

第103回日本精神神経学会総会

シンポジウム

統合失調症のストレス脆弱性の形成様態

油井 邦雄^{1,2)}, 西嶋 康一³⁾, 渡邊 孝一⁴⁾, 小林 正義⁴⁾,
池田 照⁵⁾, 井上 裕之⁶⁾, 小林 隆二⁷⁾1) 芦屋大学大学院 (アスペルガー研究所), 2) 関西国際大学人間科学部, 3) 自治医科大学精神医学教室,
4) 新潟大学共同機器センター, 5) 新直井病院, 6) 久里浜アルコールセンター歯科, 7) 小柳病院歯科

1. はじめに

ストレス脆弱性モデルは病因や臨床経過を考える上で有益な概念として知られている⁵²⁾。統合失調症では周産期の感染症や栄養障害といった幼少期の環境要因や幼少期の生活上のストレス、あるいは都会生活の経験者が一般人口に比べて多いことが知られている⁴⁶⁾。これらの環境要因は統発する緩和なストレスに対する過敏反応性を惹起し、遺伝要因と相関して、統合失調症の発病や再発に関わることは周知のことである。さらに、幼少期の環境要因は神経発達過程に悪影響を及ぼし、そのために生じる認知の障害が環境に対する反応を歪めて、ストレス因になり得る³²⁾。本稿では、このような環境要因がストレス過敏反応性を惹起する様態を概観したうえで、統合失調症症例について、白歯のストレス痕跡を指標とした幼少期のストレス負荷の様相に関する知見を提示したい。

2. 環境要因と過敏反応性

幼少期の外傷体験は陰性感情を介して、ドーパミン神経系の機能異常を惹起し、ストレス過敏反応性を生じる¹¹⁾。青年期の統合失調症症例は事態に対して陰性感情を持ちやすく、このことが対人交流で誤解を生じて適応を損なう¹⁶⁾。また、情動反応を伴う生活ストレスが過敏反応性を惹起して、精神病の発現準備性に関わる²⁷⁾。

都会生活はストレス過敏反応を惹起して、発病

要因になることが知られている。ドイツで1942~1978年の間に出生し、1970~1992年間に国立精神病センターに入院登録された42,115例を対象者にして、都会生活と統合失調症スペクトラム、感情障害、その他の精神疾患(ICD-9で診断)の発病との関連を調査した報告では、早期に発病した男性の統合失調症で、入院の直前に都会で生活した症例は都会生活と発病が高い相関を示し、都会生活のストレスが発病に関わると推察された²³⁾。他の調査でも1,020,063人の対象者中、都会生活者の約30%が統合失調症の家族歴を有していた⁴⁵⁾。

環境要因がストレス過敏反応性を惹起する臨界年齢については、10歳ないし前思春期の生活ストレスと過敏反応性との相関¹²⁾、13歳以前の外傷体験と成人期の精神疾患との関連が提示されている⁴³⁾。

遺伝との関連では、幼少期の外傷体験は遺伝的な要因(multiple genes)との相互作用による相乗効果で統合失調症の発病に関わるが、特定の遺伝子との関連が不明というのが一般的な見解である¹⁾。

3. 外傷体験による神経発達障害説

幼少期の心的外傷、周産期の感染症、産科的合併症など統合失調症に多く見られるものであり、神経発達の遅延や軽度の認知障害、あるいは社会

的不安感をもたらし、統合失調症の一因になるという¹⁷⁾。3歳までに見られた神経運動能力、言語発達、認知、対人関係の不全が26歳時に調査した統合失調症の診断と相関する⁵⁾。このような機能不全は低酸素状態といった出産の合併症のみでなく、脆弱性遺伝子（低酸素による細胞死に関わるグルタミン酸のNMDA受容体の膜形成遺伝子）とも関わっているという⁵⁾。

4. ストレス過敏反応の生物学的基盤

前頭部皮質-側頭部皮質-基底核のドーパミン系の機能異常は統合失調症の重要な病態と考えられている²⁸⁾。脳のドーパミン系機能は環境と個人の精神状態のつながりを調整している¹⁸⁾、ストレス負荷はhypothalamus-pituitary axisの永続的な機能異常を介してストレス過敏反応を惹起する。したがって、ドーパミン系の個人の反応性がストレス過敏反応に関わる⁴³⁾。

グルコース類似の2-deoxy-D-glucose投与による代謝性ストレス（グルコース欠乏状態）の負荷では血漿中のドーパミン代謝産物のhomovanillic acid (HVA) とcortisolは統合失調症などの精神疾患症例で上昇したことから、ドーパミン系とノルアドレナリン系の関与によるストレス過敏反応性が指摘されている²⁴⁾。

胎生期の感染症は羊水中のサイトカインであるtumor necrosis factor alpha (TNF- α)を増加させる。TNF- α はウイルスとともに神経毒として脳の構造や機能を損傷させて、統合失調症のリスクファクターになる⁴⁾。また、cytokine IL-8は神経栄養因子neurotrophinの異常を惹起することがあるので、統合失調症のリスクファクターになる³⁾。

ストレス過敏反応と神経伝達系との関連について、SheitmanとLieberman³⁸⁾はドーパミン(dopamine, DA)系の機能亢進による神経化学的過敏反応性(neurochemical sensitization)を提唱している。胎生期や周産期に感染症や産科的合併症など様々なストレスによって神経機能の発達とシナプス形成の不全が生じると、大脳皮質か

ら線条体-大脳辺縁系などの皮質下に至る抑制機能に欠陥が生じる。その結果、思春期～青年期にかけて神経ネットワークが再構成される時期に、神経ネットワークの代償機能の閾値が低下し、進学や兵役といった非特異的ストレスによって機能不全が引き起こされて、ドーパミン系³⁸⁾、およびDA系と連動するGABA系²¹⁾のストレス感受性が徐々に増進してneurochemical sensitizationを生じる。neurochemical sensitizationには中脳辺縁系-大脳皮質-線条体のドーパミン系機能環が関わっていて、このようなプロセスが統合失調症の発病や再発に関わるという^{21,38,51)}。グルタミン酸系は発病や再発の段階で関与する⁵¹⁾。他方、Glenthøj¹³⁾の見解では側頭部-辺縁系の興奮性アミノ酸系の機能損傷が前頭部のグルタミン酸系や興奮性アミノ酸系の損傷を生じる。その結果、中脳辺縁系のDAのtonicな分泌が減じて、妊娠の第2期（妊娠6～9週に相当）に環境に应答するDAの分泌が減る。妊娠第3期になると側頭部-辺縁系の機能損傷は側坐核や線条体のtonicなDA分泌を減じる。幼児期になると、このような脳内環境にあって、前頭部皮質のグルタミン酸系の機能不全が線条体GABA系の活動レベルを下げるために、DA系を主としたストレス過敏反応が起こるという¹³⁾。

ストレス過敏反応の分子機構に関する知見は少ない。Sabbanら^{36,37)}はimmobilizationとcoldを用いて、adrenalチロシン水酸化酵素とDA- β hydroxylase、および脳の転写因子のCREB蛋白とFos蛋白の出現様態を報告している。Immobilizationの5分間負荷では両者のmRNAレベルの発現が増加するが、30分間負荷ではチロシン水酸化酵素に対するmRNAの発現は数時間持続的に増強するが、DA- β hydroxylaseに対するmRNAは一時的に増加したのみであった³⁰⁾。ストレス反応性は先行するストレス負荷によって変化するので、cold stress 28日間負荷後に30分間immobilizationを行うとチロシン水酸化酵素に対するmRNAが増強し、そのリン酸化に関わるc-FosやCREB、Egr1のリン酸化も増強され

た。他方, cold stress 負荷後に immobilization を一時的に行うと CREB と Egr1 のリン酸化に変化がなかった。したがって, ストレス負荷時間がリン酸化の様態に影響する²²⁾。このようなリン酸化過程には c-Fos を含むチロシン水酸化酵素 activation protein-1 (TH AP-1) が関わり³⁶⁾, 主に青斑核で行われている³⁷⁾。

5. 臼歯ストレス痕跡からみた統合失調症症例のストレス負荷

統合失調症の大概の症例は虐待やライフイベントの既往を打ち明けないし, 陳述が得られても本人のストレスのとらえ方はその時々的心情や思惑に左右されがちで, 客観的なデータを得ることは極めて難しい。したがって, 幼少期～思春期の発病前のストレス負荷を客観的に示し得る生物学的な指標が必要になる。この点で, 13歳までの歯の成長期の臼歯エナメル質はストレス負荷でエナメル上皮の構造異常や低形成, 上皮層の不整合を来すことが知られていて²⁰⁾, このような痕跡は1950年代から過去の環境ストレスや疾患の時期の考古学的な同定に用いられてきた^{27,43)}。

1) エナメル質のストレス痕跡の概要

Wilson と Shroff⁴⁸⁾ がストレス痕跡を形態学的に同定して Wilson band と命名した。このバンドについて, 研磨時のアーチファクトという批判があったが, エナメル芽細胞の構成の不整合や低ミネラル化 (hypomineralization) などエナメル質の構成成分の代謝異常によることが明らかになり⁴⁸⁾, 疾患や死亡率増加の考古学的検索に用いられた。この痕跡は1990年代からは Lines of Retzius とも呼称され, 樹木の年輪と同じ原理で生成され, エナメル棹体 (細胞) の不整合とクリスタルの減少が認められ, 光学顕微鏡で見ると屈折の変化によって線状に見える⁴⁰⁾。Lines of Retzius はプリズムの小型化や内部組織の増大によるプリズムの変形も認められた^{33,34)}。

2) ストレスとの関連

成人の犬歯を用いた検索では, Wilson band (Lines of Retzius) の出現のピークが生活記録や墳墓の記録と一致し, この band の出現者の死亡年齢は20～27歳で line なしの群の40～45歳よりも早かった。Wilson band は幼少期のストレスを同定する有用な手段とされた³⁵⁾。Wilson band の出現はストレスに対する感受性が影響し, 栄養やストレス負荷がこの感受性を亢進させると考えられた。したがって, どのような年齢でストレスが負荷され, その要因 (食料不足や疫病など) はなんであるかといった推定が可能になり, 考古学の物的証拠として提示された³⁶⁾。すなわち, Skinner と Anderson⁴¹⁾ は1979年にカナダのタセコ川付近で発見された6歳のインディアンの子供の成育歴とエナメル質の Lines of Retzius の年齢的な位置とを照合して, セリエの定義のストレスとこの line の刻印位置とが合致することを報告し, histological stress marker と考えた。近年に至って, Lines of Retzius は各種のストレスや生理状態の marker とされている³⁴⁾。Bracha によると, ストレス体験は交感神経系機能を亢進させるが, これは栄養性副交感神経系の緊張の低下をもたらし, エナメル芽細胞 (ameloblast) の分泌不全を生じる²⁾。胎生期～思春期に1～2日の重度のストレス負荷⁵⁰⁾があると, エナメル質の発達不全と hypomineralization を生じて, エナメル棹体が小型化する²⁾。これは光学顕微鏡の100倍拡大で線状に見える (図1, 2)。この line はエナメル質にいったん刻印されると, その後のストレスや外傷, 疾患, 栄養状態に影響されずに残るので, ストレス負荷の恒久的な biological marker になり得る²⁾。しかし, この line の形成には遺伝的なストレス反応性やエナメル質のストレス脆弱性が約30%, 栄養要因が30%影響し, 特に授乳期に栄養の影響が大きいという⁹⁾。

Lines of Retzius の臨床医学への応用は Bracha および共同研究をした私達が最初である。私達は, この line を Pathological Stress Line (PSL) と呼称した。

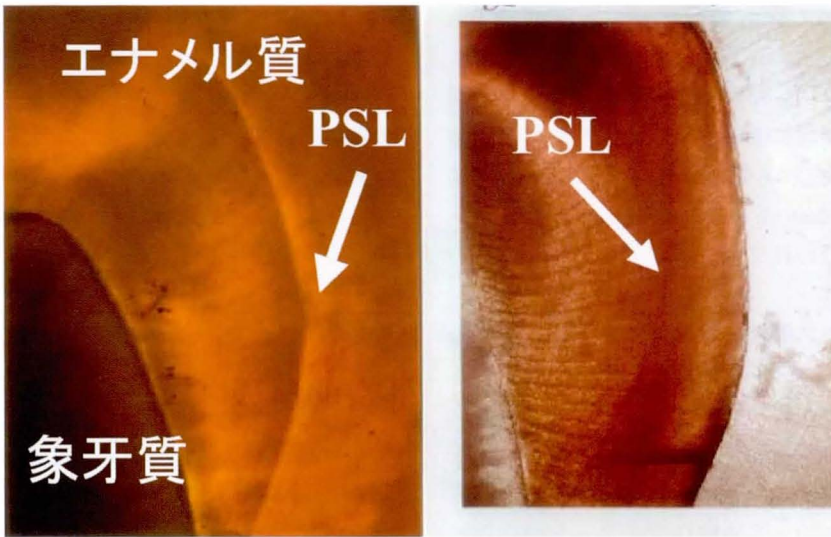


図1 Pathological Stress Line (PSL)

光学顕微鏡で100倍に拡大した像 (PSLは黒い線状ないし輝線状に見える)

3) PSLの検出方法

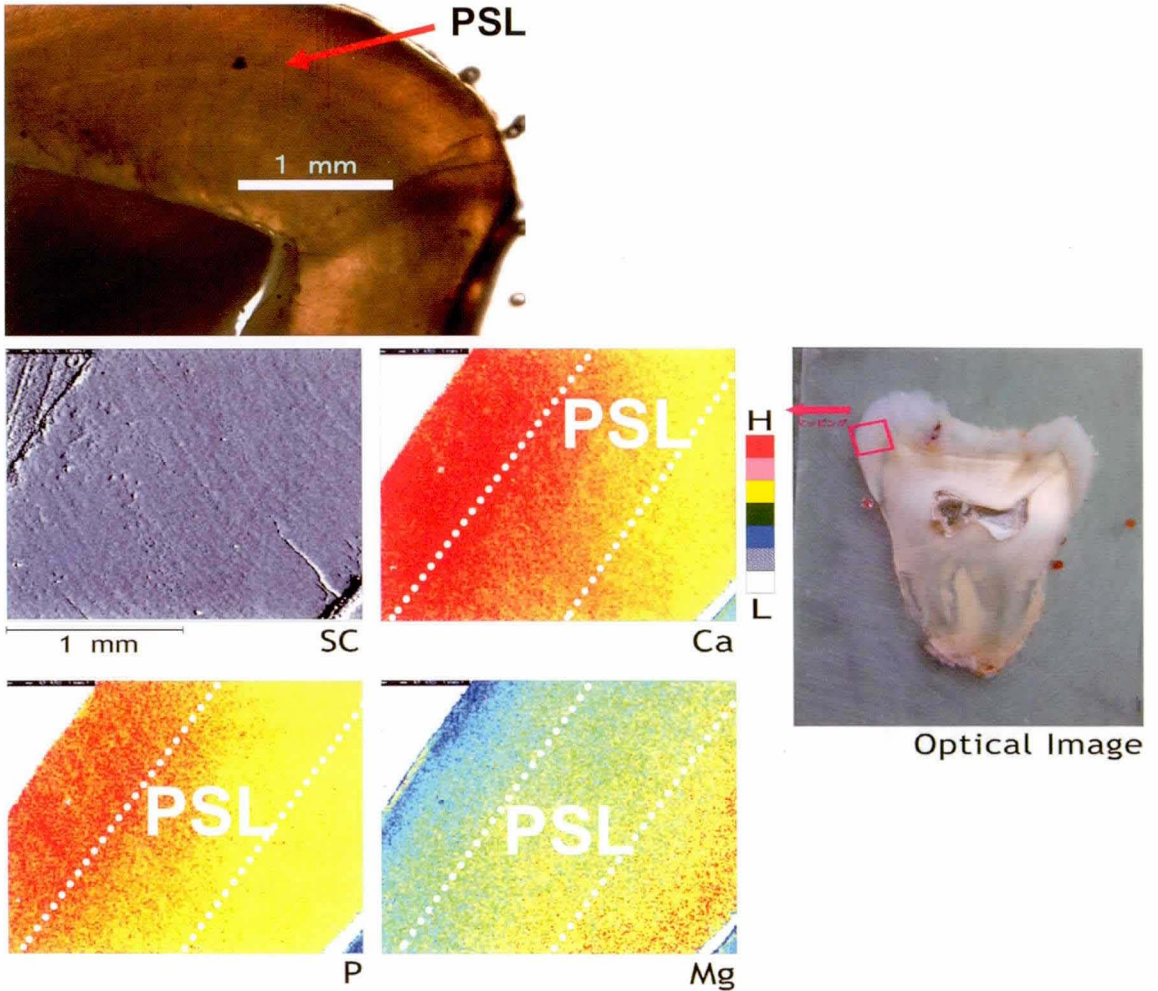
臼歯の発達度から見ると、ストレスを刻印できる年齢は第1臼歯が3/4月～9歳、第2臼歯が出生直前～10歳、第3臼歯が9～13歳である⁴⁵⁾。私達は智歯周囲炎で抜歯した第3臼歯(通称親知らず)を用いたが、これは本研究の実施に同意した歯科医師から提供されたものである。本研究は自治医科大学医学部の倫理委員会の承認を得て行った。

PSLの検出方法はMarksら²⁵⁾の方法にもとづいて行った。すなわち、第3臼歯を細いワイヤーで2×3×2 cmの長方形のプラスチック製容器に固定した後に、液体プラスチックと硬化液を混合してこの容器に注入し、気泡を真空ポンプで除去しながら、12時間以上かけて硬化させる。このプラスチック埋没臼歯をBeuhler Isomet Slow Speed Saw(三啓製)で0.4 mmの厚さに縦断して、光学顕微鏡用標本を作製し、100～200倍に拡大した顕微鏡でPSLを検出した。PSLはそれぞれのエナメル質内に占める長さ、およびPSLの構成度を示す境界鮮明度にもとづいて、次のような5段階評価を行った。(0)なし；(1)

軽度；(2)中程度；(3)明瞭；(4)顕著。エナメル質の年齢的発達にもとづいて、第3臼歯で判定し得る年齢区間(9～13歳)を半年毎に区切って、PSLの本数とスコアを検出した。

4) PSL1部位のミネラルの変化

Lines of Retzius (PSL)部位はエナメル質を構成するミネラルの欠損ないし低濃度が想定されているが^{10,49)}、栄養不良や感染症、あるいは先天性の欠陥によるhypomineralizationが想定されたのみで²⁶⁾、この部位のミネラルの濃度の変化は検索されていない。私達は島津製作所に依頼して、PSL部の組成の変化をBack Scattered Electron (BSE) Signalを用いて調べたところ、組成の変化が示された。そこで、新潟大学共同機器センターの第4部門、生体材料解析室と共同で、PSL部位のリン(phosphorus:P)、マグネシウム(magnesium:Mg)、カルシウム(calcium:Ca)の濃度をElectron Probe Microanalysis (EPMA)で測定した。濃度測定はPSLにほぼ直角に横断する部位で行った。現在まで得られたデータは統合失調症群の16例、健常対照群の



Schizophrenia (42 years old male)

図2 PSL部位のリン (P)、カルシウム (Ca)、マグネシウム (Mg) の濃度変化

8例である。その解析結果の一部は図2に示したが、ミネラルの変化が視野に占める範囲に応じて、4段階評価を行った。(0) なし；(1) 1/3；(2) 1/2；(3) 2/3。

5) 統合失調症における PSL

対象は自治医科大学精神医学教室の関連病院に入院中の DSM-IV の schizophrenia の診断基準に合致した 35 例と健常対照群 32 例、計 67 例である。対象の内訳は表1に示した。PSL は統合失調症群で臼歯 1 個当たりの本数が約 2 本、PSL

スコアが 4.8、PSL 1 本当当たりのスコアが 1.7 であり、ともに健常対照群よりも有意に高値であった (表 2)。半年毎に区切った年齢区分における PSL スコアを図3に示した。統合失調症群は 10.5 歳、11 歳、11.5 歳で対照群よりも有意にスコアが高値であった。

6) 統合失調症の PSL 部位のミネラルの濃度の変化

EPMA による解析では PSL 部位で P と Ca の濃度は減少し、Mg は増加していた。解析の評価

表1 対象の内訳

	総数	男性：女性	年齢分布	平均年齢
統合失調症群	35人	24人：10人	21～66歳	41.9±13.5歳
健常対照群	32人	5人：27人	20～52歳	28.3±9.1歳

表2 PSLの検出結果

	臼歯1個当たりのPSIの本数	臼歯1個当たりのPSLスコア	PSL1本当たりのPSLスコア
統合失調症群	1.9±2.1**	4.8±5.1**	1.7±1.3*
健常対照群	0.7±1.0	1.6±2.3	1.0±1.3

**p<0.01, *p<0.05 (SPSSのMann-Whitney U testによる)

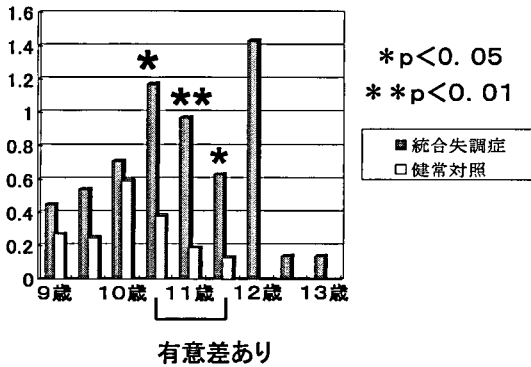


図3 半年毎に区切った年齢区分におけるPSLスコア

表3 PSL部位のミネラルの濃度変化の評価点

	Posassium	Calcium	Magnesium
統合失調症群	2.2±0.8*	2.3±0.9*	2.4±0.8*
健常対照群	1.3±0.5	1.5±0.9	1.5±1.2

*p<0.05 (SPSSのMann-Whitney U testによる)

点は表3に示した。統合失調症群の16例の方が健常群の8例にくらべてPとCaは有意な減少、Mgは有意な増加を示した。このデータはPSL部位ではPとCaの減少、Mgの増加という構成になっていることを示している(表3)。

7) PSLの知見の考察

PSLは統合失調症群で臼歯1個当たりの本数とスコア、PSL1本当たりのスコアともに健常対照群よりも有意に高値であり、年齢で見ると10.5歳、11歳、11.5歳で対照群よりも有意にPSLスコアが高値であった。このことは統合失調症群ではストレス負荷が学童期の10.5～11.5

歳に多かったことを示唆している。動物実験では実験ケージ内で1日15秒間80回のfoot shockストレスを3日受けたラットはnoradrenalineの代謝産物3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol sulfate (MHPG)⁶⁾やnoradrenaline¹⁴⁾の脳内濃度が上昇し、刺激中止後正常レベルに戻るが、実験ケージに入れただけでMHPGが上昇し、ストレス感受性の亢進が認められる。重度のストレス負荷は統発する軽度のストレスに対して感受性を亢進することが知られている⁵⁾。したがって、ストレス負荷が多いということは、その時点からストレス感受性が増大しsensitizationを形成したと捉えられる。本データからは10.5歳～11.5歳の学童期のストレスが統合失調症のstress sensitizationの形成に関わっていると考えられる。

臼歯のP, Ca, Mgの濃度の変化とストレスとの関連は報告が極めて少ない。関連する知見として、Fujita (1999) ら¹⁰⁾はテレビのPocket Monster画像が情動刺激になって、過呼吸や

stress sensitization が起こることから、8名の成人男女に20分間この画像を見せた後に、血液中のCaとMgの濃度を120分間測定した。Ca濃度が有意に低下し、骨の形成に関わるビタミン依存性カルシウム結合蛋白である osteocalcin も減少したが、Mgは変化しないことを見て、音声画像刺激が交感神経系を刺激したためと推察した。拘束でストレス⁵⁰⁾による血清Ca濃度の減少が報告されている。不安は尿中のCaと一時的なMgの増加をもたらすが、これは体内の濃度の減少を示唆しているという¹⁵⁾。軍の攻撃訓練や歩哨、休暇の減少といった情動的ストレスは血清のMgとCaの濃度を下げた⁷⁾。歯や骨の濃度への影響については、寒冷刺激が類人猿の歯のCa濃度を減じた⁸⁾。ラットを用いて出生期に音刺激(500~4000 Hz, 100+/-2.3 db)を負荷すると、左右の第1臼歯カルシウム濃度が不均衡になり、代謝の障害が生じると推測された³⁹⁾。

拘束ストレスラット(2時間ずつ7回)は脊椎骨のCaとPが減少した³²⁾が、血清Mgは増加した⁵⁰⁾。Mgは、ストレス負荷で機能亢進を示すN-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor に対する拮抗作用¹⁹⁾を持っているので、その濃度増加はストレス反応を反映したものであろう。

これらの報告を通覧すると、情動を揺さぶられる不安喚起ストレスがCa, Pの濃度の減少に関わっていると推察することが可能である。Mgの増加は拘束ストレス負荷ラットで認められたので、不安状態と関連していることが推察できる。今後ストレスに関連した検出項目を追加し、症例数を増してストレスのタイプを同定する予定である。

これまでの知見をまとめると、10.5~11.5歳の学童期の情動ストレスが統合失調症の stress sensitization の形成に関わっていると推察された。

文 献

1) Bouchard, T.J., McGue, M.: Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol*, 54; 4-45, 2003

2) Bracha, H.S.: Can premorbid episodes of diminished vagal tone be detected via histological markers in patients with PTSD? *Int J Psychophysiol*, 51; 127-133, 2004

3) Brown, A.S., Hoot, J., Schaefer, C.A., et al.: Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*, 161; 889-895, 2004

4) Buka, S., Tsuang, M.T., Torrey, E.F., et al.: Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun*, 15; 411-420, 2001

5) Cannon, T.D., Rosso, I. M., Hollister, J. M., et al.: A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26; 351-366, 2000

6) Cassens, G., Roffman, N., Orsulak, P.J., et al.: Alterations in brain norepinephrine metabolism induced by environmental stimuli previously paired inescapable shock. *Science*, 209; 1138-1139, 1980

7) Cernak, I., Savic, V., Kotur, J., et al.: Alterations in magnesium and oxidase status during chronic emotional stress. *Magn Res*, 13; 29-36, 2000

8) Cipriano, A.: Cold stress in captive great apes recorded in incremental lines of dental cementum. *Golia Primatol* 73; 21-31, 2002

9) Frank, R.M.: The brown line of Retzius in scanning electron microscopy. *J Biol Buccale*, 6; 139-151, 1978

10) Fujita, T., Ohgitani, S., Nomura, M.: Fall of blood calcium on watching a provocative TV program and its prevention by active absorbable algal calcium (AAACa). *J Bone Miner Metab*, 17: 131-136, 1999

11) Glaser, J-P., van Os, J., Portegijs, P.J.M., et al.: Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *J Psychosom Res*, 61; 229-236, 2006

12) Glavin, G.B.: Stress and brain noradrenaline: a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 9; 233-243, 1985

13) Glenthøj, B.Y., Hemmingsen, R.: Dopaminergic sensitization: implications for the pathogenesis of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 21; 23-46, 1997

14) Grases, G., Pérez-Casteló, J.A., Sanchis, P., et al.: Anxiety and stress among science students. *Study*

of calcium and magnesium alterations. *Magnes Res*, 19; 102-106, 2006

15) Goodman, A.H., Rose, J.: Assessment of systemic physiological perturbations from dental hypoplasias and associated histological structures. *Yearbook of Physical Anthropology*, 33; 59-110, 1990

16) Habel, U., Klein, M., Kellermann, T., et al.: Same or difference? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *Neuroimage*, 26; 206-214, 2005

17) Howes, O. W., McDonald, C., Cannon, M., et al.: Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7 (Suppl.); S7-S13, 2004

18) Kapur, S.: Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160; 13-23, 2003

19) Karst, H., Joéls, M.: Effect of chronic stress on synaptic currents in rat hippocampal dentate gyrus neurons. *J Neurophysiol*, 89; 625-633, 2003

20) Kreshover, A., Clough, O.: Prenatal influences on tooth development. *J Dent Res*, 32; 565-572, 1953

21) Lieberman, J.A., Perkins, D., Belger, A., et al.: The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiat*, 50; 884-897, 2001

22) Liu, X., Kventnansky R., Serova, L., et al.: Increased susceptibility to transcriptional changes with novel stressor in adrenal medulla of rats exposed to prolonged cold stress. *Mol Brain Res*, 141; 19-29, 2005

23) Marcelis, M., Navarro-Masreu, F., Murray, R., et al.: Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol Med*, 28; 871-879, 1998

24) Marcelis, M., Cavalier, J.A., Gielen, J., et al.: Abnormal response to metabolic stress in schizophrenia: a marker of vulnerability or acquired sensitization? *Psychol Med*, 34; 1103-1111, 2004

25) Marks, M.K., Rose, J.C., Davenport, W.D.: Technical Note: thin section procedure for enamel histology. *Am J Phys Anthropol*, 99; 493-498, 1996

26) Molnar, S., Ward, S.C.: Mineral metabolism and microstructural defects in primate teeth. *Am J Phys Anthropol*, 43; 3-17, 1975

27) Monroe, S.: Major and minor life events as predictors of psychological distress: further issues and findings. *J Behav Med*, 6; 189-205, 1983

28) Moore, H., West, A.R., Grace, S.A.A.: The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46; 40-55, 1999

29) Myin-Germeys, I., Krabbendam, L., Jolles J., et al.: Are cognitive impairments associated with sensitivity to stress in schizophrenia? An experience sampling study. *Am J Psychiatry*, 159; 443-449, 2002

30) Nankova, B.B., Tank, A.W., Sabban, E.L.: Transient pr sustsained transcriptional activation of the genes encoding rat adrenomedullary catecholamine biosynthetic enzymes by different durations of immobilization stress. *Neuroscience*, 94; 803-808, 1999

31) Patterson-Buckendahl, P., Rusnak, M., Furu-hara, K., et al.: Repeated immobilization stress reduces rat vertebral bone growth and osteocalcin. *Am J Physiol Integrative Comp Physiol*, 280; R79-R86, 2001

32) Perry, B.: Childhood experience and expression of genetic potential: what childhood neglect tells us about nature and nurse. *Brain Mind*, 3; 79-100, 2002

33) Risnes, S.: Structural characteristics of staircase-Type Retzius lines in human dental enamel analyzed by scanning electron microscopy. *Anat Rec*, 226; 135-146, 1990

34) Risnes, S.: Growth tracks in dental enamel. *J Hum Evol*, 35; 331-350, 1997

35) Rose, J.C., Armelagos, G.J., Lallo, J.W.: Histological enamel indicator of childhood stress in prehistoric skeletal samples. *Am J Phys Anthropol*, 49; 511-516, 1978

36) Sabban, E.L., Hiremagalur, B., Nankova, B., et al.: Molecular biology of stress-elicited induction of catecholamine biosynthetic enzymes. *Ann NY Acad Sci*, 771; 327-338, 1995

37) Sabban, E.L., Serova, L.I.: Influence of prior experience with homotypic or heterotypic stressor on stress reactivity in catecholaminergic systems. *Stress*, 10; 137-143, 2007

38) Sheitman, B.B., Lieberman, J.A.: The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 32; 143-150, 1998

- 39) Siegel, M.I., Mooney, M.: Perinatal stress and increased fluctuating asymmetry of dental calcium in the laboratory rat. *Am J Phys Anthropol*, 73; 267-270, 1987
- 40) Simmelink, J.: *Histology of enamel. Oral Development and Histology* (ed. by Avery, J.K.). Thieme Medical Publication, Inc., New York, p. 228-240, 1994
- 41) Skinner, M., Anderson, G.S.: Individualization and enamel histology: a case report in forensic anthropology. *J Forenc Sci*, 36; 939-948, 1991
- 42) Sognaes, R.F.: Histological evidence of developmental lesions in teeth originating from Paleolithic, Prehistoric, and Ancient Man. *Am J Pathol*, 32; 547-577, 1956
- 43) Spauwen, J., Krabbendam, L., Roselind, L., et al.: Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis and proneness. *Br J Psychiatry*, 188; 527-533, 2006
- 44) Van Beek, G.C.: *Dental Morphology: an Illustrated Guide*, 2nd ed. Wright Publishing, Oxford, 1983
- 45) van Os, J., Pedersen, C., Mortensen, P.: Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry*, 161; 2312-2314, 2004
- 46) van Os, J., Krabbendam, L., Mylin-Germeys, I., et al.: The schizophrenia envirome. *Curr Opinion Psychiatry*, 18; 141-145, 2005
- 47) Whittaker, D.K., Richards, D.: Scanning electron microscopy of the neonatal line in human enamel. *Archs Oral Biol*, 23; 45-50, 1978
- 48) Wilson, D.F., Shroff, F.R.: The nature of the striae of Retzius as seen with the optical microscope. *Aust Dent J*, 15; 162-171, 1970
- 49) Wright, L.E.: Stress of conquest: a study of Wilson bands and enamel hypoplasia in the Maya of Lamanai, Belize. *Am J Hum Biol*, 2; 25-35, 1990
- 50) Yasmin, F., Haleem, D.J., Haleem, M.A.: Effects of repeated restrain stress on serum electrolytes in ethanol-treated and water-treated rats. *Pak J Pharm Sci*, 20; 51-55, 2007
- 51) Yui, K., Goto, H., Ikemoto, S., et al.: Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Mol Psychiatry*, 4; 512-523, 1999
- 52) Zubin, J., Spring, B.: Vulnerability—a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86; 103-126, 1977
-