

## Stres psychologiczny a stwardnienie rozsiane

### Psychological stress and multiple sclerosis

Aleksandra Wolińska

Powiatowy Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Rydułtowach i Wodzisławiu Śląskim z siedzibą w Wodzisławiu Śląskim

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 4: 184–189

#### Adres do korespondencji:

mgr Aleksandra Wolińska  
Powiatowy Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej  
w Rydułtowach i Wodzisławiu Śląskim  
z siedzibą w Wodzisławiu Śląskim  
ul. 26 Marca 51, 44-300 Wodzisław Śląski  
e-mail: aleksandra.wolinska2011@gmail.com

#### Streszczenie

W artykule dokonano przeglądu badań dotyczących związków między stresem a przebiegiem stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex* – SM). Omówiono najczęściej weryfikowane hipotezy badawcze oraz trudności metodologiczne, z jakimi muszą się mierzyć badacze tego zagadnienia. Wyniki zaprezentowanych badań wskazują, że relacja między stresem a SM jest bardzo złożona i pośredniczy w niej wiele różnych czynników biologicznych oraz psychologicznych. Rozważa się znaczenie m.in.: częstości występowania oraz intensywności wydarzeń stresujących, strategii radzenia sobie ze stresem, infekcji wirusowych, aktywności układu sercowo-naczyniowego, immunologicznego czy też procesów neurodegeneracyjnych. Mówi się też o wzajemnej zależności między stresem a SM: stres może się przyczynić do zaostrzenia przebiegu choroby, ale też sama choroba jest dużym źródłem stresu.

Najnowsze hipotezy ogniskują się wokół wpływu stresu na powstanie zmian endokrynnych i immunologicznych oraz ich roli w dynamice choroby. Przesłankami do takiego wnioskowania są rezultaty badań nad wpływem stresu na układ immunologiczny za pośrednictwem osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz autonomicznego układu nerwowego. Mimo wielu hipotez dotyczących aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w przebiegu SM wciąż niewiele wiadomo na temat roli, jaką w dynamice SM odgrywają wzorce tej aktywności: czy sprzyjają progresji choroby czy też są konsekwencją procesów neurodegeneracyjnych. Dotychczasowa wiedza nie daje podstaw do jednoznacznych konkluzji, w jaki sposób stres przekłada się na odpowiedź biologiczną i związane z nią zaostrzenie się przebiegu choroby. Mimo swej niejednoznaczności wyniki dotychczasowych badań zachęcają do konkretnych interwencji terapeutycznych, których przykłady zostaną przedstawione w niniejszym artykule.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, stres, układ immunologiczny.

#### Abstract

This article gives an overview of research on the correlation between the course of multiple sclerosis (MS) disease and stress. It also discusses the most frequently verified hypotheses and methodological difficulties that researchers must face. Results presented here indicate that the relationship between MS and stress is very complex and is dependent on a variety of biological and psychological factors. Importance of the following aspects is considered: the prevalence and intensity of stressful events, strategies to cope with stress, personality, viral infections, cardiovascular and immunological systems activity and neurodegenerative processes. The reciprocal relation between stress and MS is also analyzed. Recent hypotheses focus on the impact of stress on changes in endocrine and immunological systems and their role in the dynamics of the disease. The foundations of such reasoning are the results of studies on the effects of stress on the immune system via the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and autonomic nervous system. Although there are a number of hypotheses about the activity of the HPA in the course of MS, we still do not know whether it is conducive to progression of the disease or it is the consequence of neurodegenerative processes. All the knowledge gathered so far gives no grounds for an unequivocal conclusion on how stress influences the biological response and the worsening of the disease associated with it. In spite of their ambiguity, the results of previous studies encourage specific therapeutic interventions, examples of which the reader will find in this article.

**Key words:** multiple sclerosis, stress, the immune system.

## Wstęp

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą i postępującą chorobą demielinizacyjną o zróżnicowanej etiologii. Główną jej cechą jest tworzenie się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) ognisk demielinizacyjnych, tzw. plak (Cendrowski 1993), a wyniki wielu badań sugerują, że u ich podłoża leżą procesy autoimmunologiczne (Selmaj 2006). Przyjmuje się ponadto, że patologia SM obejmuje nie tylko zmiany zapalne w OUN, lecz także procesy neurodegeneracyjne (Selmaj 2006).

Odrębnym, często eksplorowanym naukowo zagadnieniem związanym z SM jest stres i jego wpływ na układ immunologiczny. Wyniki badań w tym zakresie są niejednoznaczne (Selmaj 2006). Duża część pacjentów chorujących na SM uważa, że stres nasila objawy choroby. Pogląd ten został zapoczątkowany już w XIX w. przez francuskiego neurologa Jean-Martina Charcota, który uważał, że początek choroby może być powiązany z trudnymi doświadczeniami życiowymi (Charcot 1877). Od tamtego czasu opublikowano wiele badań na temat roli stresu w przebiegu SM. Ocenie poddawano różne jego aspekty: częstotliwość, intensywność, przewlekłość i rodzaj (Ackerman i wsp. 2002; Ackerman i wsp. 2003; Artemiadis i wsp. 2011; Brown i wsp. 2005; Brown i wsp. 2006a; Brown i wsp. 2006b; Buljevac i wsp. 2003; Mitsonis i wsp. 2008; Mitsonis i wsp. 2009). Wyniki tych badań zasadniczo potwierdzają obecność stresujących wydarzeń życiowych i związanych z nimi przeżyć w okresie poprzedzającym pogorszenie stanu klinicznego pacjentów z SM. Natura związku między stresem a dynamiką choroby wciąż jednak pozostaje niejasna. Postuluje się, że stres może się przekładać na zmiany endokrynne i immunologiczne związane z objawami i postępem choroby (Kern i Ziemssen 2008). Przesłankami do takiego wniosku są wyniki badań nad wpływem stresu na układ immunologiczny za pośrednictwem osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz autonomicznego układu nerwowego (Chelmicka-Schorr i Arnason 1994; Sternberg 2001). Możliwość odkrycia tej zależności w relacji między stresem a SM napotyka na liczne ograniczenia badawcze, w dużej mierze związane z brakiem metodologicznej precyzji (Buljevac i wsp. 2003; Heesen i wsp. 2007). W niniejszym artykule dokonano przeglądu najważniejszych badań i podsumowano dotychczasową wiedzę na temat związku między stresem a nasileniem objawów SM.

## Badania kliniczno-kontrolne

Jak pokazują Artemiadis i wsp. (2011), w ciągu ostatnich 30 lat opublikowano wyniki jedynie 20 badań o charakterze obserwacyjnym odnoszących się do relacji między stresem a wystąpieniem rzutu choroby w SM. Pewną ich część stanowiły badania kliniczno-kontrolne. W jednym z takich badań Warren i wsp. (1991) porównywali pacjentów będących w okresie zaostrzenia choroby oraz pacjentów w fazie remisji pod względem obecności stresu emocjonalnego w ostatnich trzech miesiącach. Osoby będące w okresie manifestacji objawów klinicznych uzyskały wyższe wyniki w zakresie wcześniejszego doświadczenia sytuacji stresujących o dużej intensywności, jak również powiązanych z nimi zaburzeń emocjonalnych o typie depresji, lęku, somatyzacji czy zaburzeń w sferze funkcjonowania społecznego. W porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (faza remisji) były też bardziej skłonne stosować strategię radzenia sobie ze stresem oparte na emocjach. Osoby w fazie remisji z kolei częściej wybierały radzenie sobie skoncentrowane na rozwiązaniu problemu czy doświadczeniu wsparcia społecznego (Warren i wsp. 1991). W innym badaniu kliniczno-kontrolnym 61 pacjentów z SM podzielono na 3 grupy w zależności od stanu klinicznego (Kroencke i Denney 1999). Do pierwszej grupy zakwalifikowano osoby, u których symptomy choroby (jeden lub kilka) występowały stale w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy (faza zaostrzenia). Druga grupa składała się z osób doświadczających objawów chorobowych w okresie przekraczającym 6 miesięcy (faza chroniczna). W trzeciej grupie znalazły się te osoby z SM, u których w okresie powyżej 6 miesięcy nie odnotowano żadnych objawów (faza remisji). Badanych poproszono o wskazanie stresorów doświadczanych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, a także strategii radzenia sobie wykorzystanych do walki z nimi. Analiza wyników uzyskanych przez pacjentów z grupy pierwszej i drugiej pokazała, że pacjenci będący w fazie zaostrzenia choroby (grupa 1.) istotnie częściej skarżyli się na różne trudności życiowe o większej intensywności niż pacjenci będący w fazie chronicznej (grupa 2.). Wyniki te nie zmieniły się nawet wówczas, kiedy w analizie statystycznej uwzględniono zmienne związane z samą chorobą, takie jak czas jej trwania czy wskaźnik liczby objawów. Pacjenci z grupy pierwszej wykazali ponadto istotnie większą tendencję do radzenia sobie ze stresem za pomocą strategii opartych na unikaniu czy agresji niż

pacjenci z grupy drugiej. Różnica ta nie była jednak istotna, kiedy ponownie wzięto pod uwagę zmienne związane z chorobą. Nie zaobserwowano też żadnych istotnych różnic między grupą pierwszą i trzecią (faza remisji) pod względem liczby i ciężkości stresorów czy strategii radzenia sobie. Autorzy badania zastrzegli ostatecznie, że ze względu na niewielką liczebność grup uzyskane przez nich wyniki pozwalają sformułować jedynie pewnego rodzaju hipotezy do dalszych badań w omawianym zakresie (Kronencke i Denney 1999).

## Badania prospektywne

W poszukiwaniu powiązań między stresem a SM znacznie większą rolę odegrały badania prospektywne. W 2000 r. Mohr i wsp. przeprowadzili pionierskie badanie, którego celem było ustalenie powiązań między stresującymi wydarzeniami życiowymi, stresem psychologicznym a aktywnością choroby mierzoną za pomocą zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) głowy. Badaniem objęto 36 pacjentów z postępująco-zwalniającą postacią SM, których poddawano ocenie klinicznej co 4 tygodnie przez okres od 7 miesięcy do 2 lat. Uzyskane dane pozwoliły na sformułowanie hipotezy, że takie czynniki stresogenne, jak konflikt czy zmiany w codziennej rutynie, mogą być powiązane z późniejszą aktywnością choroby. W opisywanym badaniu postuluje się, że obecność tych czynników zwiększyła ryzyko rozwoju nowych lezji widocznych w kolejnym badaniu MRI wykonanym po 8 tygodniach od zaistnienia czynnika. Związek ten jednak nie jest istotny statystycznie (Mohr i wsp. 2000). Ci sami autorzy w kolejnym badaniu eksplorowali wpływ strategii radzenia sobie o typie odwracania uwagi na badany wcześniej związek między stresem a SM (Mohr i wsp. 2002). Pewne potwierdzenie zyskał pogląd, że strategie radzenia sobie mogą być czynnikiem obniżającym prawdopodobieństwo pojawienia się nowych lezji. Wyniki tego badania należy jednak traktować jako wstępne i wymagające dalszych naukowych dociekań (Mohr i wsp. 2002).

Ciekawych obserwacji na temat związku między stresem a SM dostarczyło badanie Ackermana i wsp. (2003), na podstawie którego próbowano określić właściwości ważnych wydarzeń życiowych w okresie poprzedzającym zaostrzenie objawów SM oraz rolę aktywności układu sercowo-naczyniowego w zwiększaniu prawdopodobieństwa tego zaostrzenia. W 42% przypadków stresujące wydarzenia życiowe poprze-

dzały wystąpienie zaostrzenia choroby w ciągu kolejnych 6 tygodni. Zaostrzenia te były względnie niezależne od takich właściwości wydarzeń, jak natężenie czy rodzaj stresora. Zaobserwowano jednak, że osoby o wyższej reaktywności układu sercowo-naczyniowego, doświadczające stresujących wydarzeń życiowych, są bardziej zagrożone wystąpieniem rzutu choroby. W podobnym badaniu przeprowadzonym przez tę samą grupę badaczy stwierdzono, że 85% zaostrzeń choroby było poprzedzonych obecnością stresora w ostatnich 6 tygodniach. Wykazano także wprost proporcjonalną zależność między liczbą stresujących wydarzeń życiowych a prawdopodobieństwem pogorszenia stanu klinicznego pacjentów z SM (Ackerman i wsp. 2002). Dane uzyskane w obu badaniach są spójne z hipotezą o istotnej roli stresu w dynamice tej choroby.

Hipotezę tę postulowali także Buljevac i wsp. (2003). Stwierdzili oni, że nawet obecność jednego stresora stwarza ryzyko zaostrzenia choroby w kolejnych 4 tygodniach, a skumulowanie stresorów w ciągu miesiąca nie zwiększa w sposób znaczący ryzyka kolejnego rzutu choroby. Na uwagę zasługuje fakt, że w badaniu tym po raz pierwszy wzięto pod uwagę nie tylko to, czy stresujące wydarzenia miały miejsce w życiu pacjenta czy nie, lecz także to, jaka była indywidualna reakcja pacjenta na to wydarzenie: jak je przeżył i jaka była subiektywna ocena pacjenta doświadczanego stresu (Buljevac i wsp. 2003).

W 2006 r. grupa naukowców z Australii opublikowała wyniki dwuletniego prospektywnego badania, którego celem było zbadanie związku między wielorakimi aspektami stresujących wydarzeń życiowych a wystąpieniem zaostrzeń choroby w SM (Brown i wsp. 2006). W badaniu tym wzięło udział 101 uczestników będących pacjentami dwóch klinik zajmujących się leczeniem SM w Sydney. Raportowane przez pacjentów zaostrzenia choroby były oceniane przez neurologów, a następnie kwalifikowane (lub nie) jako rzut. Wyniki tego badania wskazują, że stres rozumiany jako stosunkowo często pojawiające się niespodziewane, stresujące wydarzenia życiowe może mieć potencjał zaostrzenia przebiegu choroby. Siła stresora czy jego chroniczność nie mają większego znaczenia. Dodatkowe analizy pozwoliły badaczom na postawienie także innej hipotezy: płeć męska i wczesne stadium choroby mierzone niskim ogólnym wskaźnikiem niesprawności w skali EDSS Kurtzky'ego umieszczają pacjenta w grupie ryzyka wystąpienia kolejnego rzutu. Badacze ci po raz

pierwszy też stwierdzili dwukierunkowy związek między stresem a pojawieniem się rzutu choroby: stresory sprzyjają rzutom, a rzuty stają się źródłami stresu. W podobnym badaniu ta sama grupa naukowców skoncentrowała swoją uwagę na poszukiwaniu czynników pośrednio i bezpośrednio regulujących przebieg choroby w SM (Brown i wsp. 2006). Wzięto pod uwagę nie tylko obecność stresujących wydarzeń życiowych, lecz także zmienne związane z samą chorobą, strategię radzenia sobie ze stresem, zmienne demograficzne, poziom depresji, lęku, zmęczenia, optymizm, umiejscowienie kontroli zdrowia, sprawność funkcji poznawczych oraz styl życia. W zakresie wpływu stresujących wydarzeń życiowych wykazano zależność podobną jak w poprzednim badaniu. Zaskakujące okazało się ponadto odkrycie, że strategia radzenia sobie ze stresem polegająca na poszukiwaniu wsparcia społecznego – ale nie doświadczanie wsparcia i satysfakcji z tym związanej – była powiązana z zaostrzeniem choroby. Pozostałe czynniki: przewlekłość stresora, zmienne związane z samą chorobą, zmienne demograficzne, depresja, lęk, umiejscowienie kontroli zdrowia, optymizm, sprawność poznawcza, wsparcie społeczne czy styl życia (np. palenie papierosów, picie alkoholu, kawy, aktywność fizyczna, jakość snu), nie miały wpływu na pojawianie się rzutów (Brown i wsp. 2006).

Jedno z ostatnich badań na temat roli stresu w dynamice SM przeprowadzili Mitsonis i wsp. (2008) w grupie 26 kobiet z postępująco-nawracającą postacią choroby. Badanie trwało 56 tygodni. Uzyskane dane po raz kolejny potwierdziły obecność wydarzeń stresujących w okresie poprzedzającym wystąpienie rzutu. Stwierdzono, że 3 wydarzenia lub więcej w ciągu 4 tygodni lub jedno wydarzenie, ale trwające co najmniej 10–14 dni, zwiększały ryzyko wystąpienia rzutu choroby w kolejnych 4 tygodniach. Wniosek ten zyskał potwierdzenie także w badaniu przeprowadzonym przez Potagasa i wsp. (2008). Zarówno w pierwszym, jak i drugim badaniu najczęściej podawanym przez pacjentów źródłem stresu były problemy rodzinne, małżeńskie i zawodowo-finansowe. Odkryto także, że w grupie ryzyka wystąpienia kolejnego rzutu poziom niepokoju był istotnie podwyższony w porównaniu z grupą kontrolną. Częściej też występowały infekcje, co dodatkowo rzuciło nieco światła na hipotezę o roli infekcji w przebiegu SM (Potagas i wsp. 2008).

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wspierają hipotezę, że istnieje związek pomiędzy stresującymi wydarzeniami żywotnymi

a zaostrzeniami w SM. Zależność ta wydaje się logiczna, a przekonanie o niej jest powszechne w grupie osób dotkniętych tą chorobą, jednak dowody uzyskane z badań wciąż nie są rozstrzygające. Stosunkowo niewiele wiadomo też na temat mechanizmów biologicznych, poprzez które stres psychologiczny mógłby oddziaływać na przebieg SM. Informacje o biologicznych mechanizmach pośredniczących w odpowiedzi choroby na stres pochodzą głównie z badań na zwierzętach wykorzystujących model eksperymentalnego zapalenia nerwów (*experimental autoimmune encephalomyelitis* – EAE) – odpowiednik SM u ludzi (Heesen i wsp. 2007). Wyniki tych badań są spójne z ogólną wiedzą na temat wpływu stresu na układ immunologiczny, zgodnie z którą gwałtowny stres działa na reaktywność immunologiczną, przesuując ją w kierunku odpowiedzi typu TH1 i TH2 (Casetta i Granieri 2000), a przewlekły stres działa immunosupresyjnie (Coo i Aronson 2004). Dodatkowo stwierdzono, że u osób z SM występuje zmniejszona lub zwiększona aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (Heesen i wsp. 2007). Zaobserwowano wzajemny związek między obniżoną aktywnością osi podwzgórze–przysadka–nadnercza a zwiększoną ilością lezji w podwzgórze i niekorzystnym przebiegiem klinicznym choroby (Heesen i wsp. 2007). Inna hipoteza zakłada, że procesy neurodegeneracyjne zachodzące w SM mogą być powiązane z większą aktywnością osi (Gold i wsp. 2005). O ile badania na zwierzętach (z wykorzystaniem EAE) zdecydowanie przemawiają na rzecz obniżonej aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza jako czynnika regulującego przebieg choroby, o tyle badania pacjentów z SM nie pozwalają na tak jednoznaczne konkluzje. Uważa się, że zarówno obniżona, jak i podwyższona aktywność tej osi może determinować dynamikę choroby (Kern i Ziemssen 2008). Dane wskazują także na możliwość istnienia odmiennych wzorców aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w zależności od postaci choroby (pierwotnie/wtórnie postępująca, nawracająco-remitująca) czy też jej aktualnego stadium (zaostrzenie/remisja) (Kern i Ziemssen 2008). Mimo wielu hipotez dotyczących aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w przebiegu SM wciąż niewiele wiadomo na temat roli, jaką w patogenezie SM odgrywają wzorce tej aktywności – czy sprzyjają progresji choroby czy też są konsekwencją procesów neurodegeneracyjnych w SM (Kern i Ziemssen 2008). Innymi słowy, wciąż brakuje jednoznacznych danych, na ile zakłócenia w funkcjo-



nowaniu układu hormonalnego czy autonomicznego układu nerwowego są pierwotne, a na ile wtórne do progresji choroby w SM (Kern i Ziemssen 2008).

Jak wynika z zaprezentowanych danych, związek między stresem a SM jest złożony i wielowymiarowy. Obejmuje nie tylko różnorodne czynniki psychologiczne, lecz także skomplikowane mechanizmy biologiczne i stwarza badaczom wiele problemów, także natury metodologicznej. Artemiadis i wsp. (2011) w swoim przeglądzie badań opisują niektóre z nich, zwracając m.in. uwagę na niejednorodność miar użytych przez badaczy do oceny stresu czy branie pod uwagę stresu rozumianego głównie jako bodziec zewnętrzny – wydarzenie, z pominięciem jego indywidualnej oceny przez jednostkę. Kolejnym problemem metodologicznym była neurologiczna ocena zaostrzenia choroby „jedynie” na podstawie objawów klinicznych: tylko w dwóch badaniach (Mohr i wsp. 2000; Mohr i wsp. 2002) użyto do tego celu kryteriów radiologicznych. W większości badań naukowcom nie udało się też dostatecznie dobrze kontrolować czynników spustowych wpływających na relację między stresem a SM (Artemiadis i wsp. 2011).

## Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań, mimo ograniczonej rzetelności, prowadzą do dość spójnych hipotez. Na ich podstawie bowiem postuluje się, że na związek między stresem a SM mogą mieć wpływ różnorodne czynniki biologiczne, psychologiczne, w tym dyspozycje osobowościowe (ulożenie kontroli zdrowia, optymizm, stosowane strategie radzenia sobie ze stresem), a także obecność depresji, lęku, rodzaj i zakres wsparcia doświadczanego przez jednostkę (Cohen i Herbert 1996; Kiecolt-Glaser 1999). Nie wyklucza się roli infekcji wirusowych w zaostrzeniu przebiegu SM (Artemiadis i wsp. 2011; Panitch 1994; Sibley 1985), przy czym zakłada się, że skłonność do infekcji może być także odpowiedzią na stres o charakterze psychologicznym (Sheridon i Dobbs 1994; Sibley i wsp. 1985). Wreszcie sama choroba stanowi istotne źródło stresu, który zwrótnie może wpływać na jej przebieg. Różnorodne nasilone objawy fizyczne i psychiczne u pacjentów w okresie rzutu, duża niepewność co do przyszłości pociągają za sobą m.in. wzrost poziomu hormonów stresu (Lechin i wsp. 1994; Millac i wsp. 1969) oraz stężenia niektórych neuroprzekazników, np. noradrenaliny, adre-

naliny czy dopaminy, w porównaniu z pacjentami w okresie remisji (Brown i wsp. 2005). Wydaje się zatem, że chorzy na SM doświadczają szczególnego rodzaju błędnego koła, oznaczającego system wzajemnych interakcji między czynnikami stresującymi, epizodami choroby i związaną z nimi niesprawnością (LaRocca 1984).

Zgromadzona dotychczas i zaprezentowana w niniejszym artykule wiedza powinna nie tylko stymulować dalsze dociekania badawcze, ale przede wszystkim wyznaczać kierunki interwencji terapeutycznych w SM, tak aby jak najefektywniej leczyć lub też opóźniać pojawianie się objawów choroby. Zdrowy styl życia, zapobieganie infekcjom, treningi radzenia sobie ze stresem, wczesne wykrywanie i leczenie zaburzeń nastroju, próba zmiany nieelastycznych i dysfunkcyjnych przekonań na temat siebie i świata, rozwijanie sieci wsparcia to elementy istotnie uzupełniające farmakoterapię SM. Mają one bowiem szansę realnie wpłynąć na przebieg choroby, a co za tym idzie – znacząco podnieść jakość życia osób nią dotkniętych. Warto jednak pamiętać, że stres z pewnością nie jest jedynym czynnikiem regulującym dynamikę objawów w SM. Pacjenci powinni mieć tego świadomość. Pozwoli im to uniknąć nadmiernego poczucia winy oraz lęku w sytuacji, kiedy aktualnie doświadczany stres wymknie się spod kontroli (Mitsonis i wsp. 2009).

## Piśmiennictwo

1. Ackerman KD, Heyman R, Rabin BS, et al. Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis. *Psychosom Med* 2002; 64: 916-920.
2. Ackerman KD, Stover A, Heyman R, et al. 2002 Robert Ader New Investigator award. Relationship of cardiovascular reactivity, stressful life events, and multiple sclerosis disease activity. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 141-151.
3. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 109-120.
4. Brown RF, Tennant CC, Dunn SM, Pollard JD. A review of stress-relapse interactions in multiple sclerosis: important features and stress-mediating and -moderating variables. *Mult Scler* 2005; 11: 477-484.
5. Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis. Part I. Important features. *Mult Scler* 2006a; 12: 453-464.
6. Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis. Part II. Important features. *Mult Scler* 2006b; 12: 465-475.
7. Buljevac D, Hop WC, Reedeker W, et al. Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study. *BMJ* 2003; 327: 646.

8. Casetta I, Granieri E. Prognosis of multiple sclerosis: environmental factors. *Neurol Sci* 2000; 21 (4 Suppl 2): S839-S842.
9. Cendrowski W. Stwardnienie rozsiane. PZWL, Warszawa 1993.
10. Charcot JM. Lectures on Diseases of the Nervous System. New Sydenham Society, London 1877.
11. Chelmicka-Schorr E, Arnason BG. Nervous system-immune system interactions and their role in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S29-32.
12. Cohen S, Herbert TS. Health psychology: psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. W: Spence JT, Darley JM, Foss DJ (eds.). *Annual review of psychology*, Volume 47. Annual Reviews Inc, Palo Alto, CA 1996: 113-142.
13. Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 1-12.
14. Gold SM, Mohr DC, Huitinga I, et al. The role of stress-response systems for the pathogenesis and progression of MS. *Trends Immunol* 2005; 26: 644-652.
15. Heesen C, Gold SM, Huitinga I, Reul JM. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis: a review. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 604-618.
16. Heesen C, Mohr DC, Huitinga I, et al. Stress regulation in multiple sclerosis: current issues and concepts. *Mult Scler* 2007; 13: 143-148.
17. Kern S, Ziemssen T. Brain-immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 6-21.
18. Kiecolt-Glaser JK. Norman Cousins Memorial Lecture 1998. Stress, personal relationships, and immune function: health implications. *Brain Behav Immun* 1999; 13: 61-72.
19. Kroencke DC, Denney DR. Stress and coping in multiple sclerosis: exacerbation, remission and chronic subgroups. *Mult Scler* 1999; 5: 89-93.
20. LaRocca NG. Psychosocial factors in multiple sclerosis and the role of stress. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 436: 435-442.
21. Lechin F, van der Dijs B, Lechin A, et al. Plasma neurotransmitters and cortisol in chronic illness: role of stress. *J Med* 1994; 25: 181-192.
22. Millac P, Book DB, Chase K. Endocrine function in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32: 414-418.
23. Mitsonis CI, Potagas C, Zervas I, Sfagos K. The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis: a review. *Int J Neurosci* 2009; 119: 315-335.
24. Mitsonis CI, Zervas IM, Mitropoulos PA, et al. The impact of stressful life events on risk of relapse in women with multiple sclerosis: a prospective study. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 497-504.
25. Mohr DC, Goodkin DE, Bacchetti P, et al. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology* 2000; 55: 55-61.
26. Mohr DC, Goodkin DE, Nelson S, et al. Moderating effects of coping on the relationship between stress and the development of new brain lesions in multiple sclerosis. *Psychosom Med* 2002; 64: 803-809.
27. Panitch HS. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: S25-28.
28. Potagas C, Mitsonis C, Watier L, et al. Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008; 14: 1262-1268.
29. Selmaj K. Stwardnienie rozsiane. Termedia, Poznań 2006.
30. Sheridan JF, Dobbs CM. Stress, viral pathogenesis, and immunity. W: Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (eds.). *Handbook of human stress and immunity*. Academic Press, San Diego 1994.
31. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1: 1313-1315.
32. Sibley WA. Risk factors in multiple sclerosis. W: Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW (eds.). *Multiple sclerosis: clinical and pathogenetic basis*. Chapman & Hall, London 1997.
33. Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001; 169: 429-435.
34. Warren S, Warren KG, Cockerill R. Emotional stress and coping in multiple sclerosis (MS) exacerbations. *J Psychosom Res* 1991; 35: 37-47.