

Stres a czynność układu neuroendokrynnego

Stress and neuroendocrine function

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: opoprawska@hotmail.com

Streszczenie

Stres jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju nie tylko wielu chorób somatycznych, ale również psychicznych. W obliczu stresu organizm stara się utrzymać stałość układów wewnętrznych – jest to proces zwany allostazą. Najczęstszą odpowiedzią na wydarzenia stresowe stanowi sekrecja glikokortykoidów, które mają wielotorowe działania na mózg i ciało. Nagły wzrost poziomu hormonów sterydowych sprzyja procesom adaptacyjnym, takim jak wzrost apetytu, polepszenie pamięci i wzmoczenie odporności. Przewlekłe podwyższenie poziomu tych hormonów przyczynia się do powstania otyłości brzusznej, insulinooporności, supresji układu immunologicznego, a także osłabia pamięć oraz wzmagą odpowiedź w postaci lęku i niepokoju. Stresory aktywują uwalnianie i obrót noradrenaliny (NA) wraz z uwolnieniem katecholamin w autonomicznym układzie nerwowym. Stres aktywuje również metabolizm serotoniny, w wyniku czego dochodzi do aktywacji systemu mającego działanie zarówno lękotwórcze, jak i anksjolityczne w obrębie przedmózgowia. Szkodliwym skutkiem powtarzającego się stresu jest również atrofia szczytowych dendrytów neuronów piramidowych obszaru CA3 hipokampa. Stresujące wydarzenia życiowe są uznawane za ważne czynniki ryzyka powstawania dużej depresji i zaburzeń związanych ze stresem (PTSD) i prawdopodobnie schizofrenii (SCH). Pojawienie się PTSD i SCH łączy się z zaburzeniami neuroanatomicznymi w rozmiarze i strukturze hipokampa, a rozwój depresji może być związany m.in. z nadmiarem glikokortykoidów (GK), powodującym redukcję rozmiaru hipokampa i w konsekwencji zaburzenia poznawcze. Badania nad skomplikowanym wpływem ostrego i przewlekłego stresu na ośrodkowy układ nerwowy i inne układy wymagają kontynuacji, mogą przynieść dane pozwalające na skutecznie zapobieganie jego niekorzystnym efektom prowadzącym do rozwoju lub nasilenia przebiegu wielu chorób, zarówno somatycznych, jak i psychicznych.

Słowa kluczowe: stres ostry i przewlekły, układ neuroendokrynnny, homeostaza, allostaza, obciążenie allostazy, adaptacja prawidłowa i nieprawidłowa, hipokamp, depresja

Summary

Stress is frequently seen as a significant contributor to disease, including psychiatric illness. Systems within the body try to maintain constancy facing stressful events. Glucocorticoid secretion is one of the most frequent responses to stressful events. Adrenal steroid secretion has a multiple actions on the brain and body. Acute elevations of adrenal steroids promote adaptive processes, such as increased appetite, memory, immunological function. Chronic elevation of glucocorticoids suppresses immune defence, promotes insulin resistance and abdominal fat deposition, impairs memory and increases fear response and anxiety. Stressors activate the release and turnover of noradrenaline, along with the release of catecholamines from the autonomic nervous system. Stressors also activate serotonin turnover and thereby activate a system that has both anxiogenic and anxiolytic pathways within the forebrain. Another deleterious result of repeated stress is the atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. Stressful life events are acknowledged as an important risk factor for major depressive illness and posttraumatic stress disorder (PTSD), and possible also for schizophrenia (SCH). PTSD and SCH appear to involve neuroanatomical disturbances in hippocampal volume and structure, whereas major depressive illness may be linked through glucocorticoid excess to reduced hippocampal volume and cognitive impairment. The researches on the effect of chronic and acute stress on the nervous system and other systems of the body should be continued, as they could be useful in preventing deleterious effects of stress leading to developing and progression of somatic and psychiatric disorders.

Key words: acute and chronic stress, neuroendocrine system, homeostasis, allostasis, allostatic load, adaptation and maladaptation, hippocampus, depression

Dowody kliniczne i eksperymentalne wykazały swoisty wpływ stresu na układy immunologiczny, sercowo-naczyniowy oraz ośrodkowy układ nerwowy (OUN). W obliczu stresu organizm oscyluje tak, aby sprostać wyzwaniom dnia codziennego; jest to stan zwany **allostazą**⁽¹⁾. Ważnym jego składnikiem jest oczekiwanie na rzeczywiste i wyobrażone wydarzenia, a związany z tym niepokój jest kolejnym potężnym stresorem. Przewlekły stres powoduje powstanie stanu zwanego **obciążeniem allostazy**, w którym dochodzi do trwałej aktywacji układów fizjologicznych w normalnych warunkach radzących sobie ze stresem.

Stres jest wysoce zindywidualizowanym doświadczeniem i to, co jest stresujące dla jednej osoby, może takie nie być dla innej. Czynniki genetyczne, oddziaływania w okresie wczesnorozwojowym i wcześniejsze doświadczenia życiowe odgrywają znaczną rolę w odbieraniu danej sytuacji jako stresującej. Mózg kontroluje układ endokrynnny i autonomiczny układ nerwowy oraz ich wpływ na układ immunologiczny i procesy metaboliczne. Wydzielanie glikokortykoidów (GK) – hormonów stresu – jest znaną fizjologiczną odpowiedzią na wydarzenia stresujące. Działanie GK jako mediatorów **obciążenia allostazy** i ich rola w pierwotnej odpowiedzi na stres łączą się przede wszystkim z ich działaniem na mózg, który interpretuje i kieruje fizjologiczną odpowiedzią na stres, a sam jest też celem działania hormonów stresu. Mózg jest bezpośrednio zaangażowany w odpowiedź na stresory i na dobowe zmiany w sekrecji hormonów nadnerczowych, co ustalono po odkryciu wewnątrzkomórkowych receptorów dla hormonów sterydowych (ST).

Zrozumienie różnic między adaptacją a nieprawidłową reakcją na stres ułatwia zdefiniowanie tego, co jest stresujące. Stres jest często rozumiany jako odbieranie zagrożenia dla homeostazy i jako wydarzenie lub bodziec, który powoduje nagłe i zawsze duże zmiany w aktywności układu autonomicznego i w wydzielaniu hormonów – szczególnie kortyzolu i prolaktyny. Stres reprezentuje fizjologiczną odpowiedź na liczne odchylenia od tego, co jest oczekiwane, i taka odpowiedź zakłóca równowagę homeostazy – stan organizmu, w jakim znalazł się on po zadziałaniu stresu. Termin ten nie obejmuje dynamicznego aspektu oczekiwania na wydarzenia stresujące⁽²⁾. Najczęściej „oczekiwanie” jest krótkotrwałym procesem, ale oczekiwanie, lęki mogą stać się samopodtrzymujące i oderwane od rzeczywistości, tak się dzieje u osób z zaburzeniami lękowymi i z depresją.

Najczęstszą odpowiedzią na wydarzenia stresowe jest sekrecja GK. Sekrecja sterydów nadnerczowych spowodowana stresem ma wielotorowe działania na mózg i ciało. Hamują one inne odpowiedzi na stres i urazy, takie jak: zapalenie, gorączka, obrzęk, odpowiedź immunologiczna⁽³⁾. Pojęcie **hamowania** zakłada, że GK zapobiegają nadmiernie wyrażonej odpowiedzi. W mózgu GK hamują syntezę kortykoliberyny (CRH) i wazopresyny, dwóch neuropeptydów uwalniających hormony stymulujące produkcję kortykotropiny (ACTH); w ten sposób zapobiegają działaniu podwzgórzowego CRH, który działa lękotwórczo, pobudzająco, immunosupresyjnie i anoreksjogennie⁽²⁾. Zgodnie z koncepcją **obciążenia allostazy**

tycznego markery o wysokiej reaktywności fizjologicznej (ciśnienie tętnicze krwi, produkcja katecholamin i sterydów nadnerczowych) pozwalają przewidzieć początek choroby.

ST należą do najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka służących do przewidywania późniejszych patologii związanych ze stresem. Selye⁽⁴⁾ w przeprowadzonych badaniach wykazał subtelny równowagę między działaniem ochronnym ST wydzielanych w odpowiedzi na stres a negatywnymi konsekwencjami tego zjawiska dla organizmu. Organizm zależny jest od odpowiedniego poziomu ST, ale zbyt wysoki ich poziom jest szkodliwy. Nagły wzrost poziomu ST promuje procesy adaptacyjne (wzrost apetytu, pamięć wydarzeń nacechowanych emocjonalnie)^(5,6) i wzmacnia odporność⁽⁷⁾. Przewlekłe podwyższonego poziomu ST przyczynia się jednak do powstania otyłości brzusznej i insulinooporności^(8,9), supresji układu immunologicznego⁽¹⁰⁾ i osłabia pamięć^(11,12). Stała ekspozycja na ST powoduje supresję układu immunologicznego, niszczenie komórek nerwowych, zanik mięśni, utratę wapnia z kości^(13,14), a niewystarczający ich poziom sprawia, że organizm jest bardziej podatny na zapalenia, na odpowiedź autoimmunologiczną, gorączkę i uszkodzenia spowodowane metabolitami katecholamin i alkoholem⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ oraz na wzmoczoną odpowiedź w postaci lęku i niepokoju⁽²⁰⁾. Wynika z tego, że układ adrenokortykoidowy jest niezbędny do przeżycia.

Różnego rodzaju stresory aktywują uwalnianie i obrót noradrenaliny (NA) wraz z uwolnieniem katecholamin w autonomicznym układzie nerwowym. Wydaje się, że niekontrolowany stres wywiera przedłużony wpływ na metabolizm NA^(21,22). Jedną z konsekwencji powtarzającego się stresu jest wpływ hydroksylazy tyrozynowej (HT), enzymu ograniczającego powstawanie NA i epinefryny w miejscu sinawym i rdzeniu nadnerczy⁽²³⁾. Aktywacja biosyntezy katecholamin po stresie wzmacnia działanie katalityczne HT i powoduje wzrost produkcji katecholamin⁽²³⁾. W związku ze wzrostem ilości i aktywności HT niezbędne są różne formy hamowania. GK pełnią tę rolę w różny sposób, redukują powstawanie cyklicznego adenylozomonofosforanu w korze mózgowej w odpowiedzi na NA⁽²⁾ i zmniejszają syntezę katecholamin i ich uwalnianie^(24,25).

NA odgrywa ważną rolę w wywoływaniu pobudliwości i odhamowania neuronów hipokampa^(26,27). Po powtarzającym się stresie zakończenia NA w hipokampie zachowują możliwość wydzielania większej ilości NA w odpowiedzi na nowe bodźce⁽²³⁾. Uwalnianie jest jednak hamowane przez mechanizm α -adrenergiczny⁽²⁸⁾, który jest również wspomagany przez krążące GK^(24,25). Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku wydzielania ACTH i GK w odpowiedzi na nowe stresory u zwierząt, które były narażone na powtarzający się stres. Stres aktywuje również metabolizm serotoniny (5-HT₂), w wyniku czego dochodzi do aktywacji systemu mającego zarówno działanie lękotwórcze, jak i anksjolityczne w obrębie przodomózgowia^(29,30). 5-HT odgrywa istotną rolę w uczeniu się i podtrzymywaniu lęku⁽³¹⁾. Pierwotny podział jakościowy jej działania dokonuje się w obrębie jądra szwu grzbietowego i pośrodkowego. Unerwienie ciała migdałowatego i hipokampa pochodzące z jądra szwu grzbietowego ma działanie lękotwórcze, najprawdopodobniej poprzez receptory 5-HT₂, na-

tomiast unerwienie hipokampa przez jądro szwu pośrodkowe przebiega przez receptory 5-HT_{1A}, których pobudzenie powoduje rozłączenie uprzednio wycuczonych połączeń związanych z unikaniem wydarzeń awersyjnych lub też hamuje formowanie się nowych połączeń, co zapewnia elastyczność w stosunku do wydarzeń awersyjnych^(29,30).

GK mają złożone działanie w regulacji układu 5-HT. Krążące GK znacząco ułatwiają metabolizm 5-HT spowodowany różnorodnymi stresorami⁽³²⁻³⁴⁾, a powtarzające się leczenie przy pomocy ACTH lub GK (lub przewlekły stres) zwiększa ilość receptorów 5-HT₂ w korze mózgowej^(35,36) i redukcję liczby receptorów 5-HT_{1A} w hipokampie⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Krótkotrwałe działanie GK toruje aktywność całego układu 5-HT podczas stresu, a długotrwałe przechyla równowagę w stronę receptorów 5-HT₂ układu 5-HT (przynajmniej w korze mózgowej) i hamuje działanie receptorów 5-HT_{1A} pośredniczących w odpowiedzi w hipokampie. Zmiany te mają wpływ na patofizjologię depresji^(29,30). Niedostateczna funkcja układu 5-HT jest związana z patofizjologią gniewu i wrogości^(41,42). Udowodniono powiązanie między niskim poziomem tłuszczów i cholesterolu a gwałtowną śmiercią oraz związek z obniżoną aktywnością 5-HT^(43,44).

Kluczem do udanej adaptacji, w przeciwieństwie do tej nieprawidłowej, jaką powoduje stres, jest samohamowanie osi podwzgórze – przysadka – nadnercza (OPPN). Jest to zdolność do samoistnego wyłączenia się, jak również hamowania innych neurochemicznych odpowiedzi na stres, takich jak uwalnianie CRH i NA. Jądro okołokomorowe, produkujące CRH i wazopresynę oraz stymulujące wydzielanie ACTH, jest unerwione przez zakończenia katecholaminergiczne i 5-HT. Zakończenia katecholaminergiczne działają przez receptory α -adrenergiczne, które pobudzają aktywność OPPN, i hamują przez receptory β -adrenergiczne^(45,46). Odwrotnie zakończenia 5-HT w jądrze okołokomorowym, działając przez receptory 5-HT₁, hamują aktywność OPPN⁽⁴⁷⁾. W odpowiedzi na powtarzające się stresory aktywność OPPN ma tendencję do przystosowania się, jeżeli bodziec jest taki sam, jak również do nadwrażliwości, gdy pojawiają się nowe stresory^(2,48). Częściowe hamowanie wydzielania GK w odpowiedzi na stres wskazuje na to, iż hamowanie przez GK odgrywa bardzo ważną rolę⁽⁴⁸⁾. Wydzielanie GK indukowane stresem hamuje uwalnianie katecholamin z jądra okołokomorowego⁽²⁵⁾. GK zwiększają wydzielanie 5-HT w stresie, co może mieć znaczenie w podtrzymywaniu hamowania przez receptory 5-HT_{1A}⁽⁴⁷⁾. Wydaje się prawdopodobne, że siła katecholaminergicznych i 5-HT pobudzeń, jako rezultat działania takich samych lub różnych bodźców stresowych, decyduje o tym, czy OPPN zaadaptuje się lub zostanie wzmocniona przez powtarzające się bodźce stresowe. Różnorodna gęstość receptorów adrenergicznych i 5-HT odgrywa ważną rolę w odpowiedzi OPPN. Wydajność działania hamującego GK poprzez sprzężenie zwrotne jest ważnym czynnikiem w odpowiedzi hamującej.

U chorych na depresję poziom ACTH jest podwyższony po podaniu mifepristonu (RU 486 – antagonisty receptorów typu II dla nadnerczowych ST) w porównaniu z grupą kontrolną.

Jego działanie u chorych na depresję wskazuje, iż zwiększone wydzielanie ACTH pozostaje pod kontrolą sprzężenia zwrotnego działającego przez glikokortykoidowe receptory typu II⁽⁴⁹⁾. W odpowiedzi na powtarzający się lub przewlekły stres organizm nastawiony jest na podtrzymanie funkcji, mimo obciążenia zewnętrznego. Pojawia się stan obciążenia allostacyjnego – kosztów ponoszonych przez organizm wskutek ciągłego stresu i znajdującego się pod wpływem powtarzającej się aktywacji układu allostazy oraz z powodu braku powrotu do prawidłowego funkcjonowania po przeminięciu bodźca stresującego. Niezbędne jest, aby po przeminięciu stresu OPPN wyłączyła się ponownie pod koniec działania stresu. Jeżeli tak się nie stanie lub gdy stres utrzymuje się bez przerwy, pojawia się mechanizm błędnego koła, w którym podwyższony poziom GK wywołuje różnorodne konsekwencje, prowadzące do zaostrzenia choroby lub procesu patofizjologicznego będącego przyczyną schorzenia.

Wzmocniona aktywność układu współczulnego jest jedną z form obciążenia allostacyjnego i powoduje wzrost częstości akcji serca i oporu obwodowego w układzie krążenia. Skutkiem tego jest wzrost ciśnienia tętniczego i ostatecznie powstanie blaszki miażdżycowej⁽⁵⁰⁾. Jednoczesny wzrost poziomu insuliny i poziomu GK również może powodować wzmocnioną aktywność układu współczulnego⁽⁵¹⁾, co jest uznane za czynnik przyczyniający się do powstania otyłości oraz czynnik ryzyka powstania blaszki miażdżycowej⁽⁹⁾.

Układ immunologiczny jest wrażliwy na wpływ zachowania i na stresujące doświadczenia. Istnieją zarówno pozytywne, jak i negatywne tego skutki. Ostry stres poprawia jego działanie⁽⁵²⁾ poprzez gromadzenie się komórek układu odpornościowego w miejscu, w którym są one potrzebne, i przez zwiększenie nadwrażliwości typu opóźnionego^(52,53). Negatywnym skutkiem działania stresu psychologicznego jest przykład większa podatność na przeziębienie^(54,55). Dłuższe efekty działania stresu powodujące chorobę związaną z układem immunologicznym nie są do końca poznane. Ostatnie badania dotyczące cukrzycy typu 1 u dzieci ujawniły, że stresujące wydarzenia życiowe, wczesne straty w rodzinie pojawiające się w okresie między 5. a 9. rokiem życia zwiększają ryzyko wystąpienia tej choroby⁽⁵⁶⁾. Wzrastająca częstość negatywnych wydarzeń życiowych jest również związana z chorobą Gravela-Basedowa u dorosłych, co sugeruje możliwy współdziałanie czynników dziedzicznych i stresu⁽⁵⁷⁾. Przekonujący jest też wpływ stresu psychospołecznego na inną autoimmunologiczną chorobę – reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), mimo heterogenności tej choroby⁽⁵⁸⁾, podobnie jest w przypadku astmy oskrzelowej⁽⁵⁹⁾. Cechy osobowości (zdolność wyrażania złości i rozdrażnienia), jak również stresujące wydarzenia życiowe uznano za czynniki ryzyka wystąpienia RZS u kobiet, u których nie było dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby⁽⁶⁰⁾.

ST mają wielokierunkowy wpływ na układ immunologiczny. Działając wraz z autonomicznym układem nerwowym, dwufazowo modulują funkcje immunologiczne^(61,62). Większość działań ST na układ immunologiczny powoduje adaptację i zdolność zwalczania infekcji, guzów i zapaleń o podłożu

autoimmunologicznym, ale utrzymująca się wysoka aktywność OPPN i układu współczulnego uszkadzają funkcje immunologiczne.

Insulinooporność i podwyższony poziom kortyzolu są cechami depresji endogennej⁽⁶³⁾. U chorych na depresję istnieje zwiększone ryzyko zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe, a ich długość życia jest krótsza⁽⁶⁴⁾. Zaburzenia metaboliczne często występują w depresji, a stresujące wydarzenia życiowe są czynnikami poprzedzającymi jej pojawienie się. W badaniach na modelach zwierzęcych udowodniono, że niewystarczający poziom ST nadnerczowych zwiększa wyuczoną bezradność (charakterystyczną dla chorych na depresję)⁽⁶⁵⁾. ST nadnerczowe podwyższają aktywność 5-HT. Złość i wrogość u osób z obniżoną aktywnością 5-HT związane są w niektórych przypadkach z zachowaniami samobójczymi w depresji^(41,42).

Nawracająca depresja (ND) to model przeciążenia allostycznego w mózgu i w całym organizmie. W związku z tym następuje wzrost częstości incydentów sercowo-naczyniowych w depresji⁽⁶⁶⁾. Pojawia się również wzmocniona aktywność płytek krwi, co prowadzi do wzrostu ryzyka zawału serca i udaru⁽⁶⁷⁾. Obserwuje się wzmoczone odkładanie tkanki tłuszczowej w brzuchu⁽⁶⁸⁾ i obniżenie zdolności do zmian w częstości pracy serca⁽⁶⁹⁾. ND jest również związana ze spadkiem gęstości kości spowodowanym przez GK⁽⁷⁰⁾.

Hipokamp odgrywa istotną rolę w procesach uczenia się i pamięci, jest również zaangażowany w mechanizm dopasowania oczekiwań do sytuacji, w których w grę wchodzi uniknięcie kary albo uzyskanie nagrody^(71,72). Układy NA i 5-HT odgrywają rolę w modulacji reaktywności hipokampa. Unerwienie NA, działające przez receptory α i β , wzmacnia pobudliwość neuronów i powoduje odhamowanie, tzn. ułatwia odpowiedź neuronalną w hipokampie^(26,27). Przekaznictwo 5-HT w hipokampie, działające przez receptory postsynaptyczne 5-hydroksytryptaminy typu 1A (5-HT_{1A}) ma działanie supresyjne na długotrwałe wzmocnienie i ułatwia wygaszenie albo powstrzymuje uczenie się awersyjnych skojarzeń^(29,30,73). Przerwanie połączeń neuronalnych hipokampa bądź zmiana w aktywności NA lub 5-HT w hipokampie wpływają na jego rolę w procesach uczenia się, pamięci oraz odpowiedzi na nowe awersyjne bodźce⁽⁷²⁾.

Układ hipokampa, jego elektrofizjologia i neurochemia są wrażliwe na krążące ST nadnerczowe. Odgrywają one zasadniczą rolę w podtrzymaniu jego funkcji podczas cyklu dziennego dzięki zdolności dwufazowego modulowania poziomu pobudliwości w formie długotrwałej potencjalizacji w hipokampie⁽⁷⁴⁾.

ST nadnerczowe stabilizują neurony zakrętu zębatego, a ich zmniejszenie potęguje obrót neuronalny, wpływ na procesy apoptozy i neurogenezy⁽⁷⁵⁾. Adaptacja ma miejsce, dopóki sekrecja z nadnerczy jest hamowana w mechanizmie sprzężenia zwrotnego ujemnego^(2,76). Kiedy sekrecja z nadnerczy nie poddaje się dłużej samoregulacji i jest stale podwyższona, daje wiele negatywnych konsekwencji, na przykład prawidłowy obwód neuronalny w hipokampie jest przerywany i poziom receptorów 5-HT zostaje zmieniony. Wpływa to na pogorszenie procesów poznawczych i radzenie sobie z sytuacją zagrożenia.

ND wiąże się z zanikiem hipokampa i ciała migdałowatego⁽⁷⁷⁾, jak również kory przedczołowej⁽⁷⁸⁾. Komórkowe podstawy tego zjawiska nie są znane. Możliwe są zmniejszenie ilości komórek glejowych, wraz z redukcją rozgałęzień dendrytowych, redukcja neuronów ziarnistych zakrętu zębatego i całkowity zanik neuronów piramidowych.

Zauważono zanik hipokampa u chorych na depresję⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Sugeruje się, że może to być proces stopniowy i odwleczony w czasie, niewykluczone, że jest on podłożem depresji.

Wykazano, że pobudzające aminokwasy odgrywają istotną rolę w zaniku komórek, a kortykosteron zwiększa uszkodzenie hipokampa przez kwas kainowy, jak również uszkodzenie niedokrwienne; ponadto GK wzmacniają zanik neuronów hipokampa przez pobudzające aminokwasy⁽¹⁴⁾. Istnieje kilka rodzajów plastyczności wykazywanej przez komórki nerwowe w hipokampie. Są one regulowane przez stres i hormony stresu, działając w porozumieniu z neuroprzekaznikami w układzie hipokampa. W badaniach na zwierzętach wykazano, że po 21 dniach codziennej ekspozycji na kortykosteron dendryty wierzchołkowe komórki piramidowej z obszaru CA3 ulegają zanikowi⁽⁸²⁾, lecz może on być powstrzymany przez podanie każdego dnia fenytoiny, blokującej wydzielanie i działanie aminokwasu pobudzającego⁽⁸³⁾. Nie stwierdzono wpływu na długość dendrytów i ich rozgałęzienia⁽⁸³⁾. Układ dendrytów i swoistość zmian były takie same jak te wywołane kortykosteronem⁽⁸²⁾. Bloker receptora NMDA także zapobiega zanikowi dendrytów indukowanemu stresem⁽⁸⁴⁾, podobnie jak benzodiazepina – adinazolam⁽⁸⁵⁾ oraz cyjanoketon, eliminujący wydzielanie kortykosteronu⁽⁸⁴⁾. Istnieją też dowody, że kortykosteron ułatwia wydzielanie glutaminianu z zakończeń nerwowych w hipokampie. 5-HT również odgrywa rolę w zaniku dendrytów komórek piramidowych obszaru CA3, spowodowanym działaniem stresu i kortykosteronu. Odkryto, że tianeptyna – lek przeciwdepresyjny – ułatwia wychwyt 5-HT, zmniejsza spowodowany powtarzającym się stresem zanik dendrytów wierzchołkowych komórki piramidowej CA3⁽⁸³⁾.

Okazało się, że uwalnianie 5-HT podczas stresu (lub jako wynik podania kortykosteronu) może współdziałać z wydzielaniem pobudzającego aminokwasu, powodując zanik. Istnieją dowody na interakcje 5-HT i glutaminianu. Antagoniści receptora 5-HT₂ zmniejszają zmiany niedokrwienne w hipokampie, czyli proces, który również zależy od uwalniania glutaminianu i jest pobudzony przez GK⁽⁸³⁾.

Przedłużający się stres powoduje dalszy zanik neuronów hipokampa⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾, co udowodniono w badaniach na zwierzętach⁽⁸⁹⁾. Zanik dendrytów poprzedza utratę komórek powstałą w wyniku leczenia kortykosterydami lub na skutek przewlekłego stresu. Związek przyczynowy między zanikiem dendrytów i utratą neuronów nie jest znany. Można przypuszczać, że zanik mógłby być pierwszym stadium niszczenia komórek, fakt, iż pojawia się on w wierzchołkowych, a nie podstawnych dendrytach kłóci się z tym, iż miałby to być proces adaptacyjny neuronów zdolnych do przeżycia. Zanik spowodowany stresem powtarzającym się przez 21 dni jest odwracalny⁽⁹⁰⁾, więc może to być mechanizm, dzięki któremu połączenia synaptyczne są redukowane czasowo, być może,

aby oszczędzić neurony piramidowe CA3 przed nadmiernym działaniem pobudzających impulsów.

Działanie stresu, odwracalne i adaptacyjne na neurony piramidowe CA3 hipokampa jest połączone z przejściowym osłabieniem nauki testu labiryntu⁽⁹¹⁾. Fenytoina i tianeptyna, które zapobiegają zanikowi dendrytów wierzchołkowych komórki CA3, spowodowanemu stresem, mogą również odwrócić to działanie⁽⁹²⁾.

Inną częścią hipokampa, która wykazuje plastyczność strukturalną, jest zakręt zębata, powstający później niż róg Ammona i zastępujący neurony w życiu dorosłym. Donoszono o neurogenезie w zakręcie zębatym u dorosłych gryzoni^(93,94). U dorosłych szczurów nowo powstałe neurony wzrastają we wzgórzu, bardzo blisko warstwy komórek ziarnistych, a następnie migrują do warstwy komórek ziarnistych⁽⁹⁴⁾, prawdopodobnie wzdłuż komórek gleju gwiaździstego. Większość neuroblastów oznaczonych nie posiada receptorów sterydowych I ani II typu⁽⁹⁴⁾, co wskazuje, iż regulacja sterydowa pojawia się poprzez przekazywanie z niezidentyfikowanych komórek wrażliwych na sterydy. Ostatnie dane sugerują ważną rolę sygnałową TGF- α i naskórkowego receptora dla czynnika wzrostu⁽⁹⁵⁾. Badania wykazały, że neurogenезa w zakręcie zębatym jest szeroko rozpowszechnionym zjawiskiem wśród ssaków, w tym u ludzi dorosłych⁽⁹⁶⁾. Powstawanie neuronów ziarnistych jest przyspieszone przez czynność napadową⁽⁹⁷⁾, a bodziec do neurogenезy stanowi prawdopodobnie śmierć komórek przez apoptozę, ponieważ czynność napadowa zabija neurony ziarniste⁽⁹⁸⁾, a miejscowe zwiększenie apoptozy stymuluje lokalną neurogenезę⁽⁹⁹⁾. Powstawanie neuronów ziarnistych jest przyspieszane przez blokowanie receptorów NMDA lub przez uszkodzenie zakończeń pobudzających z kory okołowęchowej hipokampa⁽¹⁰⁰⁾. Postępowanie to nie powoduje zwiększenia apoptozy neuronów ziarnistych, a pojedyncza dawka leku blokującego receptor NMDA prowadzi po kilku tygodniach do 20% wzrostu liczby neuronów w zakręcie zębatym⁽¹⁰⁰⁾. Mimo iż wzrost apoptozy powoduje wzrost neurogenезy, te dwa procesy pojawiają się w innych częściach warstwy komórek ziarnistych i są ze sobą niepowiązane. Hamowanie neurogenезy przez GK zachodzi poprzez receptory NMDA⁽¹⁰¹⁾. Ostatnio stwierdzono, że 5-HT może stymulować neurogenезę w zakręcie zębatym u osób dorosłych. Leczenie lekiem uwalniającym 5-HT, d-fenfluraminą, wzmacnia neurogenезę⁽¹⁰²⁾, podobnie jak agonistą 5-HT_{1A} (8-hydroksydipropylaminotetraliną), podczas gdy blokowanie receptora 5-HT_{1A} ma odwrotny skutek i niweluje efekty leczenia d-fenfluraminą⁽¹⁰²⁾, tak jak hamuje neurogenезę czynność napadowa wywołana podaniem pilokarpiny⁽¹⁰³⁾.

W ostatnich badaniach starzejących się szczurów wykazano, że adrenalectomia może odwrócić zmniejszenie neurogenезy w zakręcie zębatym⁽¹⁰⁴⁾, co oznacza, iż jest to skutek wzmożonej aktywności OPPN i poziomu GK związanego z wiekiem^(2,13,14,105). Jedynym powodem odnawiania się neuronów ziarnistych zakrętu zębatego w dorosłym życiu jest dostosowanie funkcji hipokampa takich jak uczenie się i zapamiętanie do wymagań środowiskowych⁽¹⁰⁶⁾. Ptaki, które potrzebują przestrzeni wokół siebie do schronienia i znalezienia pożywie-

nia, nornice i ryjówka drzewna przemierzające długie dystanse, żeby znaleźć partnera, mają większy rozmiar hipokampa niż blisko spokrewnione z nimi gatunki, nieprzejawiające takich zachowań, ponadto rozmiar hipokampa może się zmieniać w okresie rozrodczym⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. Istnieje więc kilka sposobów utrzymania równowagi między apoptozą neuronów a neurogenезą. Uczenie się, angażujące hipokamp, także wpływa na przeżycie nowo powstałych neuronów ziarnistych zakrętu zębatego. Udowodniono, że u zwierząt ostry stres hamuje neurogenезę⁽¹⁰⁹⁾, a stres przewlekły psychospołeczny powoduje jeszcze silniejsze jej zahamowanie. Obserwacje te wskazują, że za zmniejszenie objętości zakrętu zębatego mogą być odpowiedzialne także inne zmiany, takie jak zanik rozgałęzień dendrytycznych neuronów. Zmiany w objętości zakrętu zębatego wydają się wpływać na funkcje poznawcze, za które odpowiada hipokamp. W badaniach przeprowadzonych w warunkach wzbogaconego środowiska zwiększonej objętości zakrętu zębatego towarzyszyło osiągnięcie lepszych wyników w zadaniach opartych na uczeniu przestrzennym, a zmniejszeniu objętości zakrętu zębatego towarzyszyło upośledzenie uczenia przestrzennego i zapamiętywania. Może być to jednak efektem atrofii dendrytów neuronów piramidowych CA3 oraz neuronów ziarnistych zakrętu zębatego, a nie tylko zmniejszonej neurogenезy w zakręcie zębatym.

Poza badaniami DN doniesienia o pacjentach z chorobą Cushinga wskazują, że ci, którzy wykazywali uszkodzenia pamięci werbalnej, mieli również zmniejszony hipokamp, co wykazano w badaniach MRI⁽¹¹⁰⁾. Istnieją indywidualne różnice w wielkości hipokampa u ludzi starszych, co jest ujemnie skorelowane z poziomem kortyzolu i dodatnio z pomiarem uszkodzenia pamięci⁽¹¹¹⁾. Badania starzejącego się ludzkiego mózgu ujawniły indywidualne różnice w aktywności OPPN, co wiązało się z zanikiem pamięci specyficznej dla hipokampa⁽¹¹²⁾. W nowszych badaniach deficyt pamięci przestrzennej i słownej był związany z mniejszym o 14% hipokampem oraz z podniesionym poziomem kortyzolu⁽¹¹³⁾. Zanik hipokampa w starzejącym się ludzkim mózgu w łagodnym uszkodzeniu czynności poznawczych wiąże się z późniejszym zachorowaniem na chorobę Alzheimera⁽¹¹⁴⁾. Mechanizm pojawienia się tej progresji nie jest jasny. Wszystkie wyżej opisane mechanizmy mogą mieć wpływ – począwszy od redukcji liczby komórek glejowych do atrofii dendrytów, redukcji neuronów zakrętu zębatego i ciągłej straty neuronów piramidowych. Niektóre z tych wydarzeń mogą być odwracalne, podczas gdy inne są trwałe. Zmiany strukturalne w hipokampie, odwracalne czy stałe, nie są jedyną drogą powodującą uszkodzenie pamięci w starzeniu się, depresji, chorobie Cushinga. Pamięć związana z hipokampem i płacami czołowymi jest hamowana przez GK poprzez odwracalny mechanizm połączony z pobudliwością neuronów^(11,12,62).

PODSUMOWANIE

Ograniczenie całej gamy fizjologicznych odpowiedzi na stres jest kluczem do udanej adaptacji. Dotyczy to czynności OPPN, ponieważ kiedy sekrecja GK wzrasta na dłuższy czas,

wtedy inne ich niekorzystne działanie zaczyna się kumulować. Powtarzający się stres może zaszkodzić skutecznej adaptacji i dzieje się to poprzez działanie GK. Dowody na poparcie tej hipotezy pochodzą z zastosowania inhibitora syntezy ST nadnerczowych – metyraponu, który podwyższa adaptację do stresu⁽¹¹⁵⁾. Jednym z przeciwnych działań promowanych przez GK jest zmiana równowagi w transmisji w korze przedczołowej pomiędzy 5-HT₂ a 5-HT_{1A}. Kolejnym szkodliwym skutkiem powtarzającego się stresu jest atrofia szczytowych dendrytów neuronów piramidowych obszaru CA3 hipokampa, co wiąże się z uszkodzeniem funkcji poznawczych w teście labiryntu. Podczas gdy podniesiona transmisja w układzie 5-HT w korze zwiększa lękotwórcze działanie stresu, zmniejszona transmisja 5-HT_{1A} związana z działaniem GK w hipokampie upośledza adaptację na stres przez redukcję zdolności hipokampa do wygaszenia negatywnych powiązań^(29,30). W tym samym czasie powiązanie synaptyczne przez neurony piramidowe CA3, które są prawdopodobnie pozrywane przez atrofię dendrytów spowodowaną działaniem GK, może zredukować wydajność hipokampa w jego roli determinowania właściwej odpowiedzi i w powiązaniu oczekiwanych rezultatów z rzeczywistością^(116,72). Takie uszkodzenie może zwiększać prawdopodobieństwo, że lęk i niepokój mogą się same podtrzymywać i mieć mniej wspólnego z realnymi wydarzeniami. To jest sytuacja, w której koncepcja obciążenia allostacyjnego ma szczególny związek z zaburzeniami psychicznymi. Kontrola wydzielania ACTH przez jądra przykomorowe wpływa na promowanie, jak również hamowanie wpływu przez katecholaminy i serotoninę. Jeżeli kontrola zostanie załamana wystarczająco, aby podniesiony poziom kortyzolu zaczął modyfikować właściwości neurochemiczne mózgu poprzez wzrost receptorów 5-HT₂ w korze i supresję 5-HT_{1A} receptorów w hipokampie, jak również powodując zanik dendrytów hipokampa, wtedy może się ujawnić niekorzystne działanie GK. Stresujące wydarzenia życiowe są uznawane za ważne czynniki ryzyka powstawania dużej depresji (DD)⁽⁶⁴⁾, zespołu stresu pourazowego (PTSD)⁽¹¹⁷⁾ i prawdopodobnie schizofrenii (SCH)⁽¹¹⁸⁾. Pojawienie się PTSD i SCH łączy się z zaburzeniami neuroanatomicznymi w rozmiarze i strukturze hipokampa^(119,120), a DN może być związana poprzez nadmiar GK z redukcją rozmiaru hipokampa i zaburzeniami poznawczymi⁽¹³⁾. Badania nad skomplikowanym wpływem ostrego i przewlekłego stresu na OUN i inne układy nadal wymagają kontynuacji, ponieważ mogą przynieść informacje pozwalające na skutecznie zapobieganie jego niekorzystnym efektom, prowadzącym do rozwoju lub nasilenia przebiegu wielu chorób, zarówno somatycznych, jak i psychicznych.

PIŚMIENICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Sterling P, Eyer J.: Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. W: Fisher S., Reason J. (red.): *Handbook of Life Stress, Cognition, and Health*. John Wiley & Sons, New York 1988: 629-649.

2. McEwen B.S., Angulo J., Cameron H. i wsp.: Paradoxical effects of adrenal steroids on the brain: protection versus degeneration. *Biol. Psychiatry* 1992; 31: 177-199.
3. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J.: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.* 1984; 5: 25-44.
4. Selye H.: *The Stress of Life*. McGraw-Hill, New York 1956.
5. de Quervain D.J.F., Roozendaal B., McGaugh J.L.: Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998; 394: 787-790.
6. Roozendaal B., Carmi O., McGaugh J.L.: Adrenocortical suppression blocks the memory-enhancing effects of amphetamine and epinephrine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996; 93: 1429-1433.
7. Dhabhar F.S., McEwen B.S.: Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav. Immun.* 1997; 11: 286-306.
8. Björntorp P.: "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493-496.
9. Brindley D.N., Rolland Y.: Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin. Sci. (Lond.)* 1989; 77: 453-461.
10. Jayo J.M., Shively C.A., Kaplan J.R., Manuck S.B.: Effects of exercise and stress on body fat distribution in male cynomolgus monkeys. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1993; 17: 597-604.
11. Newcomer J.W., Selke G., Melson A.K. i wsp.: Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56: 527-533.
12. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Weingartner H. i wsp.: Cognitive effects of corticosteroids. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147: 1297-1303.
13. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S.: The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev.* 1986; 7: 284-301.
14. Sapolsky R.M.: *Stress, the Aging Brain, and the Mechanisms of Neuron Death*. MIT Press, Cambridge, MA 1992.
15. Leonard J.P., MacKenzie F.J., Patel H.A., Cuzner M.L.: Hypothalamic noradrenergic pathways exert an influence on neuroendocrine and clinical status in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav. Immun.* 1991; 5: 328-338.
16. Morrow L.E., McClellan J.L., Conn C.A., Kluger M.J.: Glucocorticoids alter fever and IL-6 responses to psychological stress and to lipopolysaccharide. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: R1010-R1016.
17. Ramey E.R., Goldstein M.S.: The adrenal cortex and the sympathetic nervous system. *Physiol. Rev.* 1957; 37: 155-195.
18. Spencer R.L., McEwen B.S.: Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic ethanol stress. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 481-489.
19. Sternberg E.M., Young W.S. 3rd, Bernardini R. i wsp.: A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1989; 86: 4771-4775.
20. Weiss J.M., McEwen B.S., Silva M.T., Kalkut M.: Pituitary-adrenal alterations and fear responding. *Am. J. Physiol.* 1970; 218: 864-868.
21. Tsuda A., Tanaka M.: Differential changes in noradrenaline turnover in specific regions of rat brain produced by controllable and uncontrollable shocks. *Behav. Neurosci.* 1985; 99: 802-817.

22. Weiss J.M., Goodman P.A., Losito B.G. i wsp.: Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1981; 3: 167-205.
23. Nisenbaum L.K., Zigmond M.J., Sved A.F., Abercrombie E.D.: Prior exposure to chronic stress results in enhanced synthesis and release of hippocampal norepinephrine in response to a novel stressor. *J. Neurosci.* 1991; 11: 1478-1484.
24. Pacak K., Armando I., Komoly S. i wsp.: Hypercortisolemia inhibits yohimbine-induced release of norepinephrine in the posterolateral hypothalamus of conscious rat. *Endocrinology* 1992; 131: 1369-1376.
25. Pacák K., Kvetnanský R., Palkovits M. i wsp.: Adrenalectomy augments *in vivo* release of norepinephrine in the paraventricular nucleus during immobilization stress. *Endocrinology* 1993; 133: 1404-1410.
26. Doze V.A., Cohen G.A., Madison D.V.: Synaptic localization of adrenergic disinhibition in the rat hippocampus. *Neuron* 1991; 6: 889-900.
27. Dunwiddie T.V., Taylor M., Heginbotham L.R., Proctor W.R.: Long-term increases in excitability in the CA1 region of rat hippocampus induced by beta-adrenergic stimulation: possible mediation by cAMP. *J. Neurosci.* 1992; 12: 506-517.
28. Nisenbaum L.K., Abercrombie E.D.: Presynaptic alterations associated with enhancement of evoked release and synthesis of norepinephrine in hippocampus of chronically cold-stressed rats. *Brain Res.* 1993; 608: 280-287.
29. Deakin J.F.W., Graeff F.G.: 5-HT and mechanisms of defence. *J. Psychopharmacol.* 1991; 5: 305-315.
30. Graeff F.G.: Role of 5-HT in defensive behavior and anxiety. *Rev. Neurosci.* 1993; 4: 181-211.
31. Archer T.: Serotonin and fear retention in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1982; 96: 491-516.
32. Azmitia E.C. Jr, McEwen B.S.: Adrenal cortical influence on rat brain tryptophan hydroxylase activity. *Brain Res.* 1974; 78: 291-302.
33. Neckers L., Sze P.Y.: Regulation of 5-hydroxytryptamine metabolism in mouse brain by adrenal glucocorticoids. *Brain Res.* 1975; 93: 123-132.
34. Singh V.B., Corley K.C., Phan T.H., Boadle-Biber M.C.: Increases in the activity of tryptophan hydroxylase from rat cortex and midbrain in response to acute or repeated sound stress are blocked by adrenalectomy and restored by dexamethasone treatment. *Brain Res.* 1990; 516: 66-76.
35. Kuroda Y., Mikuni M., Nomura N., Takahashi K.: Differential effect of subchronic dexamethasone treatment on serotonin-2 and beta-adrenergic receptors in the rat cerebral cortex and hippocampus. *Neurosci. Lett.* 1993; 155: 195-198.
36. Kuroda Y., Mikuni M., Ogawa T., Takahashi H.: Effect of ACTH, adrenalectomy and the combination treatment on the density of 5-HT₂ receptor binding sites in neocortex of rat forebrain and 5-HT₂ receptor-mediated wet-dog shake behaviors. *Psychopharmacology (Berl.)* 1992; 108: 27-32.
37. Burnet P.W.J., Mefford I.N., Smith C.C. i wsp.: Hippocampal 8-[³H]hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tetralin binding site densities, serotonin receptor (5-HT_{1A}) messenger ribonucleic acid abundance, and serotonin levels parallel the activity of the hypothalamopituitary-adrenal axis in rat. *J. Neurochem.* 1992; 59: 1062-1070.
38. Chalmers D.T., Kwak S.P., Mansour A. i wsp.: Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT_{1A} receptor mRNA expression. *J. Neurosci.* 1993; 13: 914-923.
39. Martire M., Pistritto G., Preziosi P.: Different regulation of serotonin receptors following adrenal hormone imbalance in the rat hippocampus and hypothalamus. *J. Neural Transm.* 1989; 78: 109-120.
40. McKittrick C.R., Blanchard D.C., Blanchard R.J. i wsp.: Serotonin receptor binding in a colony model of chronic social stress. *Biol. Psychiatry* 1995; 37: 383-393.
41. Williams R.B., Chesney M.A.: Psychosocial factors and prognosis in established coronary artery disease. The need for research on interventions. *JAMA* 1993; 270: 1860-1861.
42. Williams R.B., Williams V.P.: *Anger Kills. Seventeen Strategies for Controlling the Hostility That Can Harm Your Health.* Harper Perennial, New York 1993.
43. Muldoon M.F., Manuck S.B., Matthews K.A.: Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301: 309-314.
44. Muldoon M.F., Kaplan J.R., Manuck S.B., Mann J.J.: Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsivity in cynomolgus monkeys. *Biol. Psychiatry* 1992; 31: 739-742.
45. Al-Damluji S., White A.: Central noradrenergic lesion impairs the adrenocorticotrophin response to release of endogenous catecholamines. *J. Neuroendocrinol.* 1992; 4: 319-323.
46. Saphier D.: Adrenoceptor regulation of paraventricular nucleus neuronal activity as related to hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses. W: Kvetnanský R., McCarty R., Axelrod J. (red.): *Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches.* Gordon and Breach Science Publishers, New York 1992: 481-488.
47. Welch J.E., Farrar G.E., Dunn A.J., Saphier D.: Central 5-HT_{1A} receptors inhibit adrenocortical secretion. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 272-281.
48. Akana S.F., Dallman M.F., Bradbury M.J. i wsp.: Feedback and facilitation in the adrenocortical system: unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress. *Endocrinology* 1992; 131: 57-68.
49. Bailey J.M.: New mechanisms for effects of anti-inflammatory glucocorticoids. *Biofactors* 1991; 3: 97-102.
50. Kaplan J.R., Adams M.R., Clarkson T.B. i wsp.: Social behavior and gender in biomedical investigations using monkeys: studies in atherogenesis. *Lab. Anim. Sci.* 1991; 41: 334-343.
51. Troisi R.J., Weiss S.T., Parker D.R. i wsp.: Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991; 17: 669-677.
52. Dhabhar F.S., McEwen B.S.: Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999; 96: 1059-1064.
53. Dhabhar F.S., Miller A.H., McEwen B.S., Spencer R.L.: Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *J. Immunol.* 1996; 157: 1638-1644.
54. Cohen S., Tyrrell D.A.J., Smith A.P.: Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 606-612.
55. Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R.: Stress and immune function in humans. W: Ader R., Felten D.L., Cohen N. (red.): *Psychoneuroimmunology.* Academic Press, San Diego, CA 1991: 849-867.
56. Hägglöf B., Blom L., Dahlquist G. i wsp.: The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologia* 1991; 34: 579-583.
57. Winsa B., Adami H.O., Bergström R. i wsp.: Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; 338: 1475-1479.
58. Weiner H.: *Perturbing the Organism: The Biology of Stressful Experience.* University of Chicago Press, Chicago, IL 1992.
59. Mrazek D.A., Klinnert M.: Asthma: psychoneuroimmunologic considerations. W: Ader R., Felten D.L., Cohen N.

- (red.) Psychoneuroimmunology. Academic Press, San Diego, CA 1991: 1013-1035.
60. Yehuda R., Giller E.L., Southwick S.M. i wsp.: Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 1991; 30: 1031-1048.
 61. Madden K.S., Felten D.L.: Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 77-106.
 62. McEwen B.S., Sapolsky R.M.: Stress and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995; 5: 205-216.
 63. Winokur A., Maislin G., Phillips J.L., Amsterdam J.D.: Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am. J. Psychiatry* 1988; 145: 325-330.
 64. Anisman H., Merali Z.: Chronic stressors and depression: distinguishing characteristics and individual profiles. *Psychopharmacology (Berl.)* 1997; 134: 330-332.
 65. Edwards E., Harkins K., Wright G., Henn F.: Effects of bilateral adrenalectomy on the induction of learned helplessness behavior. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3: 109-114.
 66. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B.: The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 580-592.
 67. Musselman D.L., Tomer A., Manatunga A.K. i wsp.: Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 1313-1317.
 68. Thakore J.H., Richards P.J., Reznick R.H. i wsp.: Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 1140-1142.
 69. Krittayaphong R., Cascio W.E., Light K.C. i wsp.: Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom. Med.* 1997; 59: 231-235.
 70. Michelson D., Stratakis C., Hill L. i wsp.: Bone mineral density in women with depression. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1176-1181.
 71. Eichenbaum H., Otto T., Cohen N.J.: The hippocampus – what does it do? *Behav. Neural Biol.* 1992; 57: 2-36.
 72. Gray J.: Précis of 'The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System'. *Behav. Brain Sci.* 1982; 5: 469-534.
 73. Sakai N., Tanaka C.: Inhibitory modulation of long-term potentiation via the 5-HT_{1A} receptor in slices of the rat hippocampal dentate gyrus. *Brain Res.* 1993; 613: 326-330.
 74. Diamond D.M., Bennett M.C., Fleshner M., Rose G.M.: Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 1992; 2: 421-430.
 75. Gould E., McEwen B.S.: Neuronal birth and death. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1993; 3: 676-682.
 76. McEwen B.S., Stellar E.: Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 2093-2101.
 77. Sheline Y.L., Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H.: Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci.* 1999; 19: 5034-5043.
 78. Drevets W.C., Price J.L., Simpson J.R. Jr: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-827.
 79. Bremner J.D., Randall P., Scott T.M. i wsp.: MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 973-981.
 80. Bremner J.D., Randall P., Vermetten E. i wsp.: Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse – a preliminary report. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 23-32.
 81. Gurvits T.V., Shenton M.E., Hokama H. i wsp.: Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 1996; 40: 1091-1099.
 82. Woolley C.S., Gould E., McEwen B.S.: Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* 1990; 531: 225-231.
 83. Watanabe Y., Gould E., Cameron H.A. i wsp.: Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus* 1992; 2: 431-435.
 84. Magariños A.M., McEwen B.S.: Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience* 1995; 69: 83-88.
 85. Magariños A.M., Deslandes A., McEwen B.S.: Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 371: 113-122.
 86. Fuchs E., Uno H., Flügge G.: Chronic psychosocial stress induces morphological alterations in hippocampal pyramidal neurons of the tree shrew. *Brain Res.* 1995; 673: 275-282.
 87. Mizoguchi K., Kunishita T., Chui D.H., Tabira T.: Stress induces neuronal death in the hippocampus of castrated rats. *Neurosci. Lett.* 1992; 138: 157-160.
 88. Uno H., Tarara R., Else J.G. i wsp.: Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J. Neurosci.* 1989; 9: 1705-1711.
 89. Magariños A.M., McEwen B.S., Flügge G., Fuchs E.: Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J. Neurosci.* 1996; 16: 3534-3540.
 90. Conrad C.D., LeDoux J.E., Magariños A.M., McEwen B.S.: Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav. Neurosci.* 1999; 113: 902-913.
 91. Luine V., Villegas M., Martinez C., McEwen B.S.: Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res.* 1994; 639: 167-170.
 92. Kaplan M.S., Bell D.H.: Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *J. Neurosci.* 1984; 4: 1429-1441.
 93. Kaplan M.S., Hinds J.W.: Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977; 197: 1092-1094.
 94. Cameron H.A., Woolley C.S., McEwen B.S., Gould E.: Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993; 56: 337-344.
 95. Tanapat P., Gould E.: EGF stimulates proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult rats (abstract 130.9). *Abstr. Soc. Neurosci.* 1997; 23: 317.
 96. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T. i wsp.: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 1998; 4: 1313-1317.
 97. Parent J.M., Yu T.W., Leibowitz R.T. i wsp.: Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 1997; 17: 3727-3738.
 98. Bengzon J., Kokaia Z., Elmér E. i wsp.: Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997; 94: 10432-10437.
 99. Cameron H.A., Gould E.: Distinct populations of cells in the adult dentate gyrus undergo mitosis or apoptosis in response to adrenalectomy. *J. Comp. Neurol.* 1996; 369: 56-63.
 100. Cameron H.A., McEwen B.S., Gould E.: Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA recep-

- tor activation in the dentate gyrus. *J. Neurosci.* 1995; 15: 4687-4692.
101. Noguchi S., Higashi K., Kawamura M.: A possible role of the beta-subunit of (Na,K)-ATPase in facilitating correct assembly of the alpha-subunit into the membrane. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 15991-15995.
 102. Jacobs B.L., Tanapat P., Reeves A.J., Gould E.: Serotonin stimulates the production of new hippocampal granule neurons via the 5HT_{1A} receptor in the adult rat (abstract 796.6). *Abstr. Soc. Neurosci.* 1998; 24: 1992.
 103. Radley J.J., Jacobs B.L., Tanapat P.: Blockade of 5HT_{1A} receptors prevents hippocampal granule cell genesis during and after pilocarpine-induced status epilepticus (abstract 796.5). *Abstr. Soc. Neurosci.* 1998; 24: 1992.
 104. Cameron H.A., McKay R.D.: Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat. Neurosci.* 1999; 2: 894-897.
 105. Landfield P.W., Eldridge J.C.: Evolving aspects of the glucocorticoid hypothesis of brain aging: hormonal modulation of neuronal calcium homeostasis. *Neurobiol. Aging* 1994; 15: 579-588.
 106. Sherry D.F., Jacobs L.F., Gaulin S.J.: Spatial memory and adaptive specialization of the hippocampus. *Trends Neurosci.* 1992; 15: 298-303.
 107. Galea L.A.M., Kavaliers M., Ossenkopp K.P. i wsp.: Sexually dimorphic spatial learning varies seasonally in two populations of deer mice. *Brain Res.* 1994; 635: 18-26.
 108. Galea L.A.M., McEwen B.S.: Sex and seasonal differences in the rate of cell proliferation in the dentate gyrus of adult wild meadow voles. *Neuroscience* 1999; 89: 955-964.
 109. Galea L.A.M., Tanapat P., Gould E.: Exposure to predator odor suppresses cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats via a cholinergic mechanism (abstract 474.8). *Abstr. Soc. Neurosci.* 1996; 22: 1196.
 110. Starkman M.N., Gebarski S.S., Berent S., Scheingart D.E.: Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol. Psychiatry* 1992; 32: 756-765.
 111. Convit A., de Leon M.J., Tarshish C. i wsp.: Hippocampal volume losses in minimally impaired elderly. *Lancet* 1995; 345: 266.
 112. Lupien S., Lecours A.R., Lussier I. i wsp.: Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J. Neurosci.* 1994; 14: 2893-2903.
 113. Lupien S.J., de Leon M., de Santi S. i wsp.: Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat. Neurosci.* 1998; 1: 69-73.
 114. de Leon M.J., Golomb J., George A.E. i wsp.: The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1993; 14: 897-906.
 115. Kennett G.A., Dickinson S.L., Curzon G.: Central serotonergic responses and behavioural adaptation to repeated immobilisation: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 119: 143-152.
 116. Phillips R.G., LeDoux J.E.: Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.* 1992; 106: 274-285.
 117. Green B.L., Lindy J.D., Grace M.C., Leonard A.C.: Chronic posttraumatic stress disorder and diagnostic comorbidity in a disaster sample. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1992; 180: 760-766.
 118. Norman R.M., Malla A.K.: Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br. J. Psychiatry* 1993; 162: 161-166.
 119. Barbeau D., Liang J.J., Robitalille Y. i wsp.: Decreased expression of the embryonic form of the neural cell adhesion molecule in schizophrenic brains. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995; 92: 2785-2789.
 120. Bogerts B., Lieberman J.A., Ashtari M. i wsp.: Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1993; 33: 236-246.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Psychiatria i Psychologia Kliniczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
 - Drogą mailową: redakcja@psychiatria.com.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 022 651 97 83, faks: 022 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.psychiatria.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Polskie Towarzystwo PsychoGeriatryczne
Wyb. L. Pasteura 10, 50-367 Wrocław
tel.: 071 784 16 00, faks: 071 784 16 02
e-mail: ptpg@psych.am.wroc.pl, www.ptpg.org.pl

W dniach **03-04.12.2009 roku** odbędzie się we Wrocławiu

VI Kongres Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego.

Tematem wiodącym tego wydarzenia o charakterze naukowym i edukacyjnym będzie:

Psychotyzm i zaburzenia psychiczne w wieku podeszłym

Sympozja tematyczne obejmują:

- zagadnienia metodologiczne związane z diagnostyką oraz badaniami zaburzeń psychicznych u osób w wieku podeszłym
- czynniki psychospołeczne zaburzeń psychicznych
- zespoły psychotyczne

Organizatorzy przewidują warsztaty tematyczne.

Konferencja zostanie zorganizowana w Hotelu Wrocław, ul. Powstańców Śląskich 5/7.

Za udział w kongresie będą przyznawane punkty PTP i PTL.

Zapraszamy do nadsyłania abstraktów wystąpień (do 500 wyrazów) do dnia 15.09.2009 r., wyłonienie zaakceptowanych wystąpień nastąpi do dnia 15.10.2009 r. Abstrakty przyjętych prac będą wydrukowane w czasopiśmie „Psychogeriatryka Polska”.

Zgłoszenia uczestników:

Rejestracyjna opłata kongresowa	w I terminie (do 15 lipca 2009 r.)	w II terminie (po 15 lipca 2009 r.)	w dniu Kongresu	wieczór galowy (dodatkowo płatny)
standardowa	200 zł	300 zł	350 zł	150 zł
ulgowa (studenci/doktoranci)	100 zł	200 zł	250 zł	150 zł

SEKRETARIAT KONGRESU

Akademia Medyczna we Wrocławiu
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Katedra i Klinika Psychiatrii
Wybrzeże Pasteura 10
50-367 Wrocław
tel.: 071 784 16 00
faks: 071 784 16 02
e-mail: sekretariat@ptpg.org.pl
<http://www.fozp.org.pl>

Uroczyste otwarcie Kongresu – czwartek, 3 grudnia 2009 roku, godz. 9:30 (rejestracja Uczestników – od godz. 8:30).

Uroczyste zamknięcie Kongresu – piątek, 4 grudnia 2009 r., godz. 13:30.

*Prezes
Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
Prof. dr hab. Andrzej Kiejna*