

# Stress en psychose: vormt sensitisatie het onderliggend mechanisme?

D. COLLIP, I. MYIN-GERMEYS, R. VAN WINKEL, J. VAN OS

**SAMENVATTING** Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat stressvolle omgevingsfactoren een etiologische rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van psychose. Het mechanisme achter het verband stress-psychose wordt echter nog onvoldoende begrepen. Stressvolle omgevingsfactoren kunnen, in interactie met (epi)genetische factoren, psychologische en biologische veranderingen teweegbrengen die samen zijn te vatten onder de noemer 'sensitisatie'. Het onderliggende mechanisme van sensitisatie kunnen we begrijpen als cognitieve vertekeningen (psychologische sensitisatie) enerzijds en veranderde dopaminerge neurotransmissie (biologische sensitisatie) anderzijds. Deze kunnen leiden tot de-novo-ontwikkeling en latere persistentie van psychotische symptomen. Sensitisatie kan men in epidemiologisch onderzoek op psychometrisch niveau kwantificeren als enerzijds stressgeïnduceerde persistentie (als indicator van blijvende sensitisatie) van de normaliter voorbijgaande expressie van subklinische psychotische ervaringen tijdens de adolescentie en vroege volwassenheid; anderzijds als verhoogde kans op transitie van gaandeweg meer persistente subklinische psychotische ervaringen naar een psychotische stoornis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 559-567]

**TREFWOORDEN** mechanismen, mediators, omgeving, psychose, schizofrenie

Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat stressvolle omgevingsfactoren een etiologische rol kunnen spelen bij het ontstaan van psychose. We weten echter nog onvoldoende van het mechanisme achter het verband tussen stress en psychose. In dit artikel bespreken wij vooral de invloed van sensitisatie bij de gevoeligheid voor stress en de negatieve effecten daarvan op het risico van een psychotische ontwikkeling.

## IS STRESS VAN BELANG BIJ PSYCHOSE?

De laatste jaren is in een groot aantal epidemiologische studies het belang van stress bij het ontstaan van psychose aangetoond. Analyse van data afkomstig uit de British National Psychiatric Morbidity Survey liet zien dat het meemaken van

stressvolle of vervelende gebeurtenissen samenhang met psychotische ervaringen in de algemene populatie, zowel bij transversaal als bij longitudinaal onderzoek (Johns e.a. 2004; Wiles e.a. 2006). Eenzelfde bevinding werd gerapporteerd bij personen met een verhoogd risico op psychose uit de Edinburgh High Risk Study (Miller e.a. 2001). Een interessante observatie was dat recente negatieve levensgebeurtenissen niet per se leiden tot een hogere kans op transitie naar een psychotische stoornis bij mensen met een hoog risico (Mason e.a. 2004); niet zozeer de directe impact van recente negatieve levensgebeurtenissen, maar eerder de cumulatieve blootstelling aan stressvolle gebeurtenissen lijkt het risico op psychose te verhogen (Shevlin e.a. 2008).

Andere omgevingsfactoren die we mogelijk kunnen beschouwen als een indicator van sociale stress heeft men in verband gebracht met een verhoogd risico op psychose. Zo vergroot opgroeien in een verstedelijkte omgeving het risico op een psychotische stoornis (Krabbendam & Van Os 2005; Van Os 2004; Van Os e.a. 2003; 2004). Een andere factor die in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op psychose is migratie. Epidemiologisch onderzoek toont aan dat vooral het ervaren van discriminatie een belangrijke factor zou kunnen zijn die het risico op psychose bij etnische minderheden vergroot (Veling e.a. 2007). Ook trauma tijdens de kindertijd wordt genoemd als risicofactor voor psychose (Read e.a. 2005).

Stress is dus mogelijk van belang bij het ontstaan van psychose. Toch bestaan er nog vele vragen. Zo zijn de meeste bevindingen afkomstig van observationeel onderzoek, dat gevoelig is voor bias en vertekening. Daarnaast blijkt geen van de genoemde stressgerelateerde factoren een noodzakelijke, voldoende of specifieke oorzaak voor het ontstaan van psychose te zijn. Ten slotte zijn factoren zoals etnische groep, urbanisatiegraad of zelfs traumatische ervaringen slechts indicatoren van één of meer nog niet geïdentificeerde niet-genetische factoren. Mogelijk zijn het indicatoren van sociale stress, maar dit moet nog verder onderzocht worden.

#### FOCUS OP MECHANISME VAN RELATIE STRESS-PSYCHOSE

Al deze onzekerheden hebben ertoe geleid dat er nog maar weinig aandacht is gegeven aan misschien wel de interessantste vragen: wat is het mechanisme dat maakt dat deze stressvolle omgevingsfactoren leiden tot psychose? Hoe kan een stressvolle omgeving de mens zo veranderen dat er een langdurige kwetsbaarheid ontstaat voor het ontwikkelen van een psychiatrische stoornis? Door antwoord op deze vragen te zoeken, kan men tevens onder de methodologische beperkingen van eerder onderzoek uitkomen.

Rutter (2005) stelde dat de omgeving op ver-

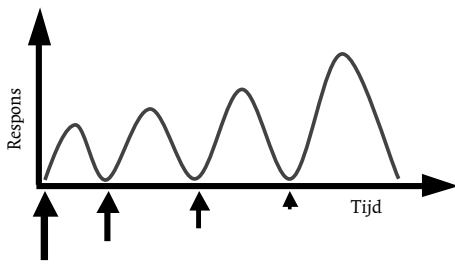
schillende manieren het risico op psychiatrische aandoeningen bij een individu kan verhogen. Zo kunnen omgevingsfactoren een invloed hebben op de genexpressie, op de ontwikkeling van de hersenen, op neuro-endocriene systemen en neurotransmittersystemen, op patronen van interpersoonlijke interacties en op affectieve en cognitieve processen. Deze kunnen alle het risico op het ontstaan van latere psychiatrische stoornissen mede bepalen. Als men dus een samenhang wil aantonen tussen een stressvolle omgeving en de ontwikkeling van psychose, kan men onderzoeken in welke mate stress en psychose samenhangen met de genoemde cognitieve of biologische mechanismen.

Daarbij kan men echter het volgende overwegen. Ten eerste is het onwaarschijnlijk dat de grote diversiteit aan omgevingsinvloeden een even grote diversiteit aan verschillende onderliggende mechanismen vertegenwoordigt. Ten tweede suggereert men dat de cognitieve en fysiologische veranderingen door omgevingsrisicofactoren terug te brengen zijn tot een algemeen mechanisme van cognitieve vertekening en/of veranderde dopamineurotransmissie. Daarom zullen wij dit laatste in detail onderzoeken, waarbij we vooral het mechanisme van sensitatisatie als mogelijk algemeen onderliggend mechanisme aan de orde stellen.

#### SENSITISATIE

Sensitatisatie is het proces waarbij mensen, wanneer zij herhaaldelijk worden blootgesteld aan stressvolle situaties, steeds sterker zullen reageren op deze stressor, wat kan leiden tot een blijvend verhoogde reactie op stress (figuur 1). Sensitatisatie vormt mogelijk de grondslag voor de psychose-inducerende effecten van stress en dopamineagonisten zoals amfetamine (Howes e.a. 2004; Lieberman e.a. 1997). Sensitatisatie kan op verschillende domeinen optreden: op cognitief en affectief niveau en op dat van het gedrag, maar ook op neurobiologisch niveau.

FIGUUR 1 Schematische illustratie van het ontstaan van sensitisatie op psychometrisch niveau



Elke verticale pijl representeert een psychosociale stressor en de grootte van de pijl komt overeen met de ernst van de stressor. De stressor induceert een bepaalde respons. Deze respons kan beschouwd worden op neurochemisch niveau (bijvoorbeeld toename subcorticale dopamine of serumconcentratie cortisol), gedragsmatig niveau (bijvoorbeeld locomotore reactie, zelftoediening van cocaïne in dieronderzoek) of psychometrisch niveau (toename in en persistentie van psychotische ervaringen), of een combinatie van deze drie. De herhaalde blootstelling aan ernstige psychosociale stressoren vergroot de respons op een latere blootstelling aan de psychosociale stressor, ook als de latere blootstelling niet even ernstig is als de voorgaande. Dit fenomeen noemt men *behavioral sensitization* en het speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de samenhang tussen het ervaren van psychosociale stress en het risico op psychose. Het tijdsinterval tussen deze stressoren kan weken tot maanden of zelfs jaren zijn.

### Sensitisatie: cognitieve en affectieve vertekening

Het effect van een groot deel van de omgevingsinvloeden, zoals trauma, migratie en behoren tot een etnische minderheidsgroep, verstedelijking of sociale fragmentatie, kan mogelijk toegeschreven worden aan psychologische mechanismen die vallen onder de noemer 'social defeat (sociale nederlaag)' (Bjorkqvist 2001). Zulke effecten spelen een sleutelrol in hedendaagse cognitieve modellen van psychose (Bentall & Taylor 2006; Freeman 2007; Garety e.a. 2001; Hacker e.a. 2008; Morrison e.a. 2002; Peters e.a. 1999). Vroegtijdige blootstelling aan stressoren zoals trauma en discriminatie bevordert mogelijk de ontwikkeling van specifieke negatieve gedachteschema's over zichzelf en over anderen. Zulke negatieve schema's en een negatief zelfbeeld kunnen ervoor zorgen dat mensen vaker externe attributies gebruiken voor negatieve gebeurtenissen. Dit wil zeggen dat ze negatieve gebeurtenissen toeschrijven aan

externe oorzaken, bijvoorbeeld om zich tegen negatieve zelfevaluatieve gedachten te beschermen; de theorie van *delusion-as-a-defense* (Freeman e.a. 2007).

Onderzoek heeft inderdaad bevestigd dat patiënten met een psychotische stoornis negatieve gebeurtenissen vaker aan externe factoren toeschrijven (Bentall & Taylor 2006). Deze disfunctionele overtuigingen en schema's modereren wellicht de psychose-inducerende effecten van latere risicofactoren, zoals stressvolle levensgebeurtenissen. Men veronderstelt dat stressvolle gebeurtenissen bepaalde emotionele en cognitieve veranderingen uitlokken, zoals automatische cognitieve processen en maladaptieve bewuste beoordelingen (*appraisals*). Deze kunnen, in combinatie met cognitieve vertekeningen door vroege traumata en eerdere stressvolle ervaringen, cruciaal zijn voor het ontstaan en de instandhouding van de positieve symptomen van psychose (Garety e.a. 2001; 2007).

Recent onderzoek waarin men deze hypothesen heeft getoetst, laat zien dat de relatie tussen trauma in de kinderjaren en psychose op volwassen leeftijd mogelijk wordt gemedieerd door verstoorde zelfrepresentaties en negatieve gedachten over anderen, evenals door veranderingen in metacognities (Bak e.a. 2005; Finzi-Dottan & Karu 2006; Gracie e.a. 2007). Met het gebruik van geavanceerde technieken zoals virtuele realiteit kunnen onderzoekers nu gecontroleerde experimenten uitvoeren om bijvoorbeeld te bestuderen hoe cognitieve vertekeningen tot paranoia kunnen leiden. Door observaties van interacties in deze gecontroleerde sociale situaties kan men de relatie tussen interpersoonlijk gedrag en psychotische verschijnselen onderzoeken. De eerste resultaten laten zien dat mensen met een paranoïde denkstijl sociale situaties abnormaal interpreteren (Freeman e.a. 2005).

### Sensitisatie: gedragsmatige stressgevoeligheid

Het is aangetoond dat personen met een kwetsbaarheid voor psychose extreem gevoelig

reageren op kleine stressoren in het dagelijkse leven (Myin-Germeys e.a. 2001). Dit uit zich op het niveau van een overmatige emotionele respons op stress, maar ook in een toename van het aantal subtiele en subklinische psychotische ervaringen (Myin-Germeys e.a. 2005a). Dit effect kunnen we beschrijven als gedragsmatige sensitisatie: het komt namelijk voort uit een sensitisatieproces waarbij eerdere blootstelling aan stress zoals trauma's in de jeugd (Glaser e.a. 2006) of stressvolle levensingrijpende gebeurtenissen (Myin-Germeys e.a. 2003) de gedragsmatige sensitiviteit voor kleine stressoren in het dagelijkse leven verhogen. De cumulatieve invloed van deze stabiel verhoogde respons op stress zou, bij mensen met een genetische kwetsbaarheid voor psychose, kunnen leiden tot de ontwikkeling van beperkingen en zorgbehoeften in het kader van initieel subklinische psychotische ervaringen (Myin-Germeys & Van Os 2007).

In conclusie, de onderzoeksbevindingen tot nu toe zijn compatibel met de hypothese dat het ervaren van eerdere stress kan resulteren in een blijvende kwetsbaarheid in de vorm van emotionele en psychotische reactiviteit op stress, die, op zijn beurt, bij mensen met een genetische kwetsbaarheid voor psychose weer kan leiden tot een psychotische stoornis.

#### *Sensitisatie: dopamineneurotransmissie*

Omdat verandering in de dopamineneurotransmissie wordt beschouwd als een goede kandidaat voor een uiteindelijke gemeenschappelijke uitkomst (*final common pathway*) bij psychose (Howes e.a. 2004; Kapur 2003), is het aantrekkelijk om te veronderstellen dat dopamine ook van belang is bij de ontwikkeling van psychose door stress. Onderzoek heeft aangetoond dat dopamine vrijkomt als reactie op stress, zowel bij dieren (Gresch e.a. 1994; Tidey & Miczek 1996) als bij mensen (Pruessner e.a. 2004; Wand e.a. 2007), hoewel niet alle studies dit kunnen aantonen (Montgomery e.a. 2006). Onderzoek bij dieren levert overtuigend bewijs dat verstoringen in de postnatale

omgeving kunnen leiden tot diepgaande en blijvende veranderingen in responsiviteit van mesocorticolimbische dopamineneuronen, zowel in reactie op stress als na toediening van psychostimulantia (Hall e.a. 1999; Pani e.a. 2000).

Een soortgelijk mechanisme is wellicht ook bij mensen te vinden en geeft mogelijk een verklaring voor verschillen in dopaminereactiviteit tussen individuen met en zonder kwetsbaarheid voor psychose (Myin-Germeys e.a. 2005b; Soliman e.a. 2007). Een recent humaan onderzoek heeft bijvoorbeeld aangetoond dat de mesolimbische dopaminerespons als reactie op psychosociale stress mede bepaald wordt door subadequate maternale zorg tijdens de vroege jeugd (Pruessner e.a. 2004).

Er zijn aanwijzingen dat de activiteit van de mesocorticale dopamineneuronen in de prefrontale cortex de mesolimbische subcorticale dopamineafgifte reguleert. De impact van de omgevingsfactoren draagt er mogelijk toe bij dat de prefrontale cortex in een *off-linetoestand* komt, resulterend in verhoogde responsiviteit van subcorticale dopaminerge projecties (Deutch e.a. 1990). De hypothese is dat blootstelling aan stress een zodanige verschuiving teweegbrengt in de balans van het systeem dat de controle door de prefrontale cortex vermindert ten faveure van meer invloed van mesolimbische dopamineprojecties, hetgeen psychotische symptomen in de hand kan werken (Goto e.a. 2007; Pani e.a. 2000).

Bij de verschuiving van het evenwicht tussen mesocorticale en -limbische dopamineneurotransmissie spelen omgevingsfactoren mogelijk een belangrijke rol, in interactie met genetische variatie. Zo heeft Arnsten (2007) laten zien dat verhoogde catecholamineafgifte tijdens stress een negatieve impact heeft op de cognitieve functies van de prefrontale cortex via stressgerelateerde intracellulaire mechanismen. De hypothese is dat personen met mutaties in de genen *disrupted-in-schizophrenia 1* (DISC1-gen) en regulator van G-proteïne (RGS4-gen) een grotere kans hebben om schizofrenie te krijgen omdat ze een zwakkere controle hebben over de intracellulaire mechanis-

men die bij activering door stress een negatief effect op de cognitie uitoefenen (Arnsten 2007).

Aan sensitisatie van mesolimbische dopamine neurotransmissie (Howes e.a. 2004) liggen dus mogelijke synergistische effecten van genen en omgevingsinvloeden ten grondslag (Tenn e.a. 2005). Deze hypothese wordt gesteund door verschillende bevindingen. Ten eerste toont onderzoek de invloed aan van stress en dopamineagonisten zoals amfetamine op mesolimbische dopaminetransmissie alsmede de eropvolgende sensitisatie van dit systeem bij herhaaldelijke blootstelling (Boileau e.a. 2006; Covington & Miczek 2001). Voorts vond men aanwijzingen voor kruissensitisatie tussen stress en dopamineagonisten (Hamamura & Fibiger 1993; Nikulina e.a. 2004; Yui e.a. 2000). Ook zijn er aanwijzingen dat het genetisch risico voor schizofrenie samenhangt met veranderingen in het dopaminesysteem, vooral een verhoogde beschikbaarheid van dopamine in de synaps (Hirvonen e.a. 2005), een verhoogde synthese van dopamine in het striatum (Huttunen e.a. 2008; Meyer-Lindenberg e.a. 2002), en een verhoogde dopaminereactiviteit op stress (Brunelin e.a. 2008; Myin-Germeys e.a. 2005b). Ten slotte zijn er aanwijzingen bij mensen en dieren dat de effecten van omgevingsrisicofactoren die samenhangen met schizofrenie alle blijvende effecten hebben op dopaminetransmissie. Deze factoren zijn onder andere: trauma tijdens de ontwikkeling (Hall e.a. 1999), stress door sociale vernederingen die samenhangen met het behoren tot een etnische minderheid (Covington & Miczek 2001; Tidey & Miczek 1996), prenatale hypoxie (Juarez e.a. 2003; 2005; Venerosi e.a. 2004) en prenatale activatie van het moederlijke immuunsysteem (Meyer e.a. 2008; Ozawa e.a. 2006).

#### Sensitisatie: epidemiologische voorspellingen

Als omgevingsrisicofactoren causaal samenhangen met psychotische stoornissen, in interactie met genetische invloeden, en als sensitisatie het onderliggende mechanisme is, dan is de uitdaging om een manier te vinden waarop we sensiti-

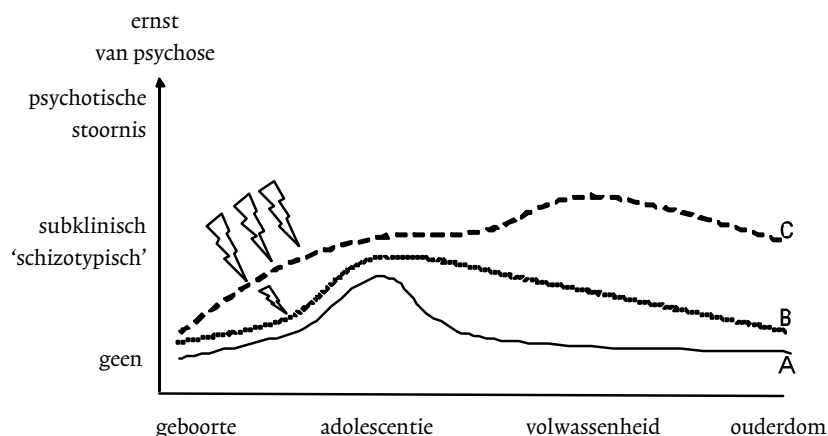
satie psychometrisch kunnen bepalen in grote groepen. Alleen zo kunnen we epidemiologische data vergaren en de sensitisatiehypothese verder onderzoeken. Cougnard e.a. (2007) ontwikkelden de idee om het fenotype van sensitisatie op populatieniveau te onderzoeken in populaties die blootgesteld zijn aan stress. Ten eerste wilden zij een verhoogde mate van persistentie (als een indicatie van blijvende sensitisatie) aantonen van subklinische psychotische ervaringen waarvan bekend is dat ze normaliter van voorbijgaande aard zijn (Hanssen e.a. 2005; Wiles e.a. 2006). Vervolgens trachten zij een daaropvolgende verhoogde transitie van persistente subklinische psychotische ervaring naar klinische psychotische stoornis aan te tonen (figuur 2).

In twee grote, prospectieve, onafhankelijke algemene populatiestudies, te weten de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study of NEMESIS (n = 7076) en de Early Developmental Stages of Psychopathology of EDSP-studie (n = 3021), werd de hypothese getoetst dat subklinische psychotische ervaringen die normaliter van voorbijgaande aard zijn abnormaal lang persistenten wanneer ze gepaard gaan met blootstelling aan omgevingsfactoren die een hypothetische invloed hebben op sensitisatie zoals trauma, urbanisatiegraad of cannabisgebruik. De onderzoekers vonden dat de mate van persistentie van psychotische ervaringen over een periode van 3 jaar normaliter vrij laag was, namelijk 26% in de NEMESIS-studie en 31% in de EDSP-studie. Echter, psychotische ervaringen persisteerden veel meer wanneer men bij aanvang van de studie ook blootgesteld was aan stressvolle omgevingsfactoren of cannabis gebruikte.

De auteurs leidden hieruit af dat er een synergistische interactie bestaat tussen de omgevingsrisicofactoren en subklinische expressie van psychose die resulteert in een abnormale persistentie van deze symptomen. Dit kan men beschouwen als de psychometrische expressie van onderliggende biologische en psychologische sensitisatie (Cougnard e.a. 2007).

Dominguez en collega's gingen nog een

FIGUUR 2 Sensitatie van het fenotype op psychometrisch niveau



Persoon A heeft een 'normale' ontwikkelingsgerelateerde expressie van subklinische psychotische ervaringen die mild en voorbijgaand zijn. Persoon B heeft een soortgelijke expressie, maar een langere persistentie vanwege additionele, maar milde blootstelling aan omgevingsrisicofactoren. Persoon C heeft een blijvende persistentie vanwege herhaalde blootstelling aan omgevingsrisicofactoren en hierop volgende transitie van subklinische psychotische ervaring naar klinische psychotische stoornis.

stapje verder. Zij toetsten de hypothese dat het risico om een klinische psychotische stoornis te ontwikkelen groter werd naarmate de subklinische psychotische ervaringen hardnekkiger waren over de tijd. Expressie van psychose werd in een steekproef van 845 adolescenten uit de algemene populatie tijdens een periode van 8,4 jaar 4 keer gemeten. Een eventuele overgang van subklinische psychose tijdens de eerste 3 metingen naar klinische psychose bij de laatste meting werd gerelateerd aan het niveau van voorafgaande persistentie van het subklinische fenotype: géén, 1, 2 of 3 keer subklinische psychose aanwezig bij de eerste 3 metingen. De auteurs vonden dat hoe meer subklinische psychose persisteerde in de periode van de eerste 3 metingen, hoe groter het risico was om een transitie door te maken naar een klinische psychotische stoornis bij de laatste meting (Dominguez e.a. 2009).

## CONCLUSIE

Hoewel er zeer veel vragen blijven bestaan, lijkt er op zijn minst enige evidentie voor te bestaan dat blootstelling aan stressvolle omgevingsfactoren, in interactie met genetische facto-

ren, psychologische of fysiologische veranderingen teweegbrengt die we mogelijk kunnen reduceren tot een uiteindelijke gemeenschappelijke uitkomst van cognitieve vertekening en/of veranderde dopamineneurotransmissie, in het algemeen gedefinieerd als 'sensitatie'.

## LITERATUUR

- Arnsten, A.F. (2007). Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of 'representational knowledge': a rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness. *Cerebral Cortex*, 17 (Suppl. 1), i6-15.
- Bak, M., Krabbendam, L., Janssen, I., e.a. (2005). Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 360-366.
- Bentall, R.P., & Taylor, J.L. (2006). Psychological processes and paranoia: implications for forensic behavioral science. *Behavioural Sciences and the Law*, 24, 277-294.
- Bjorkqvist, K. (2001). Social defeat as a stressor in humans. *Physiology & Behavior*, 73, 435-442.
- Boileau, I., Dagher, A., Leyton, M., e.a. (2006). Modeling sensitization to stimulants in humans: an [<sup>11</sup>C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1386-1395.

- Brunelin, J., d'Amato, T., van Os, J., e.a. (2008). Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophrenia Research*, 100, 206-211.
- Cougnard, A., Marcellis, M., Myin-Germeys, I., e.a. (2007). Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological Medicine*, 37, 513-527.
- Covington, H.E. 3rd, & Miczek, K.A. (2001). Repeated social-defeat stress, cocaine or morphine. Effects on behavioral sensitization and intravenous cocaine self-administration 'binges'. *Psychopharmacology (Berl)*, 158, 388-398.
- Deutch, A.Y., Clark, W.A., & Roth, R.H. (1990). Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Research*, 521, 311-315.
- Dominguez, M., Wichers, M., Lieb, R., e.a. (2009). Evidence that onset of clinical psychosis is the outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 35, doi: 10.1093/schbul/sbp022.
- Finzi-Dottan, R., & Karu, T. (2006). From emotional abuse in childhood to psychopathology in adulthood. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194, 616-621.
- Freeman, D. (2007). Suspicious minds: the psychology of persecutory delusions. *Clinical Psychology Review*, 27, 425-457.
- Freeman, D., Garety, P.A., Bebbington, P., e.a. (2005). The psychology of persecutory ideation II: a virtual reality experimental study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 309-315.
- Freeman, D., Garety, P.A., Kuipers, E., e.a. (2007). Acting on persecutory delusions: the importance of safety seeking. *Behavior Research and Therapy*, 45, 89-99.
- Garety, P.A., Bebbington, P., Fowler, D., e.a. (2007). Implications for neurobiological research of cognitive models of psychosis: a theoretical paper. *Psychological Medicine*, 37, 1377-1391.
- Garety, P.A., Kuipers, E., Fowler, D., e.a. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological Medicine*, 31, 189-195.
- Glaser, J.P., van Os, J., Portegijs, P.J., e.a. (2006). Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *Journal of Psychosomatic Research*, 61, 229-236.
- Goto, Y., Otani, S., & Grace, A.A. (2007). The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology*, 53, 583-587.
- Gracie, A., Freeman, D., Green, S., e.a. (2007). The association between traumatic experience, paranoia and hallucinations: a test of the predictions of psychological models. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 280-289.
- Gresch, P.J., Sved, A.F., Zigmond, M.J., e.a. (1994). Stress-induced sensitization of dopamine and norepinephrine efflux in medial prefrontal cortex of the rat. *Journal of Neurochemistry*, 63, 575-583.
- Hacker, D., Birchwood, M., Tudway, J., e.a. (2008). Acting on voices: omnipotence, sources of threat, and safety-seeking behaviours. *The British Journal of Clinical Psychology*, 47, 201-213.
- Hall, F.S., Wilkinson, L.S., Humby, T., e.a. (1999). Maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. *Synapse*, 32, 37-43.
- Hamamura, T., & Fibiger, H.C. (1993). Enhanced stress-induced dopamine release in the prefrontal cortex of amphetamine-sensitized rats. *European Journal of Pharmacology*, 237, 65-71.
- Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R., e.a. (2005). The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *The British Journal of Clinical Psychology*, 44, 181-191.
- Hirvonen, J., van Erp, T.G., Huttunen, J., e.a. (2005). Increased caudate dopamine D2 receptor availability as a genetic marker for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62, 371-378.
- Howes, O.D., McDonald, C., Cannon, M., e.a. (2004). Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7, S7-S13.
- Huttunen, J., Heinimaa, M., Svirskis, T., e.a. (2008). Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 63, 114-117.
- Johns, L.C., Cannon, M., Singleton, N., e.a. (2004). Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *British Journal of Psychiatry*, 185, 298-305.
- Juarez, I., De La Cruz, F., Zamudio, S., e.a. (2005). Cesarean plus anoxia at birth induces hyperresponsiveness to locomotor activity by dopamine D2 agonist. *Synapse*, 58, 236-242.
- Juarez, I., Silva-Gomez, A.B., Peralta, F., e.a. (2003). Anoxia at birth induced hyperresponsiveness to amphetamine and stress in postpubertal rats. *Brain Research*, 992, 281-287.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 13-24.
- Krabbendam, L., & van Os, J. (2005). Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence - conditional on genetic risk. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 795-799.
- Lieberman, J.A., Sheitman, B.B., & Kinon, B.J. (1997). Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*, 17, 205-229.

- Mason, O., Startup, M., Halpin, S., e.a. (2004). Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. *Schizophrenia Research*, 71, 227-237.
- Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R.S., Kohn, P.D., e.a. (2002). Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neuroscience*, 5, 267-271.
- Meyer, U., Nyffeler, M., Schwendener, S., e.a. (2008). Relative prenatal and postnatal maternal contribution to schizophrenia-related neurochemical dysfunction after in utero immune challenge. *Neuropsychopharmacology*, 33, 441-456.
- Miller, P., Lawrie, S. M., Hodges, A., e.a. (2001). Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36, 338-342.
- Montgomery, A.J., Mehta, M.A., & Grasby, P.M. (2006). Is psychological stress in man associated with increased striatal dopamine levels?: A [<sup>11</sup>C]raclopride PET study. *Synapse*, 60, 124-131.
- Morrison, A.P., Wells, A., & Nothard, S. (2002). Cognitive and emotional predictors of predisposition to hallucinations in non-patients. *The British Journal of Clinical Psychology*, 41, 259-270.
- Myin-Germeys, I., Delespaul, P.A., & van Os, J. (2005a). Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychological Medicine*, 35, 733-741.
- Myin-Germeys, I., Krabbendam, L., Delespaul, P.A., e.a. (2003). Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychological Medicine*, 33, 327-333.
- Myin-Germeys, I., Marcelis, M., Krabbendam, L., e.a. (2005b). Subtle fluctuations in psychotic phenomena as functional states of abnormal dopamine reactivity in individuals at risk. *Biological Psychiatry*, 58, 105-110.
- Myin-Germeys, I., & van Os, J. (2007). Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27, 409-424.
- Myin-Germeys, I., van Os, J., Schwartz, J.E., e.a. (2001). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1137-1144.
- Nikulina, E.M., Covington, H.E., 3rd, Ganschow, L., e.a. (2004). Long-term behavioral and neuronal cross-sensitization to amphetamine induced by repeated brief social defeat stress: Fos in the ventral tegmental area and amygdala. *Neuroscience*, 123, 857-865.
- Os, J. van (2004). Does the urban environment cause psychosis? *The British Journal of Psychiatry*, 184, 287-288.
- Os, J. van, Hanssen, M., Bak, M., e.a. (2003). Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *The American Journal of Psychiatry*, 160, 477-482.
- Os, J. van, Pedersen, C.B., & Mortensen, P.B. (2004). Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 2312-2314.
- Ozawa, K., Hashimoto, K., Kishimoto, T., e.a. (2006). Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59, 546-554.
- Pani, L., Porcella, A., & Gessa, G.L. (2000). The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Molecular Psychiatry*, 5, 14-21.
- Peters, E.R., Joseph, S.A., & Garety, P.A. (1999). Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophrenia Bulletin*, 25, 553-576.
- Pruessner, J.C., Champagne, F., Meaney, M.J., e.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 [<sup>11</sup>C]raclopride. *The Journal of Neuroscience*, 24, 2825-2831.
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P., e.a. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 330-350.
- Rutter, M. (2005). How the environment affects mental health. *British Journal of Psychiatry*, 186, 4-6.
- Shevlin, M., Houston, J.E., Dorahy, M.J., e.a. (2008). Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 193-199.
- Soliman, A., O'Driscoll, G.A., Pruessner, J.C., e.a. (2007). Stress-induced dopamine release in humans at risk of psychosis: a [<sup>11</sup>C]raclopride PET study. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2033-2041.
- Tenn, C.C., Fletcher, P.J., & Kapur, S. (2005). A putative animal model of the 'prodromal' state of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57, 586-593.
- Tidey, J.W., & Miczek, K.A. (1996). Social defeat stress selectively alters medocorticolimbic release: an in vivo microdialysis study. *Brain Research*, 721, 140-149.
- Veling, W., Seltén, J.P., Susser, E., e.a. (2007). Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in



The Netherlands. *International Journal of Epidemiology*, 36, 761-768.

- Venerosi, A., Valanzano, A., Cirulli, F., e.a. (2004). Acute global anoxia during C-section birth affects dopamine-mediated behavioral responses and reactivity to stress. *Behavioral Brain Research*, 154, 155-164.
- Wand, G.S., Oswald, L.M., McCaul, M.E., e.a. (2007). Association of amphetamine-induced striatal dopamine release and cortisol responses to psychological stress. *Neuropsychopharmacology*, 32, 2310-2320.
- Wiles, N.J., Zammit, S., Bebbington, P., e.a. (2006). Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 519-526.
- Yui, K., Goto, K., Ikemoto, S., e.a. (2000). Stress induced spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis: the relation between stressful experiences and sensitivity to stress. *Drug and Alcohol Dependence*, 58, 67-75.

#### AUTEURS

D. COLLIP is als onderzoeker verbonden aan de afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, South Limburg Mental

Health Research and Teaching Network EURON, UMC Maastricht.

I. MYIN-GERMEYS is als universitair hoofddocent verbonden aan de afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, EURON, UMC Maastricht, aan de afdeling Sociale Cognitie, Mondriaan Zorggroep, Heerlen en aan de School of Psychological Sciences, University of Manchester, UK.

R. VAN WINKEL is als psychiater verbonden aan de afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, EURON, UMC Maastricht, en aan het Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven, Kortenberg.

J. VAN OS is als hoogleraar en psychiater verbonden aan de afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, EURON, UMC Maastricht, en aan de Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, UK.

Correspondentieadres: prof. dr. J. van Os, afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, UMC Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E-mail: j.vanos@sp.unimaas.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-01-2009.

#### SUMMARY

Stress and psychosis: is sensitisation the underlying mechanism? – D. Collip, I. Myin-Germeys, R. van Winkel, J. van Os –

*Epidemiological research has shown that stressful environmental factors can play an aetiological role in the development of psychosis. However, the mechanism underlying the link between stress and psychosis is still not fully understood. In this article it is argued that the interaction between stressful environmental factors and epigenetic factors can bring about psychological and biological changes. Both types of change can be referred to as ‘sensitisation’. The underlying mechanism of sensitisation can be interpreted on the one hand as cognitive misinterpretations (psychological sensitisation) and on the other hand as altered dopaminergic neurotransmission (biological sensitisation). Both of these deviations can facilitate the onset and persistence of psychotic symptoms. With the help of epidemiological research at psychometric level sensitisation can be quantified as (i) stress-induced persistence (indicating continuous sensitisation) of the normally transient expression of subclinical psychotic experiences during adolescence and early adulthood and as (ii) the increased risk of transition from gradually more persistent subclinical psychotic experiences to a clinical psychotic disorder.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 559-567]

**KEY WORDS** environment, mechanisms, mediators, psychosis, schizophrenia