

Barndomstraumer og psykoser: en integrert forståelsesmodell

Relasjonstraumer i barndommen kan være knyttet til utvikling av sensitivitet for stress og til utvikling av psykoser. Det kan skyldes endringer i hjernens systemer for hvordan stress fortolkes og oppleves av individet.

TEKST

Cecilie C. Waade

Roger Hagen

Roar Fosse

PUBLISERT 5. juni 2013

ABSTRACT:

Childhood trauma and psychosis: an integrated framework of psychosis etiology

The biogenetic perspective in the understanding of psychotic disorders has slowly been replaced by bio-psycho-social models that highlight the interaction between environmental stress and genes. Still, the relative roles of genes and stress are unclear and it has been questioned whether stress as such can cause psychosis in the absence of vulnerability genes. In this paper we argue that child adversity could affect psychological and neurobiological development by causing a vulnerability for psychosis. Stress might affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis which is the main stress-regulatory system of the brain, its forebrain regulating regions, and the dopamine system, leading to an enhanced stress sensitivity that precedes psychosis debut. The authors argue that this neurodevelopmental dynamic might provide the basis for an integrated framework of psychosis etiology.

Keywords: child adversity, psychotic disorders, stress regulation

Relasjonstraumer^[1] i barndommen – som fysisk mishandling, seksuelt misbruk, og omsorgssvikt – er knyttet til utviklingen av en rekke psykiske lidelser (Larkin & Read, 2008). Voksne med psykoser har i større grad enn normalbefolkningen og andre pasientgrupper erfart slike alvorlige traumer i barndommen (se Klæth & Hagen, 2009 for en innføring). For eksempel viste en metaanalyse av 59 studier på inneliggende pasienter med psykose en forekomst av seksuelt eller fysisk overgrep i barndommen hos 55 % av mennene og 65 % av kvinnene (Read, Morrison & Ross, 2005). En gjennomgang av seks studier av pasienter med schizofreni fant emosjonelt misbruk hos 47 % og emosjonell neglisjering hos 51 % (Read, Fink, Rudegear, Feletti & Whitfield, 2008). En metaanalyse av 36 studier fant at en rekke ulike former for barndomstraumer (overgrep, neglisjering, foreldres død) hver økte risikoen for psykose med mellom 70 % og 240 % (Varese et al., 2012). Både prospektive og retrospektive studier har vist en dose-respons- sammenheng mellom antall alvorlige barndomstraumer og psykose

(Read, Bentall & Fosse, 2009). I en studie som så på relasjonen mellom antall traumer og ettervirkninger av disse hos 6,437 barn, fant Schreier et al. (2009) at erfaringer med mobbing i 8–10-årsalderen doblet risikoen for psykosesyntomer i 12-årsalderen. Barn som var utsatt for flere typer mobbing, hadde en 360 % høyere risiko for å utvikle psykosesyntomer. Denne kumulative effekten av traumer virker å bety mer for utviklingen av psykosesyntomer enn barnets alder ved traumatiseringen (Arsenault et al., 2011).

Til tross for høye forekomstrater av alvorlige barndomstraumer, og forskningsfunn som viser til en dose-respons-sammenheng mellom traumer og psykoser, satses det fremdeles enorme ressurser på å identifisere genetiske varianter som kan ligge til grunn for psykoselidelser. I sårbarhet-stress-modellen fra 1977 åpnet imidlertid Zubin og Spring for at sårbarhet kan bero på tidlige stresserfaringer, spesielt ekstreme belastninger, selv om de også anså samspillet med genetikk som sentralt. I tråd med det sistnevnte har det vært et økende fokus i forskningen det siste tiåret på samspillet mellom stress og genetikk for utviklingen av psykoser (Boks, 2012). Likevel er den forholdsmessige betydningen av disse faktorene fremdeles omdiskutert, og det er heller ingen enighet i feltet om hvordan mekanismene for stress og andre faktorer bidrar til utviklingen av psykoser.

«Hjernefunksjoner er ofte endret på samme måte i psykoser som det en ser etter alvorlig stress i oppveksten»

I denne artikkelen vil vi skissere en integrert, traumbasert bio-psyko-sosial modell for psykoser. Vi vektlegger nyere forskning som viderefører tidligere modeller på feltet (jf. DeBellis, 2005; Read, Perry, Moskowitz & Connolly, 2001). Vi begynner med å gjennomgå studier som viser en sammenheng mellom de endringene som ses i hjernens systemer for stressprosessering ved psykoser og etter barndomstraumer, hvor vi tar utgangspunkt i hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA -aksen) som en forklaringsmodell. Deretter gjengir vi funn som tyder på at barndomstraumer også bidrar til en økt sensitivitet for stress og en stressutløst psykose i ungdom og voksen alder.

Psykososial påvirkning av biologiske prosesser som mekanisme ved psykoser

Gjentakende stress som relasjonstraumer i barndommen kan være knyttet til utviklingen av strukturelle og funksjonelle endringer i hjernen (Hart & Rubia, 2012; Teicher, 2002). Dette kan da observeres i funksjoner som er sentrale for prosesseringen av stress, herunder særlig HPA -aksen og dens reguleringsområder i fremre hjernebark og hippocampus (Guilliams & Edwards, 2010). I tillegg kan man se endringer i det mesokortikolimbiske dopaminsystemet, som er et system som blir aktivert sammen med HPA -aksen ved stress (Trainor, 2011). Nedenfor vil vi beskrive hovedtrekk fra

forskningssliteraturen om hvordan endringer i de nevnte funksjonene også ses ved psykoser og samstemmer med konsekvensene av alvorlige stressbelastninger tidlig i livet.

HPA-aksen

Eksperimentell forskning på dyr og klinisk forskning på mennesker har vist at tidlig og alvorlig relasjonsstress kan indusere flere langtidsforstyrrelser i HPA -aksen. Blant disse endringene er økte nivåer av kortisol, en økt reaktivitet på stress og endret størrelse og økt produksjon av kortikotrofinutløsende faktor i hypothalamus (Heim, Newport, Mletzko, Miller & Nemeroff, 2008; van Harmelen et al., 2010). Forandringer er også observert i hypofysen, som blant annet økt størrelse i tenårene, reduserte forbindelser mellom celler som er responsive på stresshormoner, og en endret reaktivitet på stresshormoner (Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008).

Tilsvarende endringer i HPA -aksen har også vært observert både ved psykosedebut og vedvarende psykoser/schizofreni (Read et al., 2009). Dette inkluderer økt størrelse på hypothalamus, blant annet i den paraventrikulære kjernen som kontrollerer HPA -aksen (Goldstein et al., 2007). Den normale, dynamiske utviklingen i hypofysen som en kan se fra barndom til voksen alder, er også endret hos enkelte individer med psykoselidelser, med en økt størrelse før psykosedebut og en redusert størrelse ved kroniske psykosetilstander, hvis man sammenligner med funn fra normalgrupper (Pariante, 2008). Både ved psykoser og før psykosedebut ses endringer, oftest i form av økninger i kortisolnivået (Walker et al., 2010). Hos pasienter med psykose er det også rapportert om sammenhenger mellom kortisolnivå og barndomstraumer (Braehler et al., 2005; Mondelli et al., 2010).

Hippocampus

Blant de endringene som kan studeres i hippocampus etter tidlige relasjonsbelastninger, er redusert størrelse i denne hjerneregionen, spesielt på venstre side (Teicher, Anderson og Polcari, 2012). Teicher et al. (2012) observerte at størrelsen i disse hjerneregionene var redusert både i de delene av hippocampus som er mest sensitive på stresshormoner, og i de delene som har en sentral rolle i reguleringen av HPA -aksen og av dopaminsystemets respons på stress (subiculum). I tillegg er en rekke detaljerte celleendringer observert i hippocampus etter alvorlig stress, som atrofi av dendritter, forstyrrelser i synapseforbindelser og redusert uttrykk av kortisolreseptorer (Dannlowski et al., 2012; Patel, Katz, Karssen & Lyons, 2008).

Hos mange pasienter med psykoser har en også funnet at størrelsen på hippocampus er redusert, og også her særlig på den venstre siden (Shepherd, Laurens, Matheson, Carr & Green, 2012). Det har i hjerneavbildningsstudier vært vanskelig å identifisere hvilke deler av hippocampus som er mest berørt, men de fremre områdene som inkluderer subiculum, er indikert, med sannsynlige konsekvenser for reguleringen av både HPA -aksen og dopaminsystemet (Shepherd et al., 2012). Samtidig er redusert uttrykk av kortisolreseptorer observert i de fleste underområdene (Webster, Knable, O'Grady,

Orthmann & Weickert, 2002). Detaljerte endringer er også funnet i nervecellenes struktur ved psykose, endringer som er i tråd med det en ser etter stress, som atrofi av dendritter (Rosoklija et al., 2000).

Fremre hjernebark

Studier av både mennesker og dyr viser at tidlig, alvorlig stress kan føre til strukturelle endringer i den fremre hjernebarken. Dette inkluderer en redusert størrelse i midtre ventrale og dorsolaterale områder og i anterior cingulate (Hart & Rubia, 2012; Van Harmelen et al., 2010). Dyrestudier har i tillegg avdekket en rekke detaljerte endringer, som redusert forgrening av nervecellenes dendritter (Van Harmelen et al., 2010). I tillegg ses redusert uttrykk av kortisolreseptorer som er knyttet til en forstyrret regulering av HPA -aksen (Chiba et al., 2012).

Tilsvarende endringer kan også observeres hos individer med psykosetilstander, som redusert størrelse i midtre, ventrale og dorsolaterale områder og i anterior cingulate (Ellison-Wright & Bullmore, 2010; Williams et al., 2012). Sheffield, Williams, Woodward og Heckers (2013) observerte en korrelasjon mellom redusert størrelse i fremre hjernebark og seksuelt misbruk i barndommen hos pasienter med psykose. Som ved tidlig alvorlig traumatisering ses i tillegg en rekke detaljerte endringer i den fremre hjernebarken, blant annet et redusert uttrykk av reseptorer for kortisol (Sinclair, Fullerton, Webster & Weickert, 2012) og endringer i cellenes dendritter (Benes & Berretta, 2001).

Dopaminsystemet

At stress potent aktiverer dopaminsystemet (Trainor, 2011), er høyst relevant ettersom endret dopaminfunksjon lenge har vært fremført som en hovedmodell for psykoser. Alvorlig stress tidlig i livet er knyttet til en rekke endringer i dopaminsystemet. Dette inkluderer økt sensitivitet på nye stresserfaringer; den er knyttet til økt utløsning av dopamin i striatum (Pruessner et al., 2010; Trainor, 2011). I den fremre hjernebarken ses derimot et redusert dopaminuttrykk etter kronisk stress (Mizoguchi et al., 2000).

Fullt sammenfallende endringer ses i dopaminsystemet hos psykosepasienter. Særlig veldokumentert er økt dopaminaktivitet i striatum (Howes & Kapur, 2009), mens nyere forskning tyder på en redusert dopaminaktivitet i den fremre hjernebarken (Scornaiencki, Cantrup, Rushlow & Rajakumar, 2009).

Traumepåvirket stress-sensitivitet

Et annet tegn på at traumatisering kan være sentralt for psykoser, er at tidlige traumer kan bidra til utviklingen av sensitivitet for stress. Studier av den generelle befolkningen indikerer at en eksponering for alvorlig stress i barndommen er knyttet til en påfølgende økt emosjonell reaktivitet på dagligdagse hendelser som varer inn i voksen alder (Glaser, van Os, Portegijs & Myin-Germeys, 2006). Disse studiene sammenfaller med nevrobiologisk forskning som viser at stress tidlig i livet er knyttet til en økt

reaktivitet også i HPA -aksen og dopaminsystemet (Liu et al., 1997; Pruessner, Champagne, Meaney & Dagher, 2004).

Et funn fra enkelte studier er at mennesker med psykoser har en økt sensitivitet på stress (Read et al., 2009). Nyere studier tyder på at traumer bidrar til denne økte sensitiviteten. I en studie av 50 pasienter med psykose observerte Lardinois, Lataster, Mengelers, van Os og Myin-Germeys (2011) at barndomstraumer var knyttet til en økning i både emosjonelle og psykotiske reaksjoner på små stressorer i dagliglivet. Fra en prospektiv studie av over 3000 ungdommer rapporterte Lataster, Myin-Germeys, Lieb, Wittchen og van Os (2012) en sammenheng for både barndomstraumer og nylig inntrufne stressende hendelser med positive og negative psykosesyntomer. Dernest viste de at for ungdommer som hadde erfart barndomstraumer, sammenliknet med de som ikke hadde erfart det, var det en 308 % høyere forekomst av psykosesyntomer ved eksponering for nye belastninger.

Også ulike genvarianter kan bidra til stress-sensitivitet og dermed moderere sammenhengen mellom traumer og psykosesyntomer (Aas et al., 2012; Collip et al., 2013; Stefanis et al., 2013). Dette understreker at utviklingen av stress-sensitivitet kan bero på et sammensatt samspill mellom genetikk og miljø, et samspill som i økende grad blir fokusert på i forskningen (Boks, 2012). Økt sensitivitet for stress er imidlertid neppe en spesifikk risikofaktor for psykoser men snarere noe som øker muligheten for hele spekteret av psykiske lidelser. Videre har flere forskere påpekt at medfødt sensitivitet kan være fordelaktig når miljøet som erfares i oppveksten er positivt (e.g. Aron, 2006). For eksempel fant en kontrollert studie av aper at særlig sensitive individer utviklet seg til å bli ledere av flokken når oppvekstbetingelsene var positive (Suomi, 1987). Dette tilsier at selv om genetikk gir visse predisposisjoner for hvordan vi reagerer, er miljøets kvaliteter avgjørende i utviklingshistorien.

En traumbasert integrering av psykologiske og biologiske prosesser ved psykoser

Forskningen har indikert hvordan hjerneendringene etter traumer kan være knyttet til positive og negative psykosesyntomer. Alvorlige traumer kan føre til en rekke endringer i hippocampus, blant annet i subiculum, noe som også sees ved ulike psykosetilstander (Teicher et al., 2012). Eksperimentell dyreforskning tyder på at den endrede aktiviteten i subiculum er nært knyttet til den økte dopaminaktiviteten i striatum (Lodge & Grace, 2011). En sannsynlig konsekvens er en tendens til å tillegge inntrykk og erfaringer en større nyhetsverdi, som igjen kan utgjøre et grunnlag for vrangforestillinger og paranoia (Howes & Kapur, 2009).

Alvorlig stress tidlig i livet kan også være knyttet til forstyrrelser i den fremre hjernebarken og hippocampus, så vel som i kognitive funksjoner (Schlosser, Wolf & Wingefeld, 2011). Tilsvarende sammenhenger er rapportert ved psykoser. For eksempel er seksuelle overgrep knyttet til langsommere informasjonsprosessering og svikt i funksjoner som arbeidshukommelse, eksekutiv funksjon og læring blant mennesker med psykoser (Schenkel, Spaulding, De-Lillo & Silverstein, 2005). Endringer som redusert størrelse i hippocampus og den fremre hjernebarken, assosiert

til traumatisering ved psykoser, er også knyttet til svikt i en rekke kognitive funksjoner (Herold et al., 2012; Shimodera et al., 2012). Tilsvarende er det endrede kortisolnivået i psykoser assosiert med kognitiv svikt, som svekket verbal hukommelse og oppmerksomhet og langsommere informasjonsprosessering (Aas et al., 2011; Hempel et al., 2010). De kognitive svekkelsene ved psykoser kan altså representere et funksjonelt korrelat til endringer i hjernen som kan relateres til traumer (Aas et al., 2012).

De nevrobiologiske funnene må sees i sammenheng med kognitive faktorer som er knyttet til traumeerfaringer. Å bli utsatt for vedvarende stressorer som overgrep og neglisjering vil nødvendigvis inkludere ulike typer av kognitive prosesser. Read et al. (2009) påpekte at en psykologisk parallell til hjernens sensitivisering til stress etter tidlige traumer kan være en negativ fortolkning av selvet og andre når stress oppstår. Birchwood, Meaden, Trower, Gilbert og Plaistow (2000) understrekte at alvorlige traumatiske barndomsopplevelser kan føre til utvikling av negative kognitive skjemaer som involverer sosial ydmykelse og underkastelse, noe som igjen vil bidra til psykosesymptomer som stemmehøring og paranoia.

«Traumer kan gi endringer i HPA-aksen, dens reguleringsområder i fremre hjernebark og temporallappene og dopaminsystemet»

Epigenetikk

Et sentralt spørsmål i psykoseforskningen har vært hvordan traumer kan føre til en endret struktur og funksjon i hjernen. Ny kunnskap om genomet tyder på at de molekylære mekanismene inkluderer epigenetiske prosesser, som er et sett med miljø-sensitive prosesser i kromatinet i cellekjernen som slår gener av og på. Dyreforskning har vist at kvaliteten på morsomsorgen regulerer genuttrykket i strukturer som HPA -stressaksen, inkludert uttrykket av kortisolreseptorer, ved å modifisere epigenetiske markører (Champagne & Curley, 2009). Tidlige negative erfaringer svekker altså reguleringen av HPA -aksen fra hippocampus og den fremre hjernebarken via slike mekanismer (Labonte et al., 2012; Meaney, 2001). Endringer i tråd med dette er også rapportert fra post-mortem studier av personer med psykoser (Mill et al., 2008). Dette støtter antakelsen om at endret genuttrykk via epigenetisk modifisering bidrar til endret hjernefunksjon og utvikling av psykoser etter en traumeeksponering.

Konklusjon

En viktig faktor for utvikling av psykoser kan være traumebaserte endringer i HPA -aksen, dens reguleringsområder i fremre hjernebark og temporallappene og dopaminsystemet. Disse funksjonene er ofte endret på samme måte i psykoser som det en ser etter alvorlig stress i oppveksten. En traumebasert endring i biologisk og

psykologisk funksjon kan utgjøre et integrert og sentralt rammeverk som andre typer påvirkning bør ses opp mot, herunder genetikk. En slik modell vil ha følger for utredning, behandling og forebygging av psykosetilstander.

Teksten sto på trykk første gang i Tidsskrift for Norsk psykologforening, Vol 50, nummer 6, 2013, side 563-567

TEKST

Cecilie C. Waade, Barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk avd. Orkdal, St. Olavs Hospital

Roger Hagen, Psykologisk Institutt, Norges teknisknaturvitenskapelige universitet

Roar Fosse, Klinikk for psykisk helse og rus, Vestre Viken

+ Vis referanser

Referanser

Aas, M., Dazzan, P., Fisher, H. L., Morgan, C., Morgan, K., Reichenberg, A. et al. (2011). Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis.

-19.

Aas, M., Djurovic, S., Athanasiu, L., Steen, N. E., Agartz, I., Lorentzen, S., et al. (2012). Serotonin transporter gene polymorphism, childhood trauma, and cognition in patients with psychotic disorders.

, 15-22.

Aas, M., Navari, S., Gibbs, A., Mondelli, V., Fisher, H. L., Morgan, C., et al. (2012). Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis?

, 73-79.

Arsenault, L., Cannon, M., Fisher, H. L., Polanczyk, G. Moffitt, T. E., et al. (2011).

, 65-72.

Aron, E. N. (2006). The clinical implications of Jung's concept of sensitiveness.

, 11-43.

Benes, F., & Berretta, S. (2001). GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder.

, 1-27.

Birchwood, M., Meaden, A., Trower, P., Gilbert, P. & Plaistow, J. (2000). The power and omnipotence of voices: subordination and entrapment by voices and significant others.

, 337-344.

Boks, M. P. (2012). Progress in gene environment studies.

, 799-800.

Braehler, C., Holowka, D., Brunet, A., Beaulieu, S., Baptista, T., Debruille, J. B. et al. (2005). Diurnal cortisol in schizophrenia patients with childhood trauma.

, 353-354.

Champagne, F. & Curley, J. (2009). Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development.

, 593-600.

Chiba, S., Numakawa, T., Ninomiya, M., Richards, M. C., Wakabayashi, C. & Kunug, H. (2012). Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex.

, 112-129.

Collip, D., Myin-Germeys, I., Wichers, M., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., et al. (2013). FKBP5 as a possible moderator of the psychosis-inducing effects of childhood trauma.

, 261-268.

- Dannowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D. et al. (2012). Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Journal of Affective Disorders*, 132, 286-293.
- DeBellis, M. D. (2005). The psychobiology of neglect. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 150-172.
- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a metaanalysis. *Journal of Affective Disorders*, 122, 1-12.
- Glaser, J. P., van Os, J., Portegijs, P. J. M. & Myin-Germeys, I. (2006). Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of the general practitioner. *Journal of Affective Disorders*, 97, 229-336.
- Goldstein, J., Seidman, L., Makris, N., Ahern, T., O'Brien, L., Caviness, V. et al. (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Journal of Affective Disorders*, 101, 935-945.
- Grassi-Oliveira, R., Ashy, M. & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Journal of Affective Disorders*, 109, 60-68.
- Guilliams, T. G. & Edwards, L. (2010). Chronic stress and the HPA axis: clinical assessment and therapeutic considerations. *Journal of Affective Disorders*, 122, 1-12.
- Hart, H. & Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 115-127. doi: 10.3389/fnhum. 2012.00052.
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H. & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Journal of Affective Disorders*, 106, 693-710.
- Hempel, R. J., Tulen, J. H., van Beveren, N. J., Røder, C. H., de Jong, F. H. & Hengenveld, M. W. (2010). Diurnal cortisol patterns of young male patients with schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 122, 548-554.
- Herold, C. J., Lasser, M. M., Schmid, L. A., Kong, L., Fellhauer, I., Thormann, P. A. et al. (2012). Hippocampal volume reduction and autobiographic memory deficits in chronic schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 132, 115-127. doi: 10.1016/j. psychresns.2012.04.002.
- Howes, O. D. & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - the final common pathway. *Journal of Affective Disorders*, 113, 549-562.
- Klæth, J. R. & Hagen, R. (2009). Sammenhengen mellom barndomstraumer og senere utvikling av psykoser. *Journal of Affective Disorders*, 113, 1049-1055.
- Labonte, B., Sudermann, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I. et al. (2012). Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Journal of Affective Disorders*, 132, 722-731.
- Lardinois, M., Lataster T., Mengelers R., van Os, J. & Myin-Germeys, I. (2011). Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 132, 28-35.
- Larkin, W. & Read, J. (2008). Childhood trauma and psychosis: evidence, pathways, and implications. *Journal of Affective Disorders*, 109, 287-293.
- Lataster, J., Myin-Germeys, I., Lieb, R., Wittchen, H-U. & van Os, J. (2012). Adversity and psychosis: a 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 132, 388-399.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A. et al. (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Journal of Affective Disorders*, 47, 1659-1662.
- Lodge, D. J. & Grace, A. A. (2011). Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 132, 507-513.
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Journal of Affective Disorders*, 70, 1161-1192.

Mill, J., Tang, T., Kamnisky, Z., Khare, T., Yazpanpanah, S., Bouchard, L. et al. (2008). Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 696-711.

Mizoguchi, K., Yuzurihara, M., Ishige, A., Sasaki, H., Chui, D. H. & Tabira, T. (2000).

Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *Journal of Neuroscience*, 20, 1568-1574.

Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A. et al. (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and antipsychotic treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 234-242.

Pariante, C.M. (2008). Pituitary volume in psychosis: the first review of the evidence. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 76-81.

Patel, P. D., Katz, M., Karssen, A. M. & Lyons, D. M. (2008). Stress-induced changes in corticosteroid receptor expression in primate hippocampus and prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 28, 360-367.

Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J. & Dagher, A. (2004). Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. *Journal of Neuroscience*, 24, 2825-2831.

Pruessner, J. C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L. et al. (2010). Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter award winner. *Journal of Neuroscience*, 30, 179-191.

Read, J., Bentall, R. P. & Fosse, R. (2009). Time to abandon the bio-bio-bio model of psychosis: Exploring the epigenetic and psychological mechanisms by which adverse life events lead to psychotic symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 299-310.

Read, J., Fink, P., Rudegeair T., Felitti, V. & Whitfield, C. (2008). Child maltreatment and psychosis: A return to a genuinely integrated biopsychosocial model. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 235-254.

Read, J., Perry, B. D., Moskowitz, A. & Connolly, J. (2001). The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 319-345.

Read, J., van Os J., Morrison, A.P. & Ross C.A. (2005) Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 330- 350.

Rosoklija, G., Toomayan, G., Ellis, S. P., Keilp, J., Mann, J. J., Latov, N. et al. (2000). Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings. *Journal of Neuroscience*, 20, 349-356.

Schenkel, L. S., Spaulding, W. D., DiLillo, D. & Silverstein, S. M. (2005). Histories of childhood maltreatment in schizophrenia : relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 273-286.

Schlosser, N., Wolf, O. T. & Wingenfeld, K. (2011). Cognitive correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 109-126.

Scornaiencki, R., Cantrup, R., Rushlow, W. J. & Rajakumar, N. (2009). Prefrontal cortical D1 dopamine receptors modulate subcortical D2 dopamine receptor-mediated stress responsiveness. *Journal of Neuroscience*, 29, 1195-1208.

Sheffield, J. M., Williams, L. E., Woodward, N. D. & Heckers, S. (2013). Reduced gray matter volume in psychotic patients with a history of childhood sexual abuse. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 185-191.

- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J. & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 1342-1356.
- Shimodera, S., Imai, Y., Kamimura, N., Morokuma, I., Fujuta, H., Inoue, S. et al. (2012). Mapping hypofrontality during letter fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(1), 63-69.
- Schreier, A., Wolke, D., Thomas, K., Horwood, J., Hollis, C., Gunnell, D. et al. (2009). Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 527-536.
- Sinclair, D., Fullerton, J. M., Webster, M. J. & Weickert, C. S. (2012). Glucocorticoid receptor 1B and 1C mRNA transcript alterations in schizophrenia and bipolar disorder, and their possible regulation by GR gene variants. *PLoS One*, 7(12), e31720.
- Stefanis, N. C., Hatzimanolis, A., Smyrnis, N., Avramopoulos, D., Evdokimidis, I., van Os, J., et al... (2013). Schizophrenia candidate gene ERBB4: covert routes of vulnerability to psychosis detected at the population level. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 349-357.
- Suomi, S. J. (1987). Genetic and maternal contributions to individual differences in rhesus monkey biobehavioral development. In A. Krasnegor, E. M. Blass, M. A. Hofer, & W. P. Smotherman (red.), *Biobehavioral Development* (s. 397-419). New York: Academic Press.
- Teicher, M. H. (2002). Scars that won't heal: The neurobiology of child abuse. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(1), 54-61.
- Teicher, M. H., Anderson, C. M. & Polcari, A. (2012). Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(5), 563-572.
- Trainor, B. C. (2011). Stress responses and the mesolimbic dopamine system: social contexts and sex differences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(4), 457-469.
- Van Harmelen, A-L., van Tol, M-J., van der Wee, N. J. A., Veltman, D. J., Aleman, A., Spinhoven, P. et al. (2010). Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(6), 832-838.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W. et al. (2012). Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Chort Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 661-671.
- Walker, E. F., Brennan, P. A., Esterberg, M., Brasfield, J., Pearce, B. & Comptom, M. C. (2010). Longitudinal changes in cortisol secretion and conversion to psychosis in at-risk youth. *Schizophrenia Bulletin*, 36(3), 401-408.
- Webster, M., Knable, M., O'Grady, J., Orthmann, J. & Weickert, C. (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 28(3), 985-994.
- Williams, M. R., Chaudry, R., Perera, S., Pearce, R. K., Hirsch, S. R., Ansorge, O. et al. (2012). Changes in cortical thickness in the frontal lobes in schizophrenia are a result of thinning of pyramidal cell layers. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 672-681. (ahead of print).
- Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view on schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 3(1), 103-126.