

Udział stresu w etiopatogenezie i przebiegu schizofrenii

The role of stress in etiopathogenesis and the course of schizophrenia

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 72, faks: +48 42 675 77 29, e-mail: adam.wysokinski@umed.lodz.pl

Streszczenie

Psychozy typu schizofrenii stanowią jeden z głównych problemów współczesnej psychiatrii. Wynika to z ich znacznego rozpowszechnienia w populacji ogólnej, ale również ze złożoności problemów psychiatryczno-psychologicznych, które składają się na obraz kliniczny schorzeń z tej grupy. Stan psychiczny osób chorych na schizofrenię jest wypadkową doświadczanych omamów, urojeń, objawów negatywnych, zaburzeń nastroju i zaburzeń funkcji poznawczych oraz działania rozmaitych stresorów. Wymienione objawy i zaburzenia wywierają przewlekły niekorzystny wpływ na funkcjonowanie zawodowe i rodzinne pacjentów, co nie tylko przekłada się na istotne pogorszenie jakości ich życia, lecz także ekspozuje ich na rozmaite stresory psychosocjalne. Przewlekły nadmierny stres to zjawisko o potwierdzonej roli w wyzwalaniu pierwszego epizodu schizofrenii. Ponadto stres rzutuje na przebieg choroby –zwiększa ryzyko jej nawrotowości. Istotnym zadaniem lekarza psychiatry i psychologa jest zwrócenie uwagi na mechanizmy radzenia sobie ze stresem, jakimi dysponuje pacjent, gdyż dzięki nim będzie on w stanie skuteczniej radzić sobie w sytuacjach trudnych.

Słowa kluczowe: schizofrenia, stres, radzenie sobie, czynniki neurotroficzne, BDNF

Abstract

Schizophrenia-like psychoses are one of the major problems in modern psychiatry. This is due not only to their high incidence in the general population, but it is also associated with the complexity of psychiatric and psychological problems, which make up the clinical picture of the diseases in this group. The mental state of people with schizophrenia results from the experienced hallucinations, delusions, negative symptoms, mood disorders, cognitive disorders and the impact of numerous stressors. These symptoms and disorders have a chronic adverse impact on the professional and family life of patients, which translates not only into significant deterioration in the patients' quality of life, but also makes patients more susceptible to various psychosocial stressors. Chronic excessive stress is a phenomenon with a proven role in triggering the first episode of schizophrenia. In addition, stress has a negative impact on the course of the disease due to the increased risk of recurrence. An important task for psychiatrists and psychologists is to draw attention to the mechanisms of coping with stress available to the patient, because with them, patients will be able to deal more effectively with difficult situations.

Key words: schizophrenia, stress, managing, neurotrophic factors, BDNF

WSTĘP

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną, której przebieg wiąże się z dużym cierpieniem pacjentów – wynikającym nie tylko bezpośrednio z objawów, lecz także z wtórnie obniżonego poziomu funkcjonowania rodzinnego, zawodowego i społecznego. Choroba ta powoduje znaczące obniżenie jakości życia. Ciężki przebieg wielu procesów schizofrenicznych jest wypadkową licznych zaburzeń i ich objawów. Oprócz objawów wytwórczych (urojenia i omamy) pacjenci doświadczają objawów negatywnych, takich jak wycofanie, anhedonia, obniżenie aktywności złożonej. Ponadto zaburzenia funkcji poznawczych leżące u podłoża schizofrenii negatywnie wpływają zarówno na przebieg choroby i funkcjonowanie pacjenta, jak i na stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia, co z kolei przekłada się na mniejszą skuteczność terapii. Wobec tak wielokierunkowej symptomatologii leczenie schizofrenii nie może ograniczać się do tłumienia pobudzenia i doznań omamowo-urojeniowych. Musi uwzględniać inne – często znacznie bardziej subtelne – zjawiska, takie jak zaburzenia funkcji poznawczych czy przeżywany stres. Ze względu na niedoskonałość współczesnych metod farmakoterapii stanowi to istotny problem. Wymienione objawy i zaburzenia wywierają przewlekły niekorzystny wpływ na funkcjonowanie zawodowe i rodzinne chorych, co nie tylko przekłada się na pogorszenie jakości ich życia, lecz także ekspozuje ich na rozmaite stresory psychospołeczne

STRES – INFORMACJE OGÓLNE

Pojęcie stresu wywodzi się z prowadzonych w latach 60. XX wieku pionierskich prac Hansa Selye'ego. Zdefiniował on stres jako niespecyficzną reakcję organizmu powstającą w odpowiedzi na działanie bodźców szkodliwych. Selye wyróżnił stres konstruktywny (eustres), czyli motywujący, mobilizujący i poprawiający jakość życia, oraz stres dekonstruktywny (dystres), mający szkodliwy wpływ na organizm. Każda jednostka ma określony optymalny poziom stresu. Poniżej tego progu funkcjonowanie i stan organizmu poprawiają się wraz ze wzrostem nasilenia stresu, a powyżej – wskutek długotrwałości i (lub) nasilenia bodźca stresowego – pojawiają się niekorzystne następstwa działania tego bodźca. Bodźce szkodliwe oddziałujące na organizm to stresory, a całość reakcji przez nie wyzwalanej określa się jako ogólny zespół adaptacyjny (*general adaptative syndrome*, GAS). Koncepcja Selye'ego spotkała się z krytyką części badaczy – ich zdaniem stres nie zawsze jest reakcją niespecyficzną. Wiadomo, że istnieje szereg specyficznych reakcji organizmu na czynniki szkodliwe; charakter tych reakcji zależy zarówno od natury bodźca, jak i od indywidualnych właściwości organizmu (Mason *et al.*, 1976). W przeszłości stres psychologiczny definiowano jako sytuację trudną albo wewnętrzną (emocjonalną) reakcją człowieka na czynniki zewnętrzne (stresory). Współczesne koncepcje stresu podkreślają dwuelementowość tego zjawiska:

uwzględniają i czynniki zewnętrzne, i procesy zachodzące w obrębie jednostki poddanej ich działaniu. Zwraca się również uwagę na znaczenie relacji pośredniczących między tymi czynnikami i procesami. Przykładem takiego ujęcia jest koncepcja fenomenologiczno-poznawcza Lazarusa i Folkmana (1984). Zgodnie z tą teorią stres to określona relacja między osobą a otoczeniem, oceniana przez osobę jako obciążająca lub przekraczająca jej zasoby i zagrażająca dobrostanowi. Omawiana koncepcja podkreśla aspekt poznawczy reakcji stresowej przez uwzględnienie subiektywnej oceny stresora. Subiektywność oceny dotyczy samego źródła stresu i możliwości radzenia sobie z nim.

Z pojęciem zagrożenia dobrostanu proponowanym przez Lazarusa i Folkmana wiąże się teoria zachowania zasobów/cenionych obiektów Hobfolla (*conservation of resources theory*, COR) (Hobfoll, 1989). Zgodnie z COR stres jest reakcją wobec otoczenia, która wiąże się z: a) zagrożeniem utratą zasobów; b) utratą zasobów; c) brakiem wzrostu zasobów. Należy jednak pamiętać, że istnieje również szereg tzw. bodźców sympatykomimetycznych, które są stresorami niezależnie od interpretacji poznawczej – oddziałują przez określone procesy sensoryczne lub metaboliczne i wywołują reakcję stresową wskutek długotrwałego wpływu na organizm. Przykładem bodźca sympatykomimetycznego jest ekspozycja na działanie ekstremalnych temperatur, hałas, wysiłek fizyczny albo substancje chemiczne (np. pochodne amfetaminy).

Subiektywna ocena bodźca stresowego przebiega na poziomie wielu struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Bodziec odebrany przez układ sensoryczny zostaje w strukturach tworzących siatkowatego zintegrowany ze stanami emocjonalnymi, zakodowanymi w podwzgórzu i układzie limbicznym. Zmodyfikowany w ten sposób bodziec dociera do kory nowej, gdzie interpretacji podlega nadane mu „zabarwienie emocjonalne”. Z kory nowej bodziec powraca do układu limbicznego, w którym jest interpretowany w kategoriach „zagrożenie – brak zagrożenia”. Zidentyfikowanie bodźca jako zagrażającego jednostce prowadzi do uruchomienia reakcji stresowej za pośrednictwem podwzgórza. W korze mózgu pod wpływem oddziaływania stresora dochodzi do aktywacji neuronów noradrenergicznych – przez struktury adrenergiczne tworzących siatkowatego powodują one aktywację układu współczulnego. To z kolei przekłada się na intensywniejsze wydzielanie adrenaliny, która przenika przez barierę krew-mózg i aktywuje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Strukturą końcową tej osi są nadnercza. Rdzeń nadnerczy uwalnia aminy katecholowe, powodujące zwiększenie adrenergicznej aktywności somatycznej organizmu. Z kolei kora nadnerczy, pod wpływem hormonu korykotropowego (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) uwalnianego przez przysadkę, wydziela glukokortykoidy (kortyzol i kortykosteron) oraz mineralokortykoidy (głównie aldosteron). Wskutek pobudzenia przysadki dochodzi również do aktywacji osi somatotropowej i tarczycowej. Interakcje między zjawiskami wewnątrzwydzielniczymi występującymi w przebiegu długotrwałego stresu leżą

u podłoża wspomnianego wyżej zespołu GAS. W ramach tego zespołu wyróżnia się trzy stadia: 1) reakcję alarmową – polegającą na mobilizacji sił obronnych organizmu; 2) stadium odporności – odpowiadające pełnemu przystosowaniu się do stresora; 3) stadium wyczerpania – występujące, gdy w przypadku odpowiednio długiego i (lub) nasilonego działania stresora wyczerpie się energia przystosowania, czego następstwem jest rozwój niekorzystnych zmian w organizmie, np. schorzeń psychosomatycznych. Z kolei aktywacja adrenergiczna i związane z nią pobudzenie układu współczulnego leżą u podłoża opracowanej przez Cannona koncepcji reakcji „walcz lub uciekaj” (*fight or flight*) (Cannon i de la Paz, 1911). Ogólnie stwierdzić można, że bezpośrednia aktywacja układu autonomicznego odpowiada za natychmiastowe skutki działania stresora, aktywacja rdzenia nadnerczy – za skutki pośrednie, a pobudzenie przedniego płata przysadki oraz wtórna aktywacja osi nadnerczowej, somatotropowej i tarczycowej – za skutki długoterminowe.

W przypadku bodźców o nasileniu mniejszym od optymalnego dla jednostki poziomu stresu aktywacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza korzystnie wpływa na funkcjonowanie organizmu, natomiast skutek wzmożonej aktywności nadnerczy dochodzi do nadmiernego wzrostu stężenia kortyzolu, który wiąże się z białkiem transportującym – transkortyną. Powstałe w ten sposób kompleksy nie mogą przejść przez barierę krew–mózg. Prowadzi to do zaburzenia sprzężenia zwrotnego osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, czego następstwem mogą być zmiany na poziomie komórek i tkanek narządów docelowych.

Istnieje wiele systemów klasyfikacji stresorów, m.in. na podstawie stopnia ich nasilenia (stresory ekstremalne, o średniej sile i tzw. drobne codzienne uciążliwości) oraz na podstawie kryteriów czasowych (stresory jednorazowe, periodyczne/cykliczne i chroniczne oraz sekwencja stresorów, gdy jeden stresor inicjuje kolejny). Istotne jest rozróżnienie stresorów niekontrolowanych i kontrolowanych. Przykład stresora kontrolowanego stanowi choroba, w której przypadku możliwe jest podejmowanie działań mających na celu zapobieganie i leczenie. Kontrola większości stresorów ma charakter częściowy i ograniczony, a sama czynność kontrolowania stresora, polegająca na podejmowaniu określonej aktywności w sytuacji stresowej, nosi miano radzenia sobie (*coping*).

Radzenie sobie definiuje się jako pobudzaną przez sytuację stresową aktywność ukierunkowaną na odzyskanie równowagi między wymaganiami i możliwościami oraz na poprawę stanu emocjonalnego. Lazarus i Folkman (1984) przez radzenie sobie rozumieją stale zmieniające się poznawcze i behawioralne wysiłki mające na celu opanowanie określonych zewnętrznych i wewnętrznych wymagań ocenianych przez osobę jako obciążające lub przekraczające jej zasoby. W ujęciu psychoanalitycznym radzenie sobie różni się od mechanizmów obronnych elastycznością, dobrowolnością, celowością i zróżnicowaniem. Jednakże – ponieważ ocena sytuacji nie musi być realistyczna, a cel aktywności nie

musi być uświadomiony – mechanizmy obronne, u których podłoża leży zniekształcanie rzeczywistości (np. wyparcie), mogą zostać uznane za formę radzenia sobie.

Radzenie sobie jest rozpatrywane na poziomie: 1) procesu – całości aktywności podejmowanej przez człowieka; 2) strategii – będącej składową procesa radzenia sobie; 3) stylu – indywidualnie zróżnicowanej dyspozycji determinującej zachowanie się w warunkach stresowych. Styl to pewna dyspozycja, w ramach której w danej sytuacji aktywowany zostaje konkretny proces, obejmujący kilka wybranych strategii. Radzenie sobie pełni dwie podstawowe funkcje: funkcję instrumentalną – zorientowaną na problem, czyli na poprawę relacji podmiotu z otoczeniem, oraz funkcję samoregulacji emocji – służącą obniżaniu przykrego napięcia i łagodzeniu innych negatywnych stanów emocjonalnych. Nie jest to jednak rozróżnienie kategorii lub mechanizmów radzenia sobie, gdyż ta sama forma radzenia sobie może służyć realizacji obu funkcji.

Lazarus (1993) scharakteryzował radzenie sobie w następujący sposób: ludzie używają różnorodnych strategii radzenia sobie; niektóre strategie wykazują większą stałość występowania w różnych sytuacjach; radzenie sobie zmienia się w miarę trwania danej sytuacji i zależy od oceny możliwości jej zmiany – jeśli przyczyna stresu zostanie uznana za niepodatną na zmiany, przeważają strategie zorientowane na emocje, a jeśli przyczyny można kontrolować przez odpowiednie działanie, przeważa radzenie sobie zorientowane na problem; w określonej sytuacji stresowej kobiety i mężczyźni przejawiają podobny wzór radzenia sobie.

Współcześnie sądzi się, że skutki sytuacji stresowanej w większym stopniu zależą od radzenia sobie niż od obiektywnych cech stresora. W związku z tym zwraca się uwagę na możliwość oceny radzenia sobie. Jedną z metod pozwalających na przedstawienie profilu stylu radzenia sobie jest kwestionariusz Kierunki Radzenia Sobie z Aktualnymi Problemami (*Coping Orientations to Problems Experienced*, COPE) (Carver *et al.*, 1989); polska adaptacja została wykonana pod kierunkiem Wrześniewskiego. Nie ma jednak pełnej zgodności co do tego, które strategie radzenia sobie są efektywniejsze. Zdaniem Holahana i wsp. (1996) bardziej adaptacyjne są strategie konfrontacyjne, z kolei Zeidner i Saklofske (1996) uważają, że każda strategia w niektórych sytuacjach i u niektórych osób może być skuteczna. Trafna jest uwaga Lazarusa (1993) mówiąca o tym, że nie należy oceniać skuteczności radzenia sobie w oderwaniu od kontekstu sytuacyjnego i osobowego.

UDZIAŁ STRESU W ETIOPATOGENEZIE I PRZEBIEGU SCHIZOFRENII

Środowisko społeczne odgrywa istotną rolę w przebiegu schizofrenii. Jednym z priorytetów w leczeniu tej choroby jest identyfikacja oraz – w miarę możliwości – minimalizowanie wpływu wszelkich źródeł stresu społecznego. Paradoksalność sytuacji trafnie podsumowali Dean i Murray (2007) w swojej monografii na temat schizofrenii:

„[...] oczekujemy, że w otaczającym nas postawionym na głowie świecie osoby chore na schizofrenię będą sobie radzić z czynnikami społecznymi, które my sami, o wiele mniej podatni na działanie stresorów, określilibyśmy jako niedające się tolerować”.

Przewlekły nadmierny stres jest zjawiskiem o potwierdzonej roli w wyzwalaniu pierwszego epizodu schizofrenii (Maynard *et al.*, 2001). Ponadto stres wywiera niekorzystny wpływ na przebieg choroby – zwiększa ryzyko jej nawrotowości. Istotnym zadaniem lekarza psychiatry i psychologa jest zwrócenie uwagi na mechanizmy radzenia sobie ze stresem, jakimi dysponuje pacjent, gdyż dzięki nim będzie on mógł skuteczniej radzić sobie w sytuacjach trudnych.

Ekspozycja na sytuacje stresowe jest potwierdzonym czynnikiem wyzwalającym epizod psychotyczny typu schizofrenicznego (Day *et al.*, 1987). Szczególne znaczenie przypisuje się stresorom oddziałującym w okresie dziecięcym, kiedy występuje wzmoczona podatność OUN i układu wewnątrzwydzielniczego na stresory (Thompson *et al.*, 2004). Udział reakcji stresowych w rozwoju schizofrenii podkreśla się w hipotezie „dwóch uderzeń” (*two-hit hypothesis*) (Bayer *et al.*, 1999), zgodnie z którą zmiany w obrębie mózgu powstałe wskutek zaburzeń procesów neurorozwojowych („pierwsze uderzenie”) są podłożem zwiększonej wrażliwości jednostki na bodźce stresowe. Jeśli w życiu tak predysponowanej osoby wystąpi zdarzenie traumatyczne („drugie uderzenie”), to zostanie zainicjowany ciąg zjawisk, których kliniczną manifestacją może być psychoza typu schizofrenii (Maynard *et al.*, 2001). Podkreślić należy, że do rozwoju procesu psychotycznego nie wystarczy zaistnienie tylko jednego z wymienionych czynników („uderzeń”). Przywołana hipoteza tłumaczy zatem, dlaczego do rozwoju schizofrenii nie dochodzi u części osób z nieprawidłowościami neurorozwojowymi zwiększającymi podatność na zachorowanie, a także u części osób, które są poddawane działaniu rozmaitych stresorów i sytuacji traumatycznych, ale nie są szczególnie podatne na zachorowanie.

Sytuacje trudne nie tylko wpływają na wystąpienie pierwszego epizodu psychozy, lecz także (być może w znacznym stopniu) wiążą się z ryzykiem nawrotu schizofrenii (Chabungbam *et al.*, 2007). Nie wyjaśniono jednak do końca, jaki jest kierunek zależności przyczynowej między nawrotem choroby a reakcją stresową – nie da się wykluczyć, że inne czynniki (np. niestosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia związane z obecnością działań ubocznych leków) są pierwotną przyczyną nawrotu, a do reakcji stresowej dochodzi wskutek nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych oraz towarzyszących im zaburzeń funkcjonowania.

U pacjentów ze schizofrenią częściej stwierdza się niższy poziom radzenia sobie w sytuacjach trudnych, niższą samoocenę, silniejszą tendencję do unikania i niższy poziom korzystania ze wsparcia społecznego (Horan *et al.*, 2007). Phillips i wsp. (2009) podkreślają znaczenie działań terapeutycznych nakierowanych na rozwój różnorodnych strategii radzenia sobie, gdyż (jak słusznie zaznaczają) nie istnieje

strategia uniwersalna, a szeroki repertuar strategii sprzyja skuteczności radzenia sobie w sytuacjach trudnych.

MECHANIZMY LEŻĄCE U PODŁOŻA WPŁYWU STRESU NA ROZWÓJ I PRZEBIEG SCHIZOFRENII

Bodźce stresowe mogą wpływać na proces rozwoju OUN na poziomie procesów neurogenezy i procesów neurorozwojowych. W większości zjawisk tego typu pośredniczą glukokortykoidy (kortyzol i kortykosteron). Należy zwrócić uwagę na fakt, że szereg zmian zachodzących na poziomie komórek OUN odpowiada obserwacjom opartym na paradygmacie neurorozwojowej koncepcji schizofrenii. Skutkami działania czynników stresowych są m.in. zmniejszenie objętości hipokampa, redukcja liczby molekuł adhezyjnych NCAM (*neural cell adhesion molecule*) z dołączonymi resztami kwasu polisialowego oraz spadek poziomu mRNA podjednostek NR2A i NR2B receptora NMDA dla kwasu glutaminowego (Ellenbroek *et al.*, 2005). Zmiany te prowadzą do upośledzenia plastyczności i czynności układu glutaminergicznego, co może przejawiać się pogorszeniem sprawności funkcji poznawczych.

Oprócz zmian na poziomie neuronów hipokampa w przebiegu ekspozycji na stresory obserwuje się zmiany na poziomie mózdzku i komórek glijowych. Obecność zmian w mózdzku jest związana z bardzo wysoką gęstością receptorów dla glukokortykoidów w obrębie tej struktury (Sapolsky *et al.*, 1988). Z kolei nieprawidłowości rozwojowe mózdzku mogą brać udział w etiopatogenezie schorzeń neurorozwojowych, m.in. schizofrenii i autyzmu (Fatem i *et al.*, 2008).

U podłoża wpływu glukokortykoidów na komórki nerwowe leżą m.in. zjawiska związane ze stresem oksydacyjnym, zmniejszenie napływu glukozy do neuronów i zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia kwasu glutaminowego z towarzyszącym mu wzrostem stężenia jonów Ca^{2+} (Lu *et al.*, 2003). Co ciekawe, liczne obserwacje potwierdzają, że u kobiet istnieją pewne czynniki chroniące przed niekorzystnym działaniem glukokortykoidów na neurony (Llorente *et al.*, 2009). Do tych czynników zalicza się ochronne działanie krążących steroidowych hormonów płciowych oraz ich wpływ na rozwój neuronalny i strukturalny OUN (Cooke *et al.*, 1998).

Stres wpływa na ekspresję czynników neurotroficznych, a tym samym – na proces neurogenezy i przeżywalność dojrzałych neuronów. Czynniki neurotroficzne (*neurotrophic factors*) to grupa substancji niezbędnych do przeżycia, różnicowania i wzrostu neuronów; czynniki te są wydzielane przez neurony i komórki nienerwowe unerwiane przez daną populację neuronów (Wysokiński i Gruszczynski, 2008). Czynnikiem neurotroficznym pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) jest drugą po czynniku wzrostu nerwów scharakteryzowaną neurotrofiną – po raz pierwszy wyizolowali go Barde i wsp. (1982). Stwierdzono, że zarówno stres doświadczany

przez zwierzęta laboratoryjne w okresie rozwoju płodowego (Fumagalli *et al.*, 2004), jak i ekspozycja dorosłego organizmu na hormon stresu – kortykosteron (Jacobsen i Mørk, 2006) są związane ze zmniejszeniem ekspresji BDNF w obrębie OUN. Podobnie jak w przypadku niekorzystnego wpływu glukokortykoidów na neurony, w przypadku wpływu na stężenie BDNF wykazano różnice między płciami (Kikusui *et al.*, 2009). U samców szczurów wcześniej oddzielonych od matek stężenie BDNF w obrębie hipokampa było niższe niż u tych, które oddzielono od matek w późniejszym okresie życia. U samic nie stwierdzono takiej różnicy.

Wykazano ponadto, że powodowana przez zwiększony poziom kortykosteronu dysregulacja w zakresie BDNF ulega normalizacji po leczeniu lekami o działaniu przeciwdepresyjnym (Dwivedi *et al.*, 2006) – obecnie jest to jeden z postulowanych mechanizmów działania leków z tej grupy.

Na wielkość wpływu stresu doświadczanego we wczesnym okresie życia na zmiany strukturalne hipokampa, ciała migdałowatego oraz istoty szarej kory mózgu może rzutować polimorfizm Val66Met genu BDNF. U nosicieli allelu metioninowego stwierdza się większą redukcję objętości tych struktur, wzmożone nasilenie zaburzeń depresyjnych i gorsze funkcjonowanie pamięci operacyjnej (Gatt *et al.*, 2009). Z kolei Shalev i wsp. (2009) zaobserwowali, że poziom kortyzolu w ślinie w odpowiedzi na stres jest wyższy u mężczyzn homozygot Val/Val w porównaniu z mężczyznami heterozygotami Val/Met; u kobiet odnotowano zależność odwrotną. W grupie kobiet różnica stężenia kortyzolu między homozygotami Val/Val i heterozygotami Val/Met była o wiele mniejsza niż w grupie mężczyzn.

Wpływ stresu na poziom BDNF odnotowano również u pacjentów z zespołem stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder*, PTSD) (Dell’Osso *et al.*, 2009) oraz u chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, którzy doświadczyli traumatycznych zdarzeń (Kauer-Sant’Anna *et al.*, 2007).

Znacznie mniej badań dotyczy wpływu stresu na inne czynniki neurotroficzne, m.in. NT-3 (neurotrofina 3). Dostępne publikacje wskazują, że działanie stresu może prowadzić do spadku ekspresji NT-3 w strukturach OUN (Marais *et al.*, 2008; Ueyama *et al.*, 1997). Istnieją jednak również doniesienia, zgodnie z którymi stres może skutkować wzrostem stężenia NT-3, co – w powiązaniu z obniżeniem stężenia BDNF – wskazywałoby na istotną rolę tej neurotrofiny w zachowaniu plastyczności neuronalnej i adaptacji do sytuacji stresowej (Smith *et al.*, 1995).

WNIOSKI

Istnieją liczne dowody wskazujące na istotną rolę stresu w etiopatogenezie schizofrenii. Coraz więcej danych pozwala połączyć mechanizmy występujące u podłoża tej choroby (głównie w zakresie zmian neurorozwojowych) i biologiczne następstwa działania przewlekłych stresorów o nasileniu przekraczającym możliwości kompensacyjne.

Czynniki stresowe rzutują też na przebieg choroby – mogą np. przyczynić się do nawrotu psychozy. W związku z tym rozwijanie i doskonalenie metod radzenia sobie w trudnych sytuacjach życiowych są ważnymi elementami terapii schizofrenii i profilaktyki jej nawrotów.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji.

Piśmiennictwo

- Barde YA, Edgar D, Thoenen H: Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982; 1: 549–553.
- Bayer TA, Falkai P, Maier W: Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “two hit hypothesis.” *J Psychiatr Res* 1999; 33: 543–548.
- Cannon WB, de la Paz D: Emotional stimulation of adrenal secretion. *Am J Physiol* 1911; 28: 64–70.
- Carver CS, Scheier ME, Weintraub JK: Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989; 56: 267–283.
- Chabungbam G, Avasthi A, Sharan P: Sociodemographic and clinical factors associated with relapse in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 587–593.
- Cooke B, Hegstrom CD, Villeneuve LS *et al.*: Sexual differentiation of the vertebrate brain: principles and mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 1998; 19: 323–362.
- Day R, Nielsen JA, Korten A *et al.*: 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.
- Dean K, Murray R: Lectures in Schizophrenia. Current Medicine Group, London 2007.
- Dell’Osso L, Carmassi C, Del Debbio A *et al.*: Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 899–902.
- Dwivedi Y, Rizavi HS, Pandey GN: Antidepressants reverse corticosterone-mediated decrease in brain-derived neurotrophic factor expression: differential regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone. *Neuroscience* 2006; 139: 1017–1029.
- Ellenbroek BA, Derks N, Park HJ: Early maternal deprivation retards neurodevelopment in Wistar rats. *Stress* 2005; 8: 247–257.
- Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD *et al.*: The role of cerebellar genes in pathology of autism and schizophrenia. *Cerebellum* 2008; 7: 279–294.
- Fumagalli F, Bedogni F, Perez J *et al.*: Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1348–1354.
- Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C *et al.*: Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 681–695.
- Hobfoll SE: Conservation of resources. A new attempt at conceptualizing stress. *Am Psychol* 1989; 44: 513–524.
- Holahan CJ, Moos RH, Schaefer JA: Coping, stress resistance, and growth: conceptualizing adaptive functioning. In: Zeidner M, Endler NS (eds.): *Handbook of Coping: Theory, Research, Applications*. John Wiley & Sons, New York 1996: 24–43.
- Horan WP, Ventura J, Mintz J *et al.*: Stress and coping responses to a natural disaster in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007; 151: 77–86.
- Jacobsen JP, Mørk A: Chronic corticosterone decreases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein in the hippocampus, but not in the frontal cortex, of the rat. *Brain Res* 2006; 1110: 221–225.

- Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC *et al.*: Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord* 2007; 9 Suppl 1: 128–135.
- Kikusui T, Ichikawa S, Mori Y: Maternal deprivation by early weaning increases corticosterone and decreases hippocampal BDNF and neurogenesis in mice. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 762–772.
- Lazarus R, Folkman S: *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer, New York 1984.
- Lazarus RS: Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med* 1993; 55: 234–247.
- Llorente R, Gallardo ML, Berzal AL *et al.*: Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. *Int J Dev Neurosci* 2009; 27: 233–241.
- Lu J, Goula D, Sousa N *et al.*: Ionotropic and metabotropic glutamate receptor mediation of glucocorticoid-induced apoptosis in hippocampal cells and the neuroprotective role of synaptic *N*-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience* 2003; 121: 123–131.
- Marais L, van Rensburg SJ, van Zyl JM *et al.*: Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus. *Neurosci Res* 2008; 61: 106–112.
- Mason JW, Maher JT, Hartley LH *et al.*: Selectivity of corticosteroid and catecholamine responses to various natural stimuli. In: Serban G (ed.): *Psychopathology of Human Adaptation*. Plenum Press, New York 1976: 147–171.
- Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA *et al.*: Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001; 27: 457–476.
- Phillips LJ, Francey SM, Edwards J *et al.*: Strategies used by psychotic individuals to cope with life stress and symptoms of illness: a systematic review. *Anxiety Stress Coping* 2009; 22: 371–410.
- Sapolsky RM, Packan DR, Vale WW: Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: in vitro demonstration. *Brain Res* 1988; 453: 367–371.
- Shalev I, Lerer E, Israel S *et al.*: BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 382–388.
- Smith MA, Makino S, Kvetnanský R *et al.*: Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 234–239.
- Thompson JL, Pogue-Geile MF, Grace AA: Developmental pathology, dopamine, and stress: a model for the age of onset of schizophrenia symptoms. *Schizophr Bull* 2004; 30: 875–900.
- Ueyama T, Kawai Y, Nemoto K *et al.*: Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain. *Neurosci Res* 1997; 28: 103–110.
- Wysokiński A, Gruszczyński W: Neurotrofiny – aktualny stan wiedzy. *Postępy Psychiatr Neurol* 2008; 17: 385–390.
- Zeidner M, Saklofske D: Adaptive and maladaptive coping. In: Zeidner M, Endler NS (eds.): *Handbook of Coping: Theory, Research, Applications*. John Wiley & Sons, New York 1996: 505–531.