drugiej zaś od wielkości deficytu neuropsychologicznego i neurofizjologicznego u danego chorego, upośledzającego sprawność radzenia sobie w takiej sytuacji. U osób, u których dochodzi do nawrotów schizofrenii występuje zwiększona liczba negatywnych wydarzeń życiowych i stwierdza się u nich wyższy wskaźnik doznawania stresu w danym przedziale czasowym, choć niekoniecznie wydarzenia stresowe muszą być skupione w okresie bezpośrednio po-

przedzającym nawrót [Das i wsp. 1997]. Natomiast chorzy na schizofrenię, u których nawrót nie jest poprzedzony wydarzeniem stresowym, przejawiają gorsze umiejętności adaptacyjne i większe zaburzenia czynności o.u.n. stwierdzone w testach neurofizjologicznych (np. mniejsza amplituda fali P300) [Pallanti i wsp. 1997].

Jednym z mechanizmów patogennej interakcji między czynnikami stresowymi a biologicznym podłożem schizofrenii doprowadzającym do powstania lub zaostrzenia objawów psychotycznych jest dysfunkcja dopaminergiczna w o.u.n. Badania zmian biochemicznych poprzedzających nawrót schizofrenii wykazały wzrost aktywności mózgowych układów katecholaminergicznych: noradrenergicznych i dopaminergicznych [Kirkpatrick i wsp. 1992, Van Kammen i wsp. 1990]. Cechy wzmożonej aktywności dopaminergicznej stwierdzono również u chorych nadmiernie reagujących na stres związany z ujawnianiem negatywnych emocji w rodzinie [Tarrier 1989]. Ostatnio Norman i Malla [2001] w obserwacji długoterminowej porównywali wpływ czynników stresowych na nasilenie objawów psychopatologicznych w grupach chorych na schizofrenię, posiadających i nie posiadających obciążenia rodzinnego chorobą psychiczną. Okazało się, że w grupie chorych z obciążeniem rodzinnym zależność między stresem a objawami psychotycznymi (ale nie innymi grupami objawów) była istotnie większa niż w grupie bez takiego obciążenia. Można więc wnioskować, że jednym z elementów genetycznej predyspozycji do schizofrenii jest zwiększona reaktywność na czynniki stresowe mająca charakter objawów psychotycznych.

POSTĘPOWANIE PRZECIWSTRASOWE W LECZENIU SCHIZOFRENII

Ponieważ czynniki stresowe stanowią jeden z istotnych elementów patogenetycznych schizofrenii, możliwość modyfikacji ich efektu stanowi ważny składnik oddzia-

ływań terapeutycznych. Wpływ na reakcję stresową i jej konsekwencje można wywierać za pomocą oddziaływań zarówno psychoterapeutycznych, jak i biologicznych (farmakologicznych), przy czym najlepsze wyniki uzyskuje się przy właściwym połączeniu obu metod. Procedury te stosuje się zarówno w ramach tzw. wczesnej interwencji, mającej na celu rozpoczęcie postępowania terapeutycznego na jak najwcześniejszym etapie rozwoju schizofrenii, jak również w trakcie przebiegu choroby, głównie w celu zapobiegania nawrotom i zaostrzeniom o charakterze psychotycznym.

Prawidłowe stosowanie leków neuroleptycznych stanowi obecnie standard postępowania terapeutycznego na wszystkich etapach przebiegu schizofrenii. Długoterminowe kontynuowanie podawania leków neuroleptycznych po opanowaniu ostrego epizodu psychotycznego zyskało obecnie powszechną akceptację jako metoda profilaktyki farmakologicznej, zapobiegająca nawrotom i zaostrzeniom psychotycznym w tej chorobie. Jednym z mechanizmów biologicznych takiego profilaktycznego działania leków neuroleptycznych jest prawdopodobnie podwyższenie progu wrażliwości na sytuacje stresowe, poprzez stabilizację czynności układów „stresowych”. Dzieje się tak głównie poprzez hamujące działanie tych leków na przekąźnictwo dopaminergiczne struktur limbicznych, w pewnym stopniu również na przekąźnictwo noradrenergiczne związane z procesami wzbudzenia. Badacze japońscy [Nishikawa i wsp. 1985] porównywali u chorych na schizofrenię działanie profilaktyczne dwóch leków neuroleptycznych: pimozydu, selektywnie blokującego receptory dopaminergiczne, i tiorydazyny, wywierającej silne działanie hamujące na układ noradrenergiczny. Działanie profilaktyczne pimozydu było lepsze niż tiorydazyny, natomiast najbardziej skuteczne okazało się skojarzone stosowanie obu leków. Podawa-

nie leków neuroleptycznych powoduje również stabilizację aktywności osi PPN: następuje obniżenie stężenia kortyzolu oraz tendencja do normalizacji stwierdzanych uprzednio patologicznych wyników w teście DST [Rybakowski i Linka 1991, Płocka-Lewandowska i wsp. 2001].

Celem większości interwencji psychologicznych w odniesieniu do chorych na schizofrenię jest dążenie do zmniejszenia doznawania stresu związanego z chorobą oraz nauczenie radzenia sobie z nim. Służyć ma temu przede wszystkim intensywna psychoedukacja chorego i rodziny dotycząca samej choroby i jej leczenia, uczenia się życia z chorobą, jak również jej subiektywnego monitorowania (m.in. rozpoznawania pogorszenia stanu psychicznego). Jednym z celów takiego postępowania jest uzyskanie jak najlepszej współpracy chorego również w procesie terapii farmakologicznej. Bardziej specyficzne metody psychoterapii, również przy udziale rodziny, mogą być pomocne w redukowaniu szczególnego rodzaju sytuacji stresowych, jaką jest np. nadmierna ekspresja negatywnych emocji [Leff 1994].

W ostatnich latach opublikowano dwie metaanalizy w ramach tzw. *Cochrane Database System* dotyczące skuteczności psychologicznych procedur przeciwstresowych: postępowania psychoedukacyjnego oraz interwencji rodzinnych w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. W odniesieniu do różnych procedur psychoedukacyjnych stwierdzono niewątpliwą skuteczność dotyczącą zarówno zmniejszenia zaostrzeń i nawrotów schizofrenii, jak również redukcji liczby rehospitalizacji [Pekkała i Merinder 2000]. Analiza dotychczas opublikowanych prac wykazała również, że interwencje rodzinne mogą powodować zmniejszenie nawrotów schizofrenii i hospitalizacji psychiatrycznych, ale dane są tutaj znacznie mniej jednoznaczne niż w odniesieniu do skuteczności psychoedukacji [Pharoah i wsp. 2000].

PIŚMIENNICTWO

1. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, Troudart T, Bloch M, Hersco-Levy U, Lerer B. 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: 163-72.
2. Allotey S. Rola wydarzeń życiowych w procesie schizofrenicznym. Transkulturowe badania porównawcze na terenie Polski i Ghany. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Bydgoszczy, 1992.
3. Arango C, Kirkpatrick B, Koenig J. At issue: stress, hippocampal neuronal turnover, and neuropsychiatric disorders. *Schizophr Bull* 2001; 27: 477-80.
4. Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys. Evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 362-8.
5. Benes FM. The role of stress and dopamine-GABA interactions in the vulnerability for schizophrenia. *J Psychiatry Res* 1997; 31: 257-75.
6. Cassidy F, Ritchie JC, Carroll BJ. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 747-54.
7. Das MK, Kulhara PL, Verma SK. Life events preceding relapse in schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 1997; 43: 56-63.
8. Day R, Nielsen JA, Korten A, Ernberg G, Dube KC, Gebhart J, Jablensky A, Leon C, Marsella A, Olatawura M. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organization. *Cult Med Psychiatry* 1987; 11: 123-205.
9. Ellenbroek BA, van den Kroonenberg PT, Cools AR. The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res* 1998; 30: 251-60.
10. Elman I, Adler CM, Malhotra AK, Bir C, Pickar D, Breier A. Effect of acute metabolic stress on pituitary-adrenal axis activation in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 979-81.
11. Horger BA, Roth RH. The role of mesoprefrontal dopamine neurons in stress. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10: 395-418.
12. Kaufman J, Plotzky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implication. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 778-90.
13. Kavanagh DJ. Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 601-20.
14. Kendell RE, Juszcak E, Cole SK. Obstetric complications and schizophrenia: a case control study based on standardized obstetric records. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 556-61.
15. Kirkpatrick B, Carpenter WT, Maeda K, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA. Plasma prolactin as a predictor of relapse in drug-free schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 1049-54.
16. Lammers C-H, Garcia-Borreguero D, Schmider J, Gotthard U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJE. Combined dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 803-7.
17. Leff J. Stress reduction in the social environment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; suppl 384: 133-9.
18. Lipkin I, Hornig M, Koob GF, Solbrig MV. Borna Disease Virus – molecular biology and pathogenesis. *Int J Neuropsychopharmacology* 1998; 1 (supl 1): 24.
19. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9: 67-75.
20. Lipska BK, Weinberger DR. Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8906-10.
21. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonnet D. Adult schizophrenia following

- prenatal exposure to an influenza epidemics. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 189-92.
22. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1997; 154: 1497-503.
 23. Nishikawa T, Tsuda A, Tanak AM, Koga I, Ushida Y. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics. Roles of dopaminergic and noradrenergic blockers. Biol Psychiatry 1985; 20: 1161-5.
 24. Norman RM, Malla AK. Family history of schizophrenia and the relationship of stress to symptoms: preliminary findings. Aust N Z J Psychiatry 2001; 35: 217-23.
 25. Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. Schizophr Bull 1984; 10: 300-12.
 26. Pallanti S, Querciolo L, Pazzagli A. Relapse in young paranoid schizophrenic patients: a prospective study of stressful life events, P300 measures, and coping. Am J Psychiatry 1997; 154: 792-8.
 27. Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD002831.
 28. Pharoah FM, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000888.
 29. Piazza PV, Rouge-Pont F, Deroche V, Maccari S, Simon H, LeMoal M. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 8716-20.
 30. Płocka-Lewandowska M, Araszkievicz A, Rybakowski JK. Dexamethasone suppression test and suicide attempts in schizophrenic patients. Eur Psychiatry 2001; 16: 428-31.
 31. Rybakowski J, Linka M. Wpływ leczenia neuroleptycznego na objawy pozytywne i negatywne schizofrenii oraz wyniki testu deksametazonowego. Psychiatr Pol 1991; 25: 1-6.
 32. Rybakowski J, Linka M, Matkowski K, Karnakowski R. Test hamowania deksametazonem a objawy pozytywne i negatywne schizofrenii. Psychiatr Pol 1991; 25: 9-15.
 33. Rybakowski J, Płocka M. Seasonal variations of the dexamethasone suppression test in depression compared with schizophrenia: a gender effect. J Affect Disord 1992; 24: 87-91.
 34. Rybakowski J. Mechanizmy patogenetyczne stresu w chorobach endogennych. Psychiatr Pol 1995; 29: 229-42.
 35. Rybakowski J. Patogeneza schizofrenii. Post Psychiatr Neurol 1998; 7: 141-51.
 36. Vaughn CE, Leff JP. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. Br J Psychiatry 1976; 129: 125-37.
 37. Van Kammen DP, Peters J, Yao J, Van Kammen WB, Neulan T, Shaw D, Linnoila M. Norepinephrine in acute exacerbation of chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 161-8.
 38. Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, Keskitalo P, Pykäläinen L, Lahti I, Moring J, Naarala M, Sorri A, Seitamaa M, Läksy K, Kolassa J, Tienari P. Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. Am J Psychiatry 1997; 154: 355-62.
 39. Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 2000; 48: 1121-32.
 40. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. Psychol Rev 1997; 104: 667-85.
 41. Walker EF, Walder DJ, Reynolds F. Developmental changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. Dev Psychopathol 2001; 13: 721-32.
 42. Yeragani VK. The incidence of abnormal dexamethasone suppression test in schizophrenia: A review and meta-analytic comparison with the incidence in normal controls. Can J Psychiatry 1990; 35: 128-32.