

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ο ιππόκαμπος, η νευρωνική πλαστικότητα και η έκθεση στο stress

Ο ιππόκαμπος αποτελεί μια χαρακτηριστική περιοχή σύγκλισης μεταξύ οργανικού υποστρώματος και περιβαλλοντικής επίδρασης για φυσιολογικές λειτουργίες (μνήμη, συναίσθημα), αλλά και παθολογικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα σε ψυχιατρικά νοσήματα. Στις ημέρες μας, όλο και περισσότερη έρευνα αναπτύσσεται αναφορικά με τη νευρωνική πλαστικότητα, η οποία αποτελεί το μηχανισμό διά του οποίου προστίθενται νέες μνημονικές εγγραφές, αλλά αναπτύσσονται και νέα συμπεριφορικά μοτίβα. Η ανασκόπηση επικεντρώνεται στον κεντρικό ρόλο της νευρωνικής πλαστικότητας στον ιππόκαμπο, αφού αυτός αποτελεί την περιοχή που κυρίως μελετήθηκε. Η μακράς διάρκειας ενδυνάμωση (ΜΔΕ) συνιστά το μηχανισμό μέσω του οποίου ενισχύεται η συναπτική λειτουργικότητα, καθιστώντας τη μεταβίβαση πληροφοριών ευχερέστερη. Έτσι, ευοδώνονται νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται σε μαθησιακές και συμπεριφορικές διαδικασίες. Με το μη ειδικό όρο "stress" αναφερόμαστε σε καταστάσεις οι οποίες πλήττουν την ομοιόσταση. Στον ιππόκαμπο, οι υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών βρίσκονται σε αφθονία, με αποτέλεσμα μια ευαλωτότητα της περιοχής στην έκθεση στο stress. Με την έκθεση στο stress, ο ιππόκαμπος υφίσταται μείωση του όγκου του και έκπτωση της λειτουργικότητάς του. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, ανιχνεύεται συρρίκνωση νευρώνων ή θάνατος. Η διαταραχή της ΜΔΕ συνιστά το λεπτό μηχανισμό από τον οποίο απορρέουν οι λειτουργικές επιπτώσεις του stress στον ιππόκαμπο. Η διαταραχή της ΜΔΕ δεν επιφέρει απλά έκπτωση της λειτουργικότητας, αλλά μέσω της μειωμένης παραγωγής νευροτρόφων παραγόντων παρακωλύει την περαιτέρω διαδικασία της νευρογένεσης, συμβάλλοντας ακόμη περισσότερο στη μείωση του όγκου. Ο συνολικός μηχανισμός της ΜΔΕ μεταξύ των νευρώνων δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως και η αποκάλυψή του θα δώσει νέα ώθηση στην έρευνα, τόσο σε επίπεδο παθοφυσιολογικής εξήγησης πολλών νοσημάτων, όσο και σε θεραπευτικές στρατηγικές.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιππόκαμπος οφείλει την ονομασία του στο γεγονός ότι το συνολικό σχήμα του παρομοιάστηκε με το θαλάσσιο τέρας (*αρχαίος κάμπος*) που είχε μορφή ίππου. Το 1587, ο Ιταλός ανατόμος Arantius περιέγραψε μια υπόλευκη ανατομική δομή και την προσομοίασε με τον ιππόκαμπο της ελληνικής μυθολογίας (λατινικά, *marinus equulus*), καθώς και με το μεταξοσκώληκα (λατινικά, *bombycinus vermis*). Ωστόσο, προτίμησε τον όρο "Hippocampus".¹ Το 1732, ο Δανός ανατόμος Jacob Winsløw παρομοίασε τον ιππόκαμπο με το κέρασ του αρχαίου Αιγυπτίου θεού Άμμωνος (*cornu Amonis*) και 10 χρόνια αργότερα η ίδια ονομασία χρησιμοποιήθηκε από το Γάλλο χειρουργό de Garengoet.¹

Το 1883, ο Camillo Golgi, με την εφαρμογή της χρώσης

που φέρει το όνομά του, μελέτησε την εσωτερική δομή του ιππόκαμπου.²

2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Ο ιππόκαμπος (εικ. 1) (άλλοτε, και ιδίως ιππόκαμπος ή γνήσιος ιππόκαμπος) αποτελεί τμήμα του συνολικού ιπποκάμπειου σχηματισμού (*hippocampal formation*), τα υπόλοιπα ανατομικά στοιχεία του οποίου είναι η οδοντωτή έλικα (*dentate gyrus*), το υπόθεμα (*subiculum*) ή υπέρεισμα του ιππόκαμπου, η έλικα του φαίου ταινιδίου (*gyrus fasciolaris*), τμήματα του αγκίστρου (*uncus*), το φαίο ένδυμα του μεσολοβίου (*indusium griseum*) και η παραϊπποκάμπεια έλικα (*gyrus parahippocampalis*). Αν και κάποιες φορές η οδοντωτή έλικα εκλαμβάνεται ως τμήμα αυτού καθ' αυτού

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(3):280-294
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(3):280-294

Ι. Αναστασιάδης,
Γ. Γαρυφαλλός

Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική,
Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

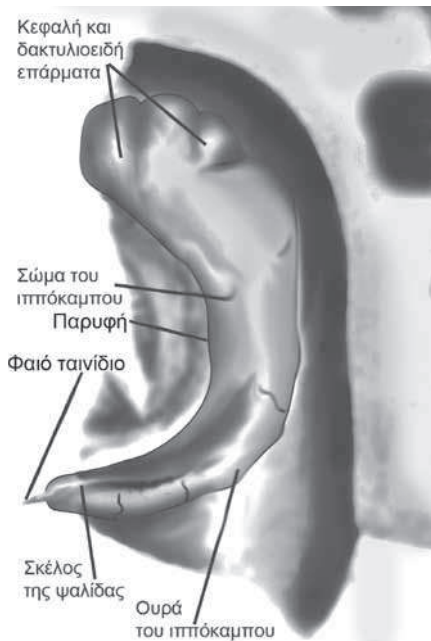
The hippocampus, neuronal
plasticity and stress exposure

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ιππόκαμπος
Μακράς διάρκειας ενδυνάμωση
Νευρωνική πλαστικότητα
Stress

Υποβλήθηκε 16.10.2014
Εγκρίθηκε 11.11.2014



Εικόνα 1. Δεξιός ιππόκαμπος. Άνω όψη.

του ιππόκαμπου, η διαφορετική αρχιτεκτονική των δύο τμημάτων του συμπλέγματος τα διαχωρίζει.³

Ο ιππόκαμπος εδράζει στο κάτω τοίχωμα του κροταφικού κέρατος της πλαγίας κοιλίας του εγκεφάλου. Παριστά μια περιέλιξη του φλοιού εντός της κοιλίας. Στον ώριμο εγκέφαλο, η παραίπποκάμπεια έλικα βρίσκεται σε συνέχεια με τον ιππόκαμπο. Έχει σχήμα επίμηκες, κεκαμμένο, με το κοίλο στραμμένο επί τα εντός. Το μήκος του ανέρχεται περίπου σε 5 cm. Το πρόσθιο τμήμα του είναι διογκωμένο και εμφανίζει μια σειρά αβαθών αυλάκων, μεταξύ των οποίων σχηματίζονται τα δακτυλιοειδή επάρματα. Ο ιππόκαμπος σταδιακά λεπτύνεται προς τα πίσω για να καταλήξει στο φαιό ταινίδιο (*fasciolar gyrus*), το οποίο βρίσκεται κάτω και πίσω από το σπλήνιο του μεσολοβίου, ενώ προς τα πίσω συνάπτεται με το φαιό ένδυμα του μεσολοβίου (*indusium griseum*) και των επιμήκων χορδών (*longitudinal stria*). Στο έξω χείλος του ιππόκαμπου υπάρχει αβαθής αύλακα, επί τα εκτός της οποίας βρίσκεται το παράπλευρο έπαρμα. Το έσω χείλος συμφύεται με την παρυφή του ιππόκαμπου (*fimbria hippocampus*). Η κάτω επιφάνεια άπτεται της ιπποκάμπειας έλικας, το συγκεκριμένο τμήμα της οποίας ονομάζεται υπόθεμα του ιππόκαμπου (*subiculum*). Η άνω επιφάνεια επαλείφεται από λευκή ουσία που ονομάζεται σκάφη (*alveus*), η οποία αποτελείται από νευράζονες που διέρχονται και εξέρχονται του ιππόκαμπου για να σχηματίσουν την παρυφή. Οι απαγωγές ίνες προέρχονται κυρίως από τους μεγάλους πυραμοειδείς νευρώνες της πυραμοειδούς στιβάδας, καθώς και από λιγότερες κατά τον αριθμό ίνες που προέρχονται από την οδοντωτή έλικα.

Η οδοντωτή έλικα (*dentate gyrus*) βρίσκεται μεταξύ της παραίπποκάμπειας έλικας και της παρυφής του ιππόκαμπου. Σε εγκάρσιο επίπεδο, εμφανίζει μια σειρά 12–20 εντομών μεταξύ των οποίων σχηματίζονται οδοντοειδή επάρματα, απ’ όπου και η ονομασία της έλικας.

Το υπόθεμα (*subiculum*) του ιππόκαμπου αποτελεί μια μεταβατική ζώνη, η οποία ιστολογικά εμφανίζει τρεις στιβάδες στο φλοιό της και βρίσκεται εγγύς του ιππόκαμπου. Προοδευτικά και καθώς πορεύεται προς την παραίπποκάμπεια έλικα η δομή του μεταπίπτει στον εξάστιβο νεοφλοιό.

Οι δύο ιππόκαμποι (δεξιός και αριστερός) συνδέονται μεταξύ τους με το σύνδεσμο των ιπποκάμπων (*hippocampal commissure*). Αυτός διέρχεται μεταξύ των οπισθίων σκελών της ψαλίδας (υπομεσολόβια μοίρα), τα οποία σχηματίζουν τρίγωνο. Ο σύνδεσμος των ιπποκάμπων μαζί με τα οπίσθια σκέλη της ψαλίδας σχηματίζουν το καλούμενο ψαλτήριο ή λύρα του Δαυίδ.

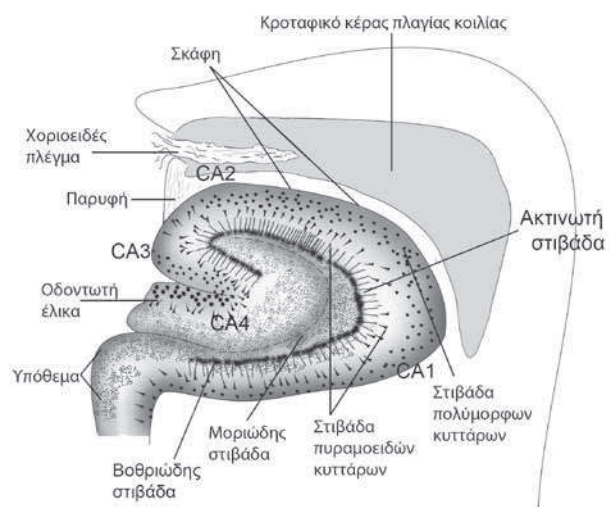
Σε στεφανιαία διατομή, ο ιππόκαμπος εμφανίζει τρεις ζώνες, που είναι η CA1, η CA2 και η CA3 (από τα αρχικά των λέξεων *cornu Ammonis*).

Στον άνθρωπο διακρίνεται και μια CA4 περιοχή, που συχνά ονομάζεται και πύλη. Έχει θεωρηθεί τμήμα της οδοντωτής έλικας, αφού δεν περιέχει πυραμιδικούς νευρώνες, αλλά βρυώδη κύτταρα.

3. ΚΥΤΤΑΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ

3.1. Κυτταρικές στιβάδες

Η διάκριση των κυτταρικών στιβάδων από τα εντός προς τα εκτός έχει ως εξής (εικ. 2): (α) Η μοριώδης στιβάδα (*molecular layer*), που αποτελείται από διαπλεκόμενους



Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση ιππόκαμπου σε στεφανιαία διατομή.

άξονες και δενδρίτες. (β) Η στιβάδα των πυραμοειδών κυττάρων (*stratum pyramidale*), που φέρονται κάθετα προς τον επιμήκη άξονα του ιππόκαμπου. Οι κορυφαιοί δενδρίτες των πυραμοειδών κυττάρων σχηματίζουν την ακτινωτή στιβάδα (*stratum radiatum*). Μόλις εισέλθουν στη βοθριώδη στιβάδα (*stratum lacunosum*), διακλαδίζονται προς διάφορες κατευθύνσεις. (γ) Η στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων (*stratum oriens*).

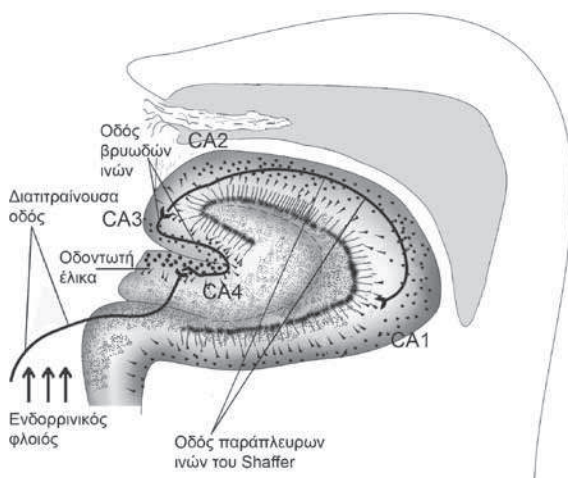
Σε όλες τις στιβάδες που αναφέρθηκαν υπάρχουν και διήμεσοι νευρώνες, όπως είναι τα καλάθοειδή κύτταρα (*basket cells*) και τα δίκην πολυελαίου κύτταρα (*chandelier cells*).⁴

3.2. Το τρισυναπτικό κύκλωμα

Στον ιππόκαμπο δημιουργείται μέσω τριών κύριων οδών ένα κύκλωμα συνάψεων που ονομάζεται τρισυναπτικό κύκλωμα (εικ. 3) (*trisynaptic circuit*).⁵ Οι οδοί είναι: (α) Η διαπαιραίνουσα οδός (*perforant pathway*), που άρχεται από το επίπεδο II του ενδορρινικού φλοιού και απολήγει στην οδοντωτή έλικα, (β) η οδός των βρυωδών ινών (*mossy fibers*), η οποία άρχεται από τα κοκκώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας και απολήγει στους κορυφαιούς δενδρίτες των πυραμιδικών κυττάρων της CA3 περιοχής και (γ) η οδός των παράπλευρων ινών του Schaffer, η οποία άρχεται από τα πυραμιδικά κύτταρα της CA3 περιοχής και απολήγει στα πυραμιδικά κύτταρα της CA1 περιοχής. Από τη CA1 περιοχή αρχίζουν απαγωγές ώσεις που φθάνουν αρχικά στον ενδορρινικό φλοιό.

4. ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ

Οι λεπτομερείς συνδέσεις του ιππόκαμπου έχουν μελετηθεί κυρίως σε πειραματόζωα (πίν. 1).



Εικόνα 3. Αδρή σκιαγράφιση του τρισυναπτικού κυκλώματος, με τον ιππόκαμπο σε στεφανιαία διατομή.

Πίνακας 1. Συνοπτική αναφορά των συνδέσεων του ιππόκαμπου με άλλες περιοχές του εγκεφάλου.^{3,6-16}

Προσαγωγές	Απαγωγές
Ενδορρινικός φλοιός	Ενδορρινικός φλοιός
Αμυγδαλή	Αμυγδαλή
Θάλαμος	Θάλαμος
Φλοιός	Φλοιός
Υποθάλαμος	Υποθάλαμος
Στέλεχος	Μαστία
Διαγώνια ταινία του Broca	Διαφραγματική περιοχή
Προτείχισμα	Έξω διαφραγματικός πυρήνας
Έσω διαφραγματικός πυρήνας	Επικλινής πυρήνας
	Έλικα του προσαγωγίου
	Κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος
	Βασικός πυρήνας μεθορίου ταινίας

5. ΝΕΥΡΟΓΕΝΕΣΗ

Οι νέοι νευρώνες προέρχονται από αρχέγονα νευρικά κύτταρα (*neural stem cells, NSCs*) της οδοντωτής έλικας.¹⁷ Τα NSCs χωρίζονται σε τύπου I και τύπου II. Τα NSCs βρίσκονται στην υποκοκκώδη στιβάδα της οδοντωτής έλικας. Ο τύπος I είναι αδρανής. Με την ενεργοποίηση των τύπου I κυττάρων αρχίζει η διαφοροποίησή τους στα τύπου II κύτταρα. Αυτά με τη σειρά τους οδηγούν στη γένεση νευροβλαστών. Στους επίμυες, η νευρογένεση φθάνει σε αριθμό τα 9.000 νέα κύτταρα ημερησίως. Από αυτά, θα επιβιώσουν περίπου τα μισά, τα οποία μεταναστεύουν στην κοκκώδη στιβάδα της οδοντωτής έλικας.¹⁸ Εκεί ωριμάζουν, αναπτύσσοντας δενδριτικό δίκτυο, τόσο προς τη μοριώδη στιβάδα της οδοντωτής έλικας, απ' όπου δέχονται ερεθίσματα από τον ενδορρινικό φλοιό, όσο και προς τη CA3 περιοχή του ιππόκαμπου, όπου προβάλλουν στους πυραμιδικούς νευρώνες.

Η όλη διαδικασία της νευρογένεσης φαίνεται να επηρεάζεται από λειτουργίες προερχόμενες από τα αστροκύτταρα, μέσω των οποίων εκκρίνονται παράγοντες που προάγουν τη νευρογένεση καθώς και την ενσωμάτωση των νέων νευρώνων σε κυκλώματα του ιππόκαμπου.^{19,20}

Μερικοί από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη νευρογένεση είναι το γενετικό υπόστρωμα (θετικά ή αρνητικά), η φυσική δραστηριότητα (θετικά), οι νευροτρόφοι και οι αυξητικοί παράγοντες (θετικά), ο πλούτος ερεθισμάτων από το περιβάλλον (θετικά), το stress (αρνητικά) και το γήρας (αρνητικά).

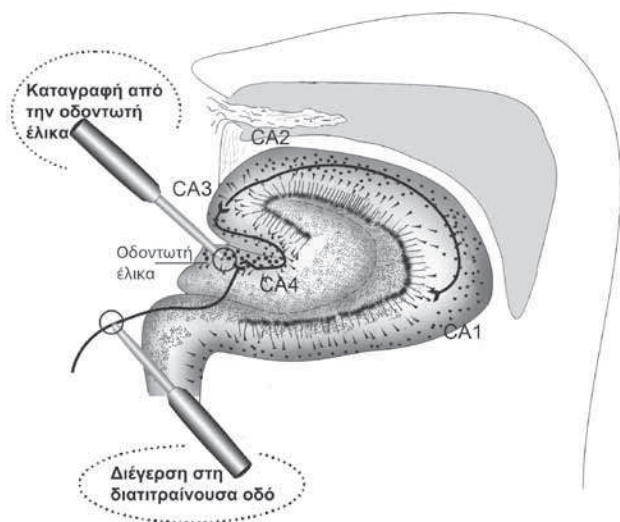
6. ΝΕΥΡΩΝΙΚΗ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΕΝΔΥΝΑΜΩΣΗ

Με τον όρο *νευρωνική πλαστικότητα* περιγράφεται μια

διαδικασία κατά την οποία αλλαγές σε νευρωνικά δίκτυα επέρχονται ως απότοκες της εμπειρίας, επιφέροντας με αυτόν τον τρόπο συμπεριφορικές αλλαγές. Η λειτουργία νευρωνικών δικτύων τροποποιείται μέσω (α) ενίσχυσης ή αποδυνάμωσης ήδη υπάρχουσών συνάψεων, (β) αλλαγής στον αριθμό των συνάψεων με αύξηση ή μείωση και (γ) ρύθμισης της διεγερσιμότητας μεμονωμένων νευρώνων.²¹

Η μακράς διάρκειας ενδυνάμωση (ΜΔΕ) (*long-term potentiation, LTP*) αποτελεί σήμερα το θεμελιώδη μηχανισμό για την πλαστικότητα, αφού χαρακτηρίζεται από μια σταθερή και σχετικά μακράς διάρκειας αύξηση της απαντητικότητας του μετασυναπτικού νευρώνα στα προσαγωγά ερεθίσματα. Η κλασική αναφορά για το θέμα είναι αυτή των Bliss και Lømo στο Όσλο της Νορβηγίας το 1973.²² Οι ερευνητές εφάρμοσαν υψηλής συχνότητας τετανικές διεγέρσεις στις ίνες της διαιπιτραίνουσας οδού και κατέγραφαν με δεύτερο ηλεκτρόδιο τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά (EPSPs) στην οδοντωτή έλικα. Μετά το πέρας της τετανικής διέγερσης, το ίδιο απλό ερέθισμα, όταν εφαρμόζεται επαναληπτικά στην ίδια χαμηλή συχνότητα από το ίδιο διεγερτικό ηλεκτρόδιο, προκαλεί ένα μετατετανικό μετασυναπτικό δυναμικό μεγαλύτερου μεγέθους (εικ. 4). Μια τέτοια ενίσχυση διαρκεί από λεπτά έως ώρες, απ' όπου και η ονομασία της.

Προϋπόθεση για την έναρξη της ΜΔΕ είναι: (α) Ενεργοποίηση της σύναψης μέσω προσυναπτικής δραστηριότητας, (β) σημαντικού βαθμού εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα λόγω και άλλων διεγερτικών εισόδων, χωρίς ικανή ανασταλτική είσοδο (κανόνας του Hebb),²³ (γ) άθροιση μετασυναπτικών διεγέρσεων στο χώρο, ακόμη κι αν η κάθε

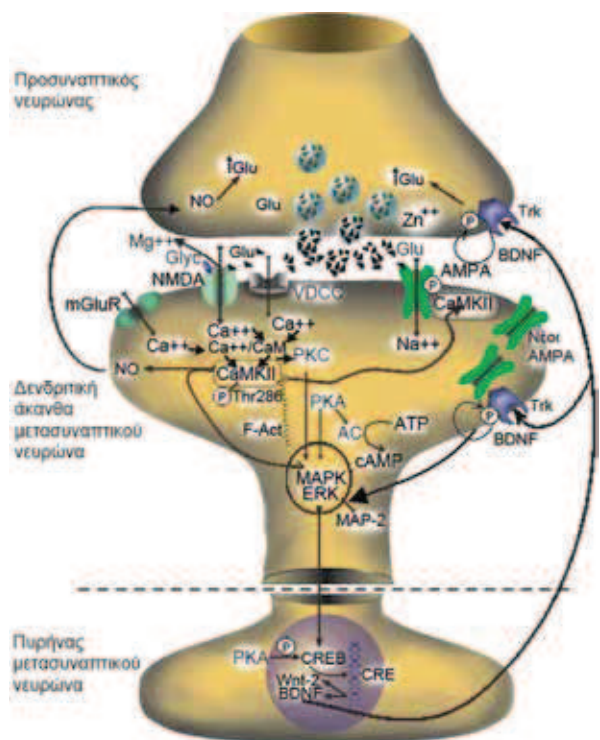


Εικόνα 4. Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων από τους Bliss και Lømo. Το διεγερτικό ηλεκτρόδιο τοποθετείται στη διαιπιτραίνουσα οδό. Το μετασυναπτικό δυναμικό καταγράφεται στα κύτταρα οδοντωτής έλικας.

μία από αυτές δεν είναι ικανής ισχύος, αλλά στο σύνολό τους προκαλούν την έκλυση της ΜΔΕ. Για να κινητοποιηθεί η ΜΔΕ είναι προφανώς αναγκαία η εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα σε βαθμό μεγαλύτερο από εκείνον που προκαλείται από μια απλή διεγερτική προσυναπτική είσοδο.

Σχετικά με το μηχανισμό της ΜΔΕ, θα εστιάσουμε στα βασικά τμήματα της όλης λειτουργίας για τα οποία φαίνεται να υπάρχει μια σχετική συμφωνία. Επικεντρωνόμαστε στη ΜΔΕ, επειδή παρά το γεγονός ότι λαμβάνει χώρα και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, αποτελεί την κύρια κυτταρική και μοριακή βάση για την επιτέλεση των λειτουργιών του ιππόκαμπου, αποτελώντας με αυτόν τον τρόπο μοντέλο μαθησιακής διαδικασίας, ενώ παράγοντες όπως το stress και κάποια νοσήματα την επηρεάζουν.

Έχουν επισημανθεί δύο τύποι ΜΔΕ: η ΜΔΕ που εξαρτάται από τους NMDA υποδοχείς του μετασυναπτικού νευρώνα και η ΜΔΕ που δεν εξαρτάται από αυτούς. Θα εστιάσουμε κυρίως στον πρώτο τύπο, καθ' ότι αποτελεί το βασικό μοντέλο της ΜΔΕ (συνολική σκιαγράφιση στην εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση των βασικών διεργασιών που επιτελούνται στη μακράς διάρκειας ενδυνάμωση (ΜΔΕ). Για επεξήγηση βλ. κείμενο. Glu: Γλουταμικό οξύ, NO: Μονοξείδιο του αζώτου, Ca²⁺/CaM: Σύμπλοκο Ca²⁺/καλμοδουλίνης, CaMKII: Πρωτεϊνική κινάση II εξαρτώμενη από το σύμπλοκο Ca²⁺/καλμοδουλίνης, PKA: Πρωτεϊνική κινάση Α, VDCC: Δυναμικοεξαρτώμενοι διάυλοι Ca²⁺, AC: Αδενυλική κινάση, Trk: Υποδοχέας τυροσινικής κινάσης, CRE: Στοιχεία αποκρινόμενα στο cAMP, MAP: Κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες, PKA: Πρωτεϊνική κινάση Α, PKC: Πρωτεϊνική κινάση C, Glyc: Γλυκίνη, mGluR: Μεταβοτρόποι υποδοχείς γλουταμικού οξέος, F-Act: F-ακτίνη.

Έχουν διακριθεί αρκετές φάσεις του όλου φαινομένου, αλλά δύο είναι οι κύριες λειτουργικές φάσεις: Μια πρώιμη (*early LTP, E-LTP*) και μια όψιμη (*late-LTP, L-LTP*). Γενικότερα, στην πρώιμη φάση της ΜΔΕ λαμβάνουν χώρα κυρίως φωσφορυλιώσεις με τις οποίες επέρχεται μια προσωρινή αλλαγή στη λειτουργικότητα της σύναψης, ενώ στην όψιμη φάση υπάρχει έκφραση γονιδίων και σύνθεση νέων πρωτεϊνών.

Κυρίαρχο στοιχείο για την έναρξη της ΜΔΕ είναι η διέγερση των NMDA υποδοχών στο μετασυναπτικό νευρώνα. Πρόκειται για συμπλέγματα που αποτελούνται από συνδυασμό τριών τύπων υπομονάδων: Τους NR1, τους NR2, οι οποίοι διαχωρίζονται σε τέσσερις υποτύπους (NR2A-D), και τους NR3, που διαχωρίζονται σε δύο υποτύπους (Α και Β).²⁴ Οι NMDA υποδοχείς αφθονούν στον ανθρώπινο ιππόκαμπο, όπως επιβεβαιώνεται από την ανοσοϊστοχημεία.²⁵ Κατά τη διάρκεια μιας χαμηλής συχνότητας συναπτικής μεταβίβασης το γλουταμικό οξύ που απελευθερώνεται ως νευροδιαβιβαστής από τον προσυναπτικό νευρώνα συνδέεται τόσο με τους AMPA όσο και με τους NMDA υποδοχείς. Οι AMPA υποδοχείς είναι διαπερατοί στο Na^+ , στο K^+ και εν μέρει στο Ca^{2+} . Μέσω των AMPA υποδοχών διέρχεται το μεγαλύτερο ποσοστό του εισερχόμενου ρεύματος ιόντων που προκαλεί τη μετασυναπτική διέγερση. Οι AMPA υποδοχείς συντίθενται από διάφορους συνδυασμούς τεσσάρων υπομονάδων (GluR1–GluR4) και κάθε υποδοχέας έχει τέσσερις υπομονάδες. Η διαπερατότητά τους στο Ca^{2+} καθορίζεται από την έκφραση της υπομονάδας GluR2. Η GluR2 δεν είναι διαπερατή στο Ca^{2+} και επομένως όσο μεγαλύτερη είναι η έκφρασή της στο σχηματισμό του AMPA υποδοχέα τόσο μικρότερη θα είναι η διαπερατότητά του στο Ca^{2+} .

Οι NMDA υποδοχείς δεν συμβάλλουν ιδιαίτερα στη μετασυναπτική διέγερση λόγω του γεγονότος ότι είναι αποκλεισμένοι από ένα ιόν Mg^{2+} . Με την επανάληψη της εκπόλωσης του μετασυναπτικού νευρώνα, το Mg^{2+} αποσπάται από τον NMDA υποδοχέα. Για την τελική διέγερση των NMDA υποδοχών είναι αναγκαία η σύνδεση της γλυκίνης, ως συναγωνιστή. Το αποτέλεσμα είναι η διέλευση Na^+ , αλλά και Ca^{2+} , μέσω του διαύλου του NMDA υποδοχέα. Η αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο προκύπτει ως αποτέλεσμα όχι μόνο της εισόδου από τους NMDA υποδοχείς, αλλά και της ταυτόχρονης ενεργοποίησης των μεταβοτρόπων υποδοχών γλουταμικού οξέος (mGluRs) και της εξόδου από ενδοκυττάρια αποθήκες. Τα Ca^{2+} εισέρχονται στον ενδοκυττάριο χώρο και από τους δυναμικοεξαρτώμενους διαύλους Ca^{2+} (VDCC). Ωστόσο, η εισροή από τους συγκεκριμένους διαύλους και μόνο αυτή, αν και μεγάλη σε ποσότητα, έχει μικρή διάρκεια παραμονής. Το χαρακτηριστικό της εισροής Ca^{2+} από τους NMDA υποδοχείς είναι ο ικανός χρόνος παραμονής της αυξημένης συγκέντρωσης Ca^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο. Μια αύξηση

της συγκέντρωσης του $\text{Ca}^{2+} > 10 \mu\text{M}$ για χρονικό διάστημα 2,5 sec είναι ικανή για την έναρξη της ΜΔΕ.²⁶ Στη συνέχεια, μια σειρά από πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούνται, δραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΜΔΕ, που άλλοτε έχουν γενεσιουργό (*mediators*) και άλλοτε ρυθμιστικό χαρακτήρα (*modulators*).

Τα Ca^{2+} προσδένονται στην καλμοδουλίνη, προκαλώντας αλλαγές στη διαμόρφωση του μορίου, με αποτέλεσμα το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης να προσδένεται με τη σειρά του σε άλλες πρωτεΐνες οδηγώντας σε περαιτέρω αλλαγές. Ένα αξονικό και αναπόσπαστο στοιχείο για το μοριακό μηχανισμό της ΜΔΕ είναι η πρωτεϊνική κινάση II που εξαρτάται από το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης (CaMKII).²⁷ Η CaMKII είναι από τις πρωτεΐνες που αφθονούν στο κυτταρόπλασμα του νευρώνα. Στην περίπτωση που το σύμπλοκο ανασταλεί ή υπάρχει γενετικό έλλειμμα, η ΜΔΕ δεν αναπτύσσεται κανονικά.²⁸ Η ενεργοποίηση της CaMKII φαίνεται να παρουσιάζει διαβάθμιση. Έτσι, μια ήπια αύξηση της συγκέντρωσης των Ca^{2+} ενεργοποιεί την CaMKII, αλλά απενεργοποιείται σε 0,1–0,2 sec. Όταν η συγκέντρωση των Ca^{2+} αυξηθεί περισσότερο, τότε λαμβάνει χώρα η αυτοφωσφορυλίωση στην περιοχή Thr286.²⁹ Όταν η CaMKII αυτοφωσφορυλιώνεται, τότε η δραστηριότητά της καθίσταται ανεξάρτητη του συμπλόκου Ca^{2+} /καλμοδουλίνης, δηλαδή ακόμη και όταν τα επίπεδα του ενδοκυττάρια Ca^{2+} επανέλθουν στα προ της εισόδου επίπεδα.³⁰ Μια υποκατάσταση του αμινοξέος Thr286 αποτρέπει τη φωσφορυλίωση και στη συνέχεια παρεμποδίζει την έκφραση της ΜΔΕ, πλήττοντας τη μνημονική λειτουργία.³¹ Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις για το γεγονός ότι η μετασυναπτική εισαγωγή ενεργοποιημένης CaMKII μπορεί να επιφέρει την έκφραση της ΜΔΕ.³² Η CaMKII βρίσκεται συνδεδεμένη με την F-ακτίνη και έτσι απέχει χωρικά από τη σύναψη. Η άνοδος της συγκέντρωσης του Ca^{2+} αποσυνδέει την CaMKII από την F-ακτίνη και έτσι μπορεί να διαχέεται μέσα στη σύναψη, στοιχείο που επιβεβαιώνεται από μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.³³ Η CaMKII συνδέεται με τους NMDA υποδοχείς και σταδιακά η σύνδεση γίνεται σταθερότερη. Όταν γίνει η σύνδεση της CaMKII με την NR2B υπομονάδα, τότε η ενεργοποίησή της παραμένει παρά την αποσύνδεση από το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης.

6.1. Η πρωτεϊνική κινάση A

Το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης ανοίγει έναν ακόμη δρόμο για την έκφραση της ΜΔΕ. Αρχικά, ενεργοποιείται η αδενυλική κυκλάση (AC), η οποία καταλύει τη μετατροπή του ATP σε cAMP. Το cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA).

Η PKA ενεργοποιεί την αντίδραση της πρωτεϊνικής

κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο (MAPK). Η χορήγηση αναστολέων της MAPK εμποδίζει τη διατήρηση της ΜΔΕ και κατ'επέκταση της αποθήκευσης πληροφοριών στη μακροπρόθεσμη μνήμη.³⁴ Η κινάση η ρυθμιζόμενη από εξωκυττάρια σήματα (ERK) που ανήκει στην υπεροικογένεια της MAPK ενεργοποιείται ως επακόλουθο της αύξησης των Ca^{2+} (ERK1 και ERK2). Η κινητοποίηση της ERK προκαλείται όχι μόνο από την PKA, αλλά και από άλλα μόρια, όπως η PKC, η CaMKII και η φωσφατιδυλινοσιτολ 3-κινάση (PI3K). Η ERK έχει ως υποστρώματα άλλα μόρια, όπως τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες MAP-2, καθώς και πυρηνικές πρωτεΐνες, όπως ο μεταγραφικός παράγοντας CREB που ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων, τα οποία στην περιοχή εκκίνησης περιέχουν στοιχεία αποκρινόμενα στο cAMP (*cAMP response elements*, CRE).³⁵ Εκτός από την οδό της MAPK, η ίδια η PKA μπορεί να μεταναστεύσει στον πυρήνα προκαλώντας φωσφορυλίωση στον CREB στη θέση Ser133.

Μια πρωτεΐνη με σημαντικό ρόλο τόσο στη ΜΔΕ όσο και στη νευρογένεση είναι ο εγκεφαλογενής νευροτρόφος παράγοντας (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF), η νευροτροφίνη που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη αφθονία στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Ο BDNF διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο και συνδέεται με τον υποδοχέα TrkB, έναν ειδικό υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης (Trk) τόσο στο μετασυναπτικό όσο και στον προσυναπτικό νευρώνα, καθώς επίσης και με ένα χαμηλότερης συγγένειας υποδοχέα, τον p75.³⁶ Ακολουθεί η αυτοφωσφορυλίωση των υποδοχέων Trk και στη συνέχεια η ενεργοποίηση των τυροσινικών κινάσεων. Ακολουθώντας, ενεργοποιούνται οι οδοί των MAPK, της PI3K και της φωσφολιπάσης C-γ (PLC-γ). Με αυτή την αλυσίδα ενεργειών επέρχεται και πάλι η ενεργοποίηση πυρηνικών διαδικασιών με την περαιτέρω έκφραση γονιδίων και τη σύνθεση πρωτεϊνών στο μετασυναπτικό νευρώνα, ενώ στον προσυναπτικό νευρώνα μέσω και πάλι της ενεργοποίησης της οδού MAPK ενισχύεται η απελευθέρωση γλουταμικού οξέος.³⁷

Μέσω τέτοιων διαδικασιών η ΜΔΕ περνά στην όψιμη φάση, κατά την οποία διατηρείται για ώρες ή ημέρες.³⁸ Ουσιαστικά, η όλη αλυσίδα αντιδράσεων της MAPK αποτελεί μια χαρακτηριστική περίπτωση βιοχημικής σύνδεσης της σύναψης με τον πυρήνα.

Τέλος, η PKA ενισχύει τη δραστηριότητα της CaMKII μέσω της αναστολής των πρωτεϊνικών φωσφατάσων, ιδιαίτερα της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 (PP1) μέσω της ενεργοποίησης του αναστολέα της PP1.³⁹

6.2. Η πρωτεϊνική κινάση C

Ο ρόλος της πρωτεϊνικής κινάσης (PKC) είναι παρόμοιος με αυτόν της CaMKII. Επίσης, συμβάλλει στην ενεργοποίηση του ERK.

6.3. Ο ψευδάργυρος

Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις Zn^{2+} στον εγκέφαλο βρίσκονται στον ιππόκαμπο (κυρίως στις βρυώδεις ίνες) και στο φλοιό.

Η παρουσία του Zn^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο εμπλέκεται στην απελευθέρωση του γλουταμικού οξέος στο συναπτικό χώρο, καθώς και στη διαφοροποίηση των κυττάρων.⁴⁰

Η χορήγηση χηλικών παραγόντων στην οδοντωτή έλικα, με αποτέλεσμα τη μείωση των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων του Zn^{2+} , έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της έκλυσης της ΜΔΕ, με επακόλουθο την έκπτωση της μνημονικής ικανότητας.⁴¹

6.4. Η φωσφορυλίωση του AMPA υποδοχέα

Η CaMKII προκαλεί τη φωσφορυλίωση της GluR1 υπομονάδας του AMPA υποδοχέα στη θέση Ser831. Το γεγονός αυτό αυξάνει την αγωγιμότητα του AMPA υποδοχέα, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη και ταχύτερη απόκρισή του στο ερέθισμα που προέρχεται από τη σύνδεση του γλουταμικού οξέος.⁴²

6.5. Η αύξηση του αριθμού των AMPA υποδοχέων στο μετασυναπτικό νευρώνα

Μια πρώτη ισχυρή ένδειξη για την αύξηση των AMPA υποδοχέων κατά την έκφραση της ΜΔΕ ελήφθη από τη μελέτη των επονομαζόμενων «σιωπηλών συνάψεων». Σε τέτοιες συνάψεις υπάρχει έλλειψη AMPA υποδοχέων στη μετασυναπτική μεμβράνη. Το μετασυναπτικό ρεύμα μετά από μια απλή προσυναπτική διέγερση είναι ελάχιστο, λόγω του γεγονότος ότι οι NMDA υποδοχείς δεν έχουν την ικανότητα για πρόκληση ρεύματος όταν η προσυναπτική διέγερση είναι μικρή. Με την εφαρμογή ΜΔΕ ανιχνεύτηκαν AMPA υποδοχείς, οι οποίοι προφανώς προστέθηκαν στη μετασυναπτική μεμβράνη.⁴³ Αυτό που αποδείχθηκε ήταν η ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού AMPA υποδοχέων, οι οποίοι δεν βρίσκονται στη σύναψη, αλλά εκατέρωθεν αυτής τόσο στον ενδοκυττάριο όσο και στον εξωκυττάριο χώρο.⁴⁴ Οι εν λόγω υποδοχείς μεταφέρονται κατά την έκφραση της ΜΔΕ και ενσωματώνονται στη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα. Σημαντικό ρόλο στη συγκεκριμένη διαδικασία διαδραματίζουν η CaMKII και η σταργαζίνη.⁴⁵

Στα όψιμα αποτελέσματα της ΜΔΕ περιλαμβάνονται και μορφολογικές αλλαγές, όπως η ανάπτυξη νέων δενδριτικών ακανθών και η μεγέθυνση των ήδη υπάρχουσών ακανθών ή ακόμη και η ανάπτυξη νέων συνάψεων.³⁸ Ένας μηχανισμός με τον οποίο η ΜΔΕ φαίνεται να οδηγεί στην αύξηση του μεγέθους των δενδριτικών ακανθών είναι η αύξηση της

ποσότητας της F-ακτίνης στις άκανθες. Η F-ακτίνη συνιστά τον κυτταροσκελετό στις άκανθες. Η αποφωσφορυλίωση της κοφιλίνης έχει ως αποτέλεσμα την αποσυναρμολόγηση της F-ακτίνης, ελέγχοντας με αυτόν τον τρόπο την ποσότητα της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Κατά την ανάπτυξη της ΜΔΕ επέρχεται ενεργοποίηση της κινάσης ΡΑΚ, η οποία φωσφορυλιώνει την κοφιλίνη καθιστώντας την με αυτόν τον τρόπο ανενεργή, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της F-ακτίνης.⁴⁶ Ένας ακόμη παράγοντας ο οποίος επιδρά στις άκανθες είναι ο Wnt-2, μια γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των Wnt και η οποία κινητοποιεί την αύξηση της διακλάδωσης των δενδριτών. Η γλυκοπρωτεΐνη σχηματίζεται με μεταγραφή που προκαλείται από το μεταγραφικό παράγοντα CREB.⁴⁷

Η ΜΔΕ δεν περιλαμβάνει μόνο μετασυναπτικές, αλλά και προσυναπτικές διεργασίες. Ένας από τους κύριους παλίνδρομους αγγελιοφόρους, από το μετασυναπτικό προς το μετασυναπτικό νευρώνα, είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO)⁴⁸ και πιθανόν μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος. Η σύνθεση του NO καταλύεται από ένζυμα που ονομάζονται συνθετάσες του NO. Τα εν λόγω ένζυμα δέχονται τη ρύθμιση από το σύμπλοκο Ca²⁺/καλμοδουλίνη, αποτελώντας με αυτόν τον τρόπο ένα σύνδεσμο μεταξύ των μετασυναπτικών διεργασιών που προκαλούνται από τη ΜΔΕ και την έκλυση NO. Ως στόχοι του NO στον προσυναπτικό νευρώνα πιθανολογούνται οι ευαίσθητες στο NO γουανυλικές κυκλάσες (NO-GCs 1 και 2), που οδηγούν στην παραγωγή cGMP, κυκλοξυγενάσες και η ADP-ριβουσυλτρανσφεράση. Οι αντιδράσεις αυτές οδηγούν σε αύξηση της έκκρισης γλουταμικού οξέος, όπως επιβεβαιώνεται από πειραματική έγχυση NO στη CA1 περιοχή του ιππόκαμπου σε τρωκτικά.⁴⁹ Με την εφαρμογή δεικτών προσυναπτικής δραστηριότητας φάνηκε ότι μετά από την έκφραση της ΜΔΕ επέρχεται αύξηση στην απελευθέρωση γλουταμικού οξέος από τον προσυναπτικό νευρώνα.⁵⁰

Συνοπτικά, καταλήγουμε στο ότι η ΜΔΕ είναι μια συναπτική διεργασία κατά την οποία επέρχεται μια αύξηση της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή από τον προσυναπτικό νευρώνα και μια αυξημένη απαντητικότητα από το μετασυναπτικό. Πρόκειται, λοιπόν, για ένα είδος επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων που μετέχουν στη σύναψη.

Στην περίπτωση κατά την οποία η είσοδος του Ca²⁺ είναι μικρή, τότε αντί για τις κινάσες κινητοποιούνται οι φωσφατάσες και αρχίζει μια αλυσίδα αντιδράσεων που οδηγεί στο αντίστροφο φαινόμενο, το οποίο είναι η αποδυνάμωση της συναπτικής λειτουργίας (*long term depression, LTD*).

7. ΜΝΗΜΟΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η εμπλοκή του ιππόκαμπου σε μαθησιακές διαδικασίες

κατέστη σαφής μέσα από μια μεγάλη σειρά δεδομένων δια των οποίων καταδεικνύεται η αλλαγή στη μνημονική λειτουργία και στη συμπεριφορά ανθρώπων ή πειραματοζώων μετά από την πρόκληση βλάβης στον ιππόκαμπο. Στον άνθρωπο, η βλάβη στον ιππόκαμπο προκαλεί την επονομαζόμενη πρόδρομη αμνησία (*anterograde amnesia*), η οποία συνίσταται στην αδυναμία πρόσληψης νέων πληροφοριών και εντοπίζεται στην επονομαζόμενη επεισοδιακή μνήμη, δηλαδή στην καταγραφή πληροφοριών που αφορούν σε ατομικά γεγονότα και εμπειρίες και είναι προσβάσιμες από το συνειδητό έλεγχο. Μελέτες με απεικονιστικές μεθόδους κατέστησαν εμφανή την εμπλοκή του ιππόκαμπου στη μνημονική λειτουργία.^{51,52}

Οι Martin et al⁵³ εφάρμοσαν επίσης PET για τη μελέτη της ενεργοποίησης του ιππόκαμπου μετά από προβολή αντικειμένων, λέξεων, καθώς και λέξεων χωρίς σημασία. Φάνηκε ότι η προβολή αντικειμένων προκάλεσε την ενεργοποίηση περισσότερο του δεξιού ιππόκαμπου, ενώ η προβολή λέξεων του αριστερού. Τέλος, η μελέτη έδειξε ότι η ενεργοποίηση του αριστερού ιππόκαμπου με την προβολή λέξεων ήταν μεγαλύτερη στην περίπτωση κατά την οποία οι λέξεις είχαν νόημα, παρά όταν ήταν χωρίς νόημα.

Προτάθηκε μια σειρά υπολογιστικών μοντέλων για τη σκιαγράφηση του μηχανισμού με τον οποίο ο ιππόκαμπος καταχωρεί και επεξεργάζεται τις πληροφορίες του εξωτερικού περιβάλλοντος.

Ένα θεμελιώδες μοντέλο για τη λειτουργία του ιππόκαμπου στην καταχώρηση πληροφοριών προτάθηκε από τον David Marr το 1971.⁵⁴ Μετέπειτα, πολλά άλλα μοντέλα έκαναν την εμφάνισή τους, τροποποιώντας εκείνο του Marr, αλλά το συγκεκριμένο μοντέλο συνεχίζει να αποτελεί θεμελιώδη πρόταση στο όλο ζήτημα. Στο μοντέλο του Marr, κάθε επεισόδιο που πιθανόν να απομνημονευτεί απαρτίζεται από επί μέρους στοιχεία. Για παράδειγμα, κατά το επεισόδιο παρακολούθησης μιας θεατρικής παράστασης τα επί μέρους στοιχεία θα είναι ο τόπος στον οποίο έλαβε χώρα, ο χρόνος, η πλοκή, άλλα άτομα τα οποία συνόδευαν τον άνθρωπο που την παρακολούθησε κ.ά.

Η θεμελιώδης ιδιότητα της επεισοδιακής μνήμης συνίσταται στην αποθήκευση και την ανάκληση του επεισοδίου, με τη δημιουργία συνδέσεων μεταξύ των επί μέρους στοιχείων που το συγκροτούν. Το κάθε στοιχείο του όλου επεισοδίου ενεργοποιεί έναν αριθμό κυττάρων του φλοιού του εγκεφάλου. Από τη στιγμή που η σύνδεση των στοιχείων θα επιτευχθεί, τότε είναι αρκετή η ενεργοποίηση ενός από αυτά για να ενεργοποιηθούν και τα υπόλοιπα. Στο παράδειγμα της παράστασης αρκεί να ενεργοποιηθεί το στοιχείο που αποθηκεύει το όνομα της παράστασης για να ενεργοποιηθούν και τα υπόλοιπα, δηλαδή ο τόπος όπου έλαβε χώρα η παρακολούθηση, ο χρόνος, η πλοκή κ.λπ.

Με βάση το μοντέλο του Marr, ο ιππόκαμπος αποτελεί μια περιοχή στην οποία θα πραγματοποιείται η ταχεία εγγραφή των συμβάντων και κατόπιν θα λαμβάνει χώρα η σταδιακή μεταφορά στο νεοφλοιό, όπου θα επιτελείται η αναγνώριση και η ταξινόμηση των πληροφοριών.

Έχει προταθεί ότι ο ιππόκαμπος αποτελεί ένα είδος γνωστικού χάρτη, όπου φλοιικές περιοχές εκπροσωπούνται μέσω διαφόρων κυκλωμάτων.^{55,56} Έτσι, μπορεί να λειτουργεί ως ένας χώρος πρωταρχικής αποθήκευσης πληροφοριών που καταφθάνουν σε φλοιικές περιοχές.

Οι πληροφορίες που αρχικά καταφθάνουν/σηματίζονται στο φλοιό μεταβιβάζονται στον ιππόκαμπο, όπου με την επανάληψη λαμβάνει χώρα η σύνδεση μεταξύ των αναγκαίων νευρωνικών ομάδων. Η νευροφυσιολογική σύνδεση επιτυγχάνεται μέσω της ΜΔΕ, με αποτέλεσμα την ολοένα και πιο ευχερή κινητοποίηση των νευρώνων που εμπλέκονται στο κύκλωμα. Ο ιππόκαμπος προβάλλει εκ νέου στο φλοιό, καθιστώντας τις συνδεδεμένες πληροφορίες προσιτές από άλλες φλοιικές περιοχές που εμπλέκονται σε λειτουργίες, όπως η κριτική σκέψη και η αφηρημένη γνώση (εικ. 6).

Το κύκλωμα του Marr έχει το χαρακτήρα του αυτο-συσχετιζόμενου μοντέλου, διά του οποίου διενεργείται η αποθήκευση και η ανάκληση ενός επεισοδίου. Ένα τέτοιο κύκλωμα έχει κάποια βασικά χαρακτηριστικά: (α) Έναν υψηλό βαθμό εσωτερικής παλινδρόμησης μεταξύ των κύριων



Εικόνα 6. Το κάθε επεισόδιο αποτελείται από επί μέρους στοιχεία, τα οποία προκαλούν την ενεργοποίηση νευρωνικών ομάδων του φλοιού. Στην εικόνα, τα ενεργοποιημένα κύτταρα εμφανίζονται με μαύρο χρώμα, σε αντίθεση με άλλα κύτταρα που δεν ενεργοποιούνται από το συγκεκριμένο επεισόδιο και απεικονίζονται μόνο με το περίγραμμα. Τα ενεργοποιημένα στοιχεία εκπροσωπούνται-προβάλλονται στον ιππόκαμπο. Εκεί, μέσω της μακράς διάρκειας ενδυνάμωσης (ΜΔΕ) επιτελείται η σύνδεση των επί μέρους στοιχείων, ώστε η ενεργοποίηση του ενός να ενεργοποιεί και τα υπόλοιπα. Στη συνέχεια, η εκ νέου προβολή προς το φλοιό καθιστά τις συνδεδεμένες πληροφορίες διαθέσιμες για κριτική ανάλυση και διαμόρφωση αφηρημένης γνώσης.

κυττάρων, (β) διάσπαρτες συνάψεις από προσαγωγές ίνες και (γ) πλαστικότητα στις συνάψεις των συνεργαζομένων κυττάρων.⁵⁷ Η κυτταροαρχιτεκτονική της CA3 περιοχής του ιππόκαμπου καλύπτει τα αναφερόμενα χαρακτηριστικά.

8. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ STRESS ΣΤΟΝ ΙΠΠΟΚΑΜΠΟ

Με τον όρο stress αναφερόμαστε σε μια μη ειδική κατάσταση κατά την οποία προκύπτει απειλή της ομοιόστασης και που ακολουθείται, ως αντίδραση, από διάφορες φυσιολογικές και συμπεριφορικές αντιδράσεις.⁵⁸

Οι στρεσογόνοι παράγοντες μπορεί να είναι φυσικοί εξωτερικοί ή ενδογενούς προέλευσης από την ψυχική σφαίρα του ατόμου, άμεσα αντιληπτοί ή δυνητικοί.

Η αντίδραση στο stress περιλαμβάνει μια άμεση ταχεία συμπαθητικογενή αντίδραση, με τελικό αποτέλεσμα την έκκριση κατεχολαμινών από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων στην κυκλοφορία, και μια βραδύτερης έναρξης κινητοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (*hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA*).

Κατά την οξεία αντίδραση στο stress, η έκκριση αδρεναλίνης οδηγεί σε κατάσταση μάχης ή φυγής (*fight or flight*), προάγει την κατανομή της ενέργειας υπέρ των σκελετικών μυών και της καρδιάς, μειώνοντας την παροχή ενέργειας προσωρινά προς άλλες περιοχές, όπως το πεπτικό και το γεννητικό σύστημα, έτσι ώστε να οδηγηθεί ο οργανισμός σε μια κατάσταση που εξυπηρετεί την άμεση δράση προς επιβίωση.

Η αντίδραση στο stress, ενώ είναι απαραίτητη για τη διατήρηση μιας υγιούς σταθερότητας, μπορεί, αν παραταθεί, να προκαλέσει η ίδια βλάβες, με τον ιππόκαμπο να αποτελεί μια χαρακτηριστική περιοχή που πλήττεται.

Ο HPA είναι από τα συστήματα που εμπλέκονται πρωτίστως στην απόκριση στο stress.⁵⁹

Η κινητοποίηση του HPA συντελείται με την τελική κατάληξη όλων των ερεθισμάτων που συσχετίζονται με το στρεσογόνο παράγοντα στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Έτσι, ερεθίσματα που συσχετίζονται με το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το σύστημα των ενδοκρινών αδένων, αλλά και γνωστικές λειτουργίες, καθώς και συναισθήματα διεγείρουν τη συγκεκριμένη περιοχή. Μετά από τη διέγερση, εκλύεται η ορμόνη έκλυσης κορτικοτροπίνης (*corticotropin-releasing hormone, CRH*), η οποία με τη σειρά της διέρχεται στην πυλαία κυκλοφορία και δρα στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Εκεί προκαλεί την έκλυση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης, η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία με προορισμό το φλοιό των επινεφριδίων, όπου προκαλεί την έκκριση γλυκοκορτικοειδών.

Η CRH εκκρίνεται επίσης από τα καλαθοειδή και τα δίκην πολυελαίου κύτταρα του ιππόκαμπου.⁶⁰ Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων για τη CRH: οι CRHR1, οι οποίοι στον ιππόκαμπο αφθονούν κυρίως στα πυραμιδικά κύτταρα, και οι CRHR2, που έχουν περιορισμένη έκφραση στους πυραμιδικούς νευρώνες.⁶¹

Όταν η συγκέντρωση των γλυκοκορτικοειδών αυξάνεται, τότε ασκείται παλίνδρομη ανασταλτική δράση στον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης CRH. Ο ιππόκαμπος θεωρείται ότι μετέχει στο κύκλωμα αναστολής της δραστηριότητας της CRH μέσω προβολών του στον υποθάλαμο.

Τα γλυκοκορτικοειδή εισέρχονται εύκολα στον εγκέφαλο λόγω των λιποφιλικών τους ιδιοτήτων. Μια παροδική αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης φαίνεται να μην ασκεί βλαπτική δράση. Ο συνδυασμός της δράσης των κατεχολαμινών και των γλυκοκορτικοειδών επιδρά στον εγκέφαλο, με τρόπο ώστε να αυξάνεται η επαγρύπνηση και να ενισχύεται προσωρινά η μνημονική λειτουργία, ώστε οι πληροφορίες που αφορούν στην επικινδυνότητα να αποθηκευτούν αποτελεσματικά και να διατηρηθούν, με σκοπό τη μελλοντική αποφυγή ή αντιμετώπισή τους. Ωστόσο, με την παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης αυτή μπορεί να καταστεί νευροτοξική, οδηγώντας σε μια ευαλωτότητα των νευρώνων ακόμη και σε κυτταρικό θάνατο.⁶²

Από την άλλη πλευρά, μια δραματική μείωση των επιπέδων κορτιζόλης ή και πλήρης απομάκρυνσή της από τον οργανισμό οδηγεί σε καταστροφική βλάβη της οδοντωτής έλικας, γεγονός που σημαίνει ότι στην πραγματικότητα θα πρέπει να υπάρχει μια ισορροπημένη δράση γλυκοκορτικοειδών για την ακεραιότητα των δομών που απαρτίζουν όλο τον ιπποκάμπειο σχηματισμό.⁶³

8.1. Υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών

Ο ιππόκαμπος αποτελεί μια περιοχή στην οποία οι υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών βρίσκονται σε μεγάλη αφθονία.

Έχουν εντοπιστεί δύο τύποι υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών. Ο τύπος I ή, άλλως, υποδοχείς αλατοκορτικοειδών (MR) παρουσιάζει υψηλή συγγένεια (σχεδόν δεκαπλάσια) με τα ενδογενή γλυκοκορτικοειδή που εκκρίνονται από τον οργανισμό, όπως η κορτιζόλη, και βρίσκονται σε αφθονία στον ιππόκαμπο.⁶⁴

Ο τύπος II υποδοχέων ή, άλλως, υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών (GC) εμφανίζει χαμηλή συγγένεια στα ενδογενή γλυκοκορτικοειδή (περίπου 10 φορές μικρότερη) και υψηλή συγγένεια για τα συνθετικά γλυκοκορτικοειδή, όπως η δεξαμεθαζόνη.⁶⁵

Επίσης, στον εγκέφαλο, οι υποδοχείς τύπου I έχουν μια περιορισμένη κατανομή εντοπιζόμενοι κυρίως σε περιοχές του λιμβικού συστήματος στο διάφραγμα και σε μεγάλη αφθονία στον ιππόκαμπο.

Οι υποδοχείς τύπου II έχουν ευρεία κατανομή και εντοπίζονται τόσο στους νευρώνες όσο και στα νευρογλοιακά κύτταρα. Πάλι όμως υπερτερεί η αφθονία τους σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος (ιδίως η CA1 περιοχή), η οδοντωτή έλικα και ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου.

Όταν η κορτιζόλη βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, ενεργοποιούνται οι τύποι I υποδοχείς. Όταν επέλθει κορεσμός αυτών, ενεργοποιούνται οι υποδοχείς τύπου II. Η ενεργοποίηση των τελευταίων εμπλέκεται στην κινητοποίηση ανασταλτικών κυκλωμάτων, μέσω των οποίων επέρχεται μείωση της έκκρισης γλυκοκορτικοειδών.

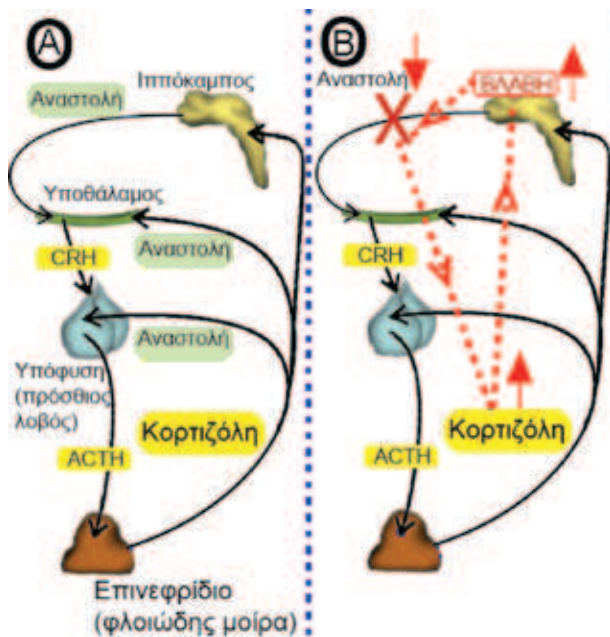
8.2. Η υπόθεση καταρράκτης των γλυκοκορτικοειδών

Η αρχική διατύπωση της υπόθεσης έγινε το 1986 από τον Sapolsky.⁶⁶ Στην περίπτωση που τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών καθίστανται πολύ υψηλά και ο χρόνος παραμονής τους σε τέτοια επίπεδα παρατείνεται, τότε αρχικά επέρχεται μια μειορρύθμιση των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην αποκρίνεται επαρκώς ο ιππόκαμπος στην ανασταλτική του λειτουργία προς τον υποθάλαμο. Αν παραταθεί ακόμη περισσότερο η δράση των γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο, τότε προκαλούνται κυτταρικές βλάβες. Η ολοένα και μικρότερη συμμετοχή του ιππόκαμπου στην αναστολή έκκρισης CRH και κατ' επέκταση στην έκκριση γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση των επιπέδων γλυκοκορτικοειδών και επίταση της καταστροφικής δράσης τους στον ιππόκαμπο. Το εν λόγω φαινόμενο του αυτοτροφοδοτούμενου καταστροφικού κύκλου ονομάστηκε αντίδραση καταρράκτης των γλυκοκορτικοειδών (εικ. 7).

Το χρόνιο stress φάνηκε να προκαλεί τη μεγαλύτερη ευαλωτότητα στον ιππόκαμπο. Σε τρωκτικά που τέθηκαν σε δοκιμασία χρόνιου stress, εφαρμόστηκε την τελευταία ημέρα του πειράματος οξύ stress. Ακολούθως, χορηγήθηκε ιβοτενικό οξύ προκειμένου να αξιολογηθεί η νευροτοξικότητα. Φάνηκε ότι το οξύ stress δεν είναι παράγοντας ικανός να προκαλέσει τις εκτεταμένες βλάβες στον ιππόκαμπο που μπορούν να προκληθούν από το χρόνιο stress.⁶⁷

9. ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟΝ ΙΠΠΟΚΑΜΠΟ

Η πρόκληση βλάβης στους νευρώνες του ιππόκαμπου από τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να οφείλεται στην εμπλοκή των τελευταίων στον ενεργειακό μεταβολισμό. Οι νευρώνες καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ενέργειας, έχουν μικρά



Εικόνα 7. Στο (Α) απεικονίζεται η εμπλοκή του ιππόκαμπου στον ανασταλτικό μηχανισμό έκκρισης CRH (corticotropin-releasing hormone), με απ' ευθείας δράση στον υποθάλαμο, σε συνεργασία με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA). Στο (Β) φαίνεται η έκπτωση της ανασταλτικής δράσης του κυκλώματος, λόγω βλάβης του ιππόκαμπου. Η μείωση της αναστολής έκκρισης κορτιζόλης από μέρους του ιππόκαμπου δημιουργεί έναν κύκλο που ολοένα αυτοενισχύεται, παρά την ύπαρξη των υπόλοιπων ανασταλτικών μηχανισμών. Η αυξημένη κορτιζόλη επιδεινώνει τη βλάβη στον ιππόκαμπο, με αποτέλεσμα τη μείωση της καταστολής, που θα οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση της κορτιζόλης κ.ο.κ.

ενεργειακά αποθέματα και οι ενεργειακές τους πηγές είναι λίγες.⁶⁸ Τα γλυκοκορτικοειδή παρεμποδίζουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους νευρώνες, ιδιαίτερα δε στον ιππόκαμπο.⁶⁹ Σε γενικές γραμμές, κάθε βλαπτικός παράγοντας διαταράσσει την παραγωγή ενέργειας ή αυξάνει παθολογικά την κατανάλωση ενέργειας. Έτσι, φαίνεται ότι τα γλυκοκορτικοειδή μεγεθύνουν το βλαπτικό έργο των διαφόρων επιθετικών παραγόντων στους νευρώνες. Σε πειραματικές συνθήκες, η προοδευτική έκθεση των κυττάρων του ιππόκαμπου σε όλο και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών οδήγησε σε κυτταρικό θάνατο και ασφαλώς στη μείωση του συνολικού αριθμού των κυττάρων.⁷⁰

9.1. Όγκος του ιππόκαμπου

Σε γενικό πλαίσιο, η μείωση του όγκου του ιππόκαμπου μπορεί να οφείλεται σε: (α) θάνατο νευρώνων ή νευρογλοιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την ελάττωση του συνολικού αριθμού τους, (β) μειωμένη νευρογένεση ή γλιογένεση από την οδοντωτή έλικα, (γ) μείωση του βαθμού διακλάδωσης του δενδριτικού δικτύου, (δ) ελάττωση του όγκου των κυττάρων και (ε) μείωση του όγκου της εξωκυττάριας ουσίας.

Μελέτες με εφαρμογή MRI έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών οδηγούν σε μείωση του όγκου του ιππόκαμπου και επακόλουθη γνωστική διαταραχή.^{71,72} Ωστόσο, ο όγκος του ιππόκαμπου δεν φαίνεται να είναι απόλυτος δείκτης έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας και θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη και άλλοι παράγοντες.

Σε μια μετα-ανάλυση⁷³ βρέθηκε ότι ο συσχετισμός μεταξύ όγκου του ιππόκαμπου και μνημονικής λειτουργίας είναι αρνητικός σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες, που σημαίνει ότι ο μικρότερος όγκος του ιππόκαμπου συσχετίζεται με καλύτερες επιδόσεις. Το αντίθετο επισημάνθηκε σε μεγαλύτερες ηλικίες, όπου η μείωση του όγκου συνοδεύταν από διαταραχή της μνήμης. Η μείωση του όγκου του ιππόκαμπου στις νεότερες ηλικίες αποδίδεται περισσότερο σε ένα φυσιολογικό για την ηλικία περιορισμό του δενδριτικού δικτύου, ενώ στις μεγαλύτερες ηλικίες το αίτιο είναι κυρίως η ατροφία.

9.2. Συρρίκνωση των δενδριτών

Η συρρίκνωση των δενδριτών αποτελεί μια από τις πλέον παρατηρημένες επιδράσεις του χρόνιου stress στους νευρώνες του ιππόκαμπου. Αυτό είναι κάτι που συμβαίνει κυρίως στη CA3 περιοχή, αλλά και σε άλλες περιοχές.⁷⁴

Η συρρίκνωση των δενδριτών φαίνεται να είναι αναστρέψιμη. Η μείωση της περιπλοκότητας του δενδριτικού δικτύου έχει αρχικά έναν αντισταθμιστικό ή αμυντικό χαρακτήρα. Πράγματι, ο ιππόκαμπος καθίσταται λιγότερο εκτεθειμένος τόσο στα γλυκοκορτικοειδή όσο και στο γλουταμικό οξύ, το οποίο σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να καταστεί νευροτοξικό.⁷⁵

Η ατροφία μπορεί να ανασταλεί με τη χορήγηση κυανοκετόνης, η οποία αναστέλλει τη σύνθεση των στεροειδών, καταδεικνύοντας ότι τα κορτικοστεροειδή αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα για την πρόκληση της ατροφίας.⁷⁶

Η πρόκληση της δενδριτικής ατροφίας περιορίστηκε με τη χορήγηση φαινυτοΐνης, που έχει αντιεπιληπτική δράση, ενισχύοντας την άποψη ότι η δράση των διεγερτικών αμινοξέων εμπλέκεται στην όλη διαδικασία της πρόκλησης ατροφίας. Η διαπίστωση συμπίπτει με το γεγονός ότι κατά το stress αυξάνεται η γλουταμινεργική δραστηριότητα στον εγκέφαλο.⁷⁷

Στη συρρίκνωση των δενδριτών συμμετέχει και η CRH.⁷⁸ Φαίνεται, μάλιστα, να δρα κατά παρόμοιο τρόπο με τα γλυκοκορτικοειδή, καθ' ότι όταν εκκρίνεται για βραχύ χρονικό διάστημα επιτείνει τη λειτουργία του ιππόκαμπου, ενώ με την παράταση της δράσης της επέρχεται έκπτωση της λειτουργικότητας και πρόκληση βλαβών. Για τη δράση της CRH στους νευρώνες του ιππόκαμπου εμπλέκονται

κυρίως οι CRHR1 και η χορήγηση ενός ανταγωνιστή τους εμποδίζει την ανάπτυξη βλαβών από την παρατεταμένη έκκριση της CRH.⁷⁹

Όσο πιο πλούσιο και περίπλοκο είναι το δίκτυο των δενδριτών στους νευρώνες, τόσο πλουσιότερη είναι και η συναπτική δραστηριότητα και κατ' επέκταση το επίπεδο λειτουργικότητας των διαφόρων κυκλωμάτων και τόσο πιο αποδοτικές φαίνεται να είναι οι γνωστικές λειτουργίες. Πειραματόζωα που ανατράφηκαν σε περιβάλλον με πλούτο ερεθισμάτων είχαν μεγαλύτερο βαθμό διακλάδωσης στους δενδρίτες του ιππόκαμπου και καλύτερη απόδοση σε δοκιμασίες που αφορούν στη μαθησιακή λειτουργία.⁸⁰ Ειδικότερα, η συρρίκνωση του δενδριτικού δικτύου στη CA3 περιοχή συσχετίζεται με έκπτωση της χωροαντιληπτικής ικανότητας (spatial ability).⁸¹

Αντίθετα, η χειμερία νάρκη, που αποτελεί έναν κατά φύση τρόπο καταστολής του εγκεφάλου, προκαλεί μείωση του βαθμού διακλάδωσης των δενδριτών έως και κατά 50%.⁸²

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η συρρίκνωση της διακλάδωσης των δενδριτών στους νευρώνες του ιππόκαμπου πλήττει τη μαθησιακή λειτουργία.⁸¹

9.3. Η επίδραση του stress στη μακράς διάρκειας ενδυνάμωση

Σε καταστάσεις stress η ΜΔΕ επηρεάζεται και επομένως επηρεάζεται η όλη διαδικασία μνήμης και μάθησης. Έτσι, έχει αναφερθεί ότι ήπια αύξηση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών ενισχύει τη λειτουργία της ΜΔΕ, ενώ η μεγάλη αύξηση προκαλεί καταστολή.⁸³ Ο μηχανισμός φαίνεται να αφορά στους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών. Οι υψηλής συγγένειας MRs που ευαισθητοποιούνται με μικρές αυξήσεις των γλυκοκορτικοειδών ενισχύουν τη ΜΔΕ, ενώ όταν θα πραγματοποιηθεί η σύνδεση με τους χαμηλής συγγένειας GRs, που απαιτούν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών, τότε προκαλείται το αντίθετο αποτέλεσμα. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται πειραματικά, όταν προκλήθηκε εκλεκτική ενεργοποίηση των MRs και κατόπιν των GRs.⁸⁴ Από την άλλη πλευρά, τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών έχουν το ίδιο κατασταλτικό αποτέλεσμα στην πρόκληση της ΜΔΕ.⁸⁵ Έτσι, η ΜΔΕ φαίνεται να βλάπτεται τόσο σε υψηλές συγκεντρώσεις των γλυκοκορτικοειδών, όσο και σε περιπτώσεις εκτομής των επινεφριδίων, που οδηγούν σε έλλειψη.⁸⁶ Ουσιαστικά, λοιπόν, τα γλυκοκορτικοειδή διαδραματίζουν ένα μάλλον ρυθμιστικό ρόλο στην πρόκληση και την έκφραση της ΜΔΕ ασκώντας μια τονική δράση όταν βρίσκονται σε κάποια επίπεδα. Κατά το οξύ stress, τα ερεθίσματα καταφθάνουν στην αμυγδαλή, όπου από τον κεντρικό πυρήνα εκκινούν

τα ερεθίσματα προς άλλες περιοχές του εγκεφάλου για την πρόκληση της φοβικής αντίδρασης. Ο ιππόκαμπος, καθ' ότι λαμβάνει προσαγωγές ώσεις από την αμυγδαλή, κατά την αρχική φάση του stress δέχεται μια επίδραση, η οποία αρχικά ενισχύει τη συναπτική πλαστικότητα.⁸⁷ Η παράταση της δράσης του στρεσογόνου παράγοντα φαίνεται να έχει βλαπτική επίδραση στη νευρωνική πλαστικότητα του ιππόκαμπου.⁸⁸ Μάλιστα, έχει επισημανθεί το γεγονός του αντίθετου αποτελέσματος που προκαλεί το stress στην αμυγδαλή και στον ιππόκαμπο. Χρόνιο stress, ικανό να προκαλέσει συρρίκνωση των δενδριτών και ατροφία στον ιππόκαμπο, επιφέρει αύξηση του βαθμού διακλάδωσης των δενδριτών στην αμυγδαλή.⁸⁹ Η λειτουργία της ΜΔΕ φάνηκε να βλάπτεται στους επίμυες μετά από έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες (ηλεκτρική εκκένωση στην ουρά για 30 min, με συχνότητα μία ανά λεπτό). Η δυσλειτουργία ήταν ανιχνεύσιμη 24 ώρες μετά από την πρόκληση του stress, αλλά διαπιστώθηκε ότι είναι αναστρέψιμη 48 ώρες μετά την άρση του στρεσογόνου παράγοντα.⁹⁰

Ένας μηχανισμός με τον οποίο τα γλυκοκορτικοειδή φαίνεται να βλάπτουν το μηχανισμό της ΜΔΕ είναι η παρατεταμένη περίοδος υπερπόλωσης που προκαλούν στους νευρώνες, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της εκπόλωσης. Η συγκεκριμένη δράση επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης του ενδοκυττάρου Ca^{2+} που προκαλεί την ενεργοποίηση των εξαρτημένων από το Ca^{2+} διαύλων K^{+} .⁹¹ Έχει δειχθεί ότι όταν ο μετασυναπτικός νευρώνας βρίσκεται σε υπερπόλωση, η ΜΔΕ δεν μπορεί να αρχίσει, ακόμη και αν η προσυναπτική διέγερση είναι επαρκής.⁹² Επί πλέον, τα γλυκοκορτικοειδή προάγουν την έκφραση γονιδίων για το σχηματισμό πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαμόρφωση των διαύλων ασβεστίου.⁹³ Η διέγερση του μετασυναπτικού νευρώνα είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη της νευρωνικής πλαστικότητας και επομένως η παρεμπόδιση της πλήττει την πλαστικότητα και κατ' επέκταση τις μαθησιακές διαδικασίες.

9.4. Μείωση της νευρογένεσης

Το χρόνιο ψυχικό stress παρεμποδίζει τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο, όπως προκύπτει από σχετικές μελέτες.⁹⁴ Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η μείωση του εγκεφαλογενούς νευροτρόφου παράγοντα (BDNF), ο οποίος εμπλέκεται καθοριστικά στη νευρογένεση. Επί πλέον, η χορήγηση BDNF φάνηκε να περιορίζει βλάβες προκαλούμενες από stress.⁹⁵ Η παρεμπόδιση της ΜΔΕ εμπλέκεται στην παρακώλυση της νευρογένεσης, επειδή, όπως αναφέρθηκε, η ΜΔΕ οδηγεί στην παραγωγή BDNF, ο οποίος προάγει τη διαφοροποίηση και την ανάπτυξη του δενδριτικού δικτύου και κατ' επέκταση την όλη συναπτική επιφάνεια του νευρώνα.

Η νευρογένεση βλάπτεται από το stress και μέσω της μείωσης των επιπέδων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), ο οποίος έχει ρόλο στη νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα.⁹⁶

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ιππόκαμπος είναι μια περιοχή η οποία αποτελεί σύγκλιση περιβάλλοντος και οργανικού υποστρώματος για πολλές διεργασίες. Η κύρια αποστολή του είναι η λειτουργία της επεισοδιακής-αυτοβιογραφικής μνήμης. Το γεγονός αυτό καθιστά τον ιππόκαμπο περισσότερο αλληλεπιδραστικό με το περιβάλλον σε σχέση με τα αισθητήρια όργανα, τα οποία έχουν μια συνεχή καταγραφή του περιβάλλοντος, αλλά χωρίς τη δυνατότητα επεξεργασίας και αποθήκευσης. Ο ιππόκαμπος, μέσω της στενής αλληλεπίδρασής του με την αμυγδαλή, εμπλέκεται και στη λειτουργία του συναισθήματος.

Φαίνεται να υπάρχει ένα κρίσιμο χρονικό διάστημα κατά το οποίο η αυξημένη συγκέντρωση Ca^{2+} θα προκαλέσει τη ΜΔΕ. Όταν τα Ca^{2+} παραμείνουν για μικρό χρονικό διάστημα ή σε μικρή συγκέντρωση στον ενδοκυττάριο χώρο, τότε δεν προκαλείται ΜΔΕ. Από την άλλη πλευρά, τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν την υπερπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα μέσω της αύξησης των Ca^{2+} . Αυτό, στο χρόνιο stress, διαρκεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το αναγκαίο για την έναρξη της ΜΔΕ, με αποτέλεσμα την αδυναμία πλέον της εκπόλωσης του μετασυναπτικού νευρώνα. Ο όλος μηχανισμός έχει λεπτές ισορροπίες όσον αφορά στις χρονικές παραμέτρους που οδηγούν στη μία ή στην άλλη κατάσταση.

Το γεγονός ότι η ΜΔΕ αποτελεί τη βάση της μνημονικής λειτουργίας υποστηρίζεται και από κάποιους ισχυρισμούς, όπως:

- Είναι εξαιρετικά απίθανο ένας μεμονωμένος νευρώνας να είναι σε θέση να αποθηκεύσει πληροφορίες που αφορούν σε επεισοδιακά συμβάντα. Το πιθανότερο και λογικότερο για μια τέτοια διαδικασία είναι να μετέχουν

αρκετοί νευρώνες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, στοιχείο που οδηγεί στη σύναψη, καθ' όσον αυτή είναι το μέσο για την επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων και τη δημιουργία νευρωνικών κυκλωμάτων

- Η ΜΔΕ δεν εμφανίζεται μόνο στον ιππόκαμπο, αλλά και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο φλοιός,⁹⁷ αλλά και η μνημονική διαδικασία εμπλέκει περιοχές όπως ο ιππόκαμπος και ο φλοιός. Μάλιστα, είναι πιθανό η ΜΔΕ στο φλοιό να είναι ισχυρότερη και μακροβιότερη σε σχέση με εκείνη του ιππόκαμπου⁹⁸
- Η ΜΔΕ χάνει την αποδοτικότητά της με την έλευση του γήρατος,⁹⁹ γεγονός που συμβαδίζει και με την κλινική διαπίστωση για την ταυτόχρονη έκπτωση της μνημονικής ικανότητας.

Ο ιππόκαμπος είναι το μόνο τμήμα του λιμβικού συστήματος που εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών. Λαμβάνοντας υπ' όψη τη μεγάλη επίδραση του stress στον ιππόκαμπο, είναι αναμενόμενη η διαταραχή της νευρωνικής πλαστικότητας με εκδηλώσεις από τις γνωστικές λειτουργίες και το συναίσθημα.

Η διαταραχή της νευρωνικής πλαστικότητας λόγω του stress οδηγεί στη μείωση της νευρογένεσης, καθ' όσον ελαττώνεται η παραγωγή του BDNF, αλλά και της Wnt-2. Αυτό είναι κάτι που μπορεί να αποτελέσει δομικό στοιχείο για τη διαλεύκανση της παθοφυσιολογικής ακολουθίας μέσω της οποίας προκαλείται μείωση του όγκου του ιππόκαμπου σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις που πλήττουν τη νευρωνική πλαστικότητα.

Η αλληλεπίδραση αμυγδαλής και ιππόκαμπου κατά το οξύ stress ενισχύει τη λειτουργία του ιππόκαμπου. Το σχετικό γεγονός φαίνεται να εξυπηρετεί την ανάγκη για ισχυρή αποτύπωση των πληροφοριών που συσχετίζονται με τον κίνδυνο. Ωστόσο, η παρατεταμένη δράση του stress επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του ιππόκαμπου. Επίσης, θα πρέπει να μελετηθεί καλύτερα η πολύ έντονη λειτουργία της αμυγδαλής και η προσωρινή καταστολή της λειτουργίας του ιππόκαμπου.

ABSTRACT

The hippocampus, neuronal plasticity and stress exposure

J. ANASTASIADES, G. GARYFALLOS

Second Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Psychiatric Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(3):280–294

The hippocampus is a special area of convergence between the organic substrate and environmental effects for many physiological functions (e.g., memory, emotion), and also for pathological processes occurring in psychiatric diseases. Current research focuses on neuronal plasticity, the mechanism through which recent memory records are stored

and new behavioral patterns are developed. This is a review of the role of neuronal plasticity in the hippocampus, as this is the area in which neuronal plasticity has been studied extensively. Long term potentiation (LTP) constitutes a mechanism by which synaptic functionality is implemented, making the transmission of information more efficient, and thus the neuronal circuits involved in learning and behavioral procedures are facilitated. "Stress" is a non-specific term referring to situations affecting homeostasis. Glucocorticoid receptors are abundant in the hippocampus, resulting in a vulnerability of this area to stress. Stress exposure induces a decrease in hippocampal volume and a reduction in its functionality, with loss and shrinkage of neurons detected microscopically. Disturbance in LTP constitutes the subtle mechanism of the functional consequences of stress exposure in the hippocampus. The disturbance in LTP results not only in a decrease in functionality, but also in a decrease in volume secondary to reduced production of neurotrophic factors and inhibition of neurogenesis. The mechanism of LTP between neurons is not yet fully understood, but its disclosure will provide new understanding of the pathophysiology of many diseases and the potential for novel therapeutic strategy.

Key words: Hippocampus, Long term potentiation (LTP), Neuronal plasticity, Stress

Βιβλιογραφία

- LEWIS FT. The significance of the term *Hippocampus*. *J Comp Neurol* 1923, 35:213–230
- SWANSON LW. Camillo Golgi on the structure of the hippocampus. *J Hist Neurosci* 1999, 8:164–169
- AMARAL DG, WITTER MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience* 1989, 31:571–591
- FREUND TF, BUZSÁKI G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 1996, 6:347–470
- ANDERSEN P, MORRIS R, AMARAL D, BLISS T, O'KEEFE J. *The Hippocampus Book (Oxford Neuroscience Series)*. Oxford University Press, New York, 2007:42
- SWANSON LW. The anatomical organization of septo-hippocampal projections. In: *Functions of the septo-hippocampal system*. Ciba Foundation Symposium no 58. Elsevier Press, Amsterdam, 1978:25–48
- INSAUSTI R, AMARAL DG, COWAN WM. The entorhinal cortex of the monkey. II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987, 264:356–395
- STEWART O. Topographic organization of the projections from the entorhinal area to the hippocampal formation of the rat. *J Comp Neurol* 1976, 167:285–314
- AGGLETON JP. A description of the amygdalo-hippocampal interconnections in the macaque monkey. *Exp Brain Res* 1986, 64:515–526
- SAUNDERS RC, ROSENL DL, VAN HOESEN GW. Comparison of the efferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey: II. Reciprocal and non-reciprocal connections. *J Comp Neurol* 1988, 271:185–207
- MOSKO S, LYNCH G, COTMAN CW. The distribution of septal projections to the hippocampus of the rat. *J Comp Neurol* 1973, 152:163–174
- MESULAM MM, MUFSON EJ, WAINER BH, LEVEY AI. Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch 1-Ch 6). *Neuroscience* 1983, 10:1185–1201
- SWANSON LW, HARTMAN BK. The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-beta-hydroxylase as a marker. *J Comp Neurol* 1975, 163:467–505
- SEGAL M. Physiological and pharmacological evidence for a serotonergic projection to the hippocampus. *Brain Res* 1975, 94:115–131
- SWANSON LW. The hippocampus – new anatomical insights. *Trends Neurosci* 1979, 2:9–12
- VAN HOESEN GW, PANDYA DN, BUTTERS N. Cortical afferents to the entorhinal cortex of the Rhesus monkey. *Science* 1972, 175:1471–1473
- ALTMAN J, DAS GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965, 124:319–335
- CAMERON HA, MCKAY RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2001, 435:406–417
- ASHTON RS, CONWAY A, PANGARKAR C, BERGEN J, LIM KI, SHAH P ET AL. Astrocytes regulate adult hippocampal neurogenesis through ephrin-B signaling. *Nat Neurosci* 2012, 15:1399–1406
- ZHAO C, DENG W, GAGE FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008, 132:645–660
- MALENKA RC. Synaptic plasticity. In: *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002:147–157
- BLISS TV, LOMOT. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973, 232:331–356
- HEBB DO. *The organization of behavior*. Wiley, New York, 1949
- PAOLETTI P, NEYTON J. NMDA receptor subunits: Function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 2007, 7:39–47
- KOUTSOURAKI ES, ANASTASIADES JJ, BALOYANNIS SJ. An immunohistochemical study of N-methyl-D-aspartate receptors in human cerebellum and hippocampus. *Am J Med Sci Med* 2013, 1:28–30
- YANG SN, TANG YG, ZUCKER RS. Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca²⁺]_i elevation. *J Neurophysiol* 1999, 81:781–787

27. LARKMAN AU, JACK JJ. Synaptic plasticity: Hippocampal LTP. *Curr Opin Neurobiol* 1995, 5:324–334
28. SILVA AJ, STEVENS CF, TONEGAWA S, WANG Y. Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 1992, 257:201–206
29. LISMAN J, SCHULMAN H, CLINE H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* 2002, 3:175–190
30. LISMAN J, MALENKA RC, NICOLL RA, MALINOW R. Learning mechanisms: The case for CaM-KII. *Science* 1997, 276:2001–2002
31. GIESE KP, FEDOROV NB, FILIPKOWSKI RK, SILVA AJ. Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science* 1998, 279:870–873
32. LLEDO PM, HJELMSTAD GO, MUKHERJI S, SODERLING TR, MALENKA RC, NICOLL RA. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:11175–11179
33. DOSEMECI A, TAO-CHENG JH, VINADE L, WINTERS CA, POZZO-MILLER L, REESE TS. Glutamate-induced transient modification of the postsynaptic density. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:10428–10432
34. SWEATT JD. Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 2004, 14:311–317
35. KANDEL ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science* 2001, 294:1030–1038
36. DECHANT G, BARDE YA. The neurotrophin receptor p75(NTR): Novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nat Neurosci* 2002, 5:1131–1136
37. LU B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem* 2003, 10:86–98
38. ABRAHAM WC, WILLIAMS JM. Properties and mechanisms of LTP maintenance. *Neuroscientist* 2003, 9:463–474
39. BRYNE JH, ROBERTS JL. *From molecules to networks. An introduction to cellular and molecular neuroscience*. Elsevier Academic Press, USA, 2004:405
40. VALLEE BL, FALCHUK KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993, 73:79–118
41. TAKEDA A, TAMANO H, OGAWA T, TAKADA S, NAKAMURA M, FUJII H ET AL. Intracellular Zn(2+) signaling in the dentate gyrus is required for object recognition memory. *Hippocampus* 2014, 24:1404–1412
42. BENKE TA, LÜTHI A, ISAAC JT, COLLINGRIDGE GL. Modulation of AMPA receptor unitary conductance by synaptic activity. *Nature* 1998, 393:793–797
43. LIAO D, HESSLER NA, MALINOW R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 1995, 375:400–404
44. TAKUMI Y, RAMÍREZ-LEÓN V, LAAKE P, RINVIK E, OTTERSEN OP. Different modes of expression of AMPA and NMDA receptors in hippocampal synapses. *Nat Neurosci* 1999, 2:618–624
45. LISMAN J, SCHULMAN H, CLINE H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* 2002, 3:175–190
46. CHEN LY, REX CS, CASALE MS, GALL CM, LYNCH G. Changes in synaptic morphology accompany actin signaling during LTP. *J Neurosci* 2007, 27:5363–5372
47. WAYMAN GA, IMPEY S, MARKS D, SANEYOSHIT, GRANT WF, DERKACH V ET AL. Activity-dependent dendritic arborization mediated by CaM-kinase I activation and enhanced CREB-dependent transcription of Wnt-2. *Neuron* 2006, 50:897–909
48. HUANG EP. Synaptic plasticity: A role for nitric oxide in LTP. *Curr Biol* 1997, 7:R141–R143
49. SEGOVIA G, PORRAS A, MORE F. Effects of a nitric oxide donor on glutamate and GABA release in striatum and hippocampus of the conscious rat. *Neuroreport* 1994, 5:1937–1940
50. ZAKHARENKO SS, ZABLOW L, SIEGELBAUM SA. Visualization of changes in presynaptic function during long-term synaptic plasticity. *Nat Neurosci* 2001, 4:711–717
51. SCHACTER DL, UECKER A, REIMAN E, YUN LS, BANDY D, CHEN K ET AL. Effects of size and orientation change on hippocampal activation during episodic recognition: A PET study. *Neuroreport* 1997, 8:3993–3998
52. KANWISHER N, CHUN MM, McDERMOTT J, LEDDEN PJ. Functional imaging of human visual recognition. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996, 5:55–67
53. MARTIN A, WIGGS CL, WEISBERG J. Modulation of human medial temporal lobe activity by form, meaning, and experience. *Hippocampus* 1997, 7:587–593
54. MARR D. Simple memory: A theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1971, 262:23–81
55. O'KEEFE J, NADEL L. *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford University Press, New York, 1978
56. MULLER RU, STEAD M, PACH J. The hippocampus as a cognitive graph. *J Gen Physiol* 1996, 107:663–694
57. GLUCK MA, MYERS CE. Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. *Annu Rev Psychol* 1997, 48:481–514
58. SELYE H. The evolution of the stress concept. *Am Sci* 1973, 61:692–699
59. PHILLIPS LJ, MCGORRY PD, GARNER B, THOMPSON KN, PANTELIS C, WOOD SJ ET AL. Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for the development of psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2006, 40:725–741
60. CHEN Y, BRUNSON KL, ADELMANN G, BENDER RA, FROTSCHER M, BARAM TZ. Hippocampal corticotropin releasing hormone: Pre- and postsynaptic location and release by stress. *Neuroscience* 2004, 126:533–540
61. LIAPAKIS G, VENIHAKI M, MARGIORIS A, GRIGORIADIS D, GKOUNTELIAS K. Members of CRF family and their receptors: From past to future. *Curr Med Chem* 2011, 18:2583–2600
62. SAPOLSKY RM, KREY LC, McEWEN BS. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984, 81:6174–6177
63. VAHER PR, LUINE VN, GOULD E, McEWEN BS. Effects of adrenalectomy on spatial memory performance and dentate gyrus morphology. *Brain Res* 1994, 656:71–78
64. DE KLOET ER, JOËLS M, HOLSBOER F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6:463–475
65. DE KLOET ER, VREUGDENHIL E, OITZL MS, JOËLS M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998, 19:269–301
66. SAPOLSKY RM, KREY LC, McEWEN BS. The neuroendocrinology

- of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986, 7:284–301
67. CONRAD CD. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: The glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Rev Neurosci* 2008, 19:395–411
 68. SIESJÖ BK. Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia. *J Neural Transm Suppl* 1978, 14:17–22
 69. LANDGRAF R, MITRO A, HESS J. Regional net uptake of 14C-glucose by rat brain under the influence of corticosterone. *Endocrinol Exp* 1978, 12:119–129
 70. SAPOLSKY RM, KREY LC, McEWEN BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 1985, 5:1222–1227
 71. LUPIEN SJ, DE LEON M, DE SANTI S, CONVIT A, TARSHISH C, NAIR NP ET AL. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998, 1:69–73
 72. STARKMAN MN, GEBARSKI SS, BERENT S, SCHEINGART DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992, 32:756–765
 73. VAN PETTEN C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: Review and meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004, 42:1394–1413
 74. WOOLLEY CS, GOULD E, McEWEN BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal cells. *Brain Res* 1990, 531:225–231
 75. MOGHADDAM B, BOLINAO ML, STEIN-BEHRENS B, SAPOLSKY R. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res* 1994, 655:251–254
 76. McEWEN BS, ALBECK D, CAMERON H, CHAO HM, GOULD E, HASTINGS N ET AL. Stress and the brain: A paradoxical role for adrenal steroids. *Vitam Horm* 1995, 51:371–402
 77. MARGARIÑOS AM, McEWEN BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: Involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 1995, 69:89–98
 78. CHEN Y, DUBÉ CM, RICE CJ, BARAM TZ. Rapid loss of dendritic spines after stress involves derangement of spine dynamics by corticotropin-releasing hormone. *J Neurosci* 2008, 28:2903–2911
 79. IVY AS, REX CS, CHEN Y, DUBÉ C, MARAS PM, GRIGORIADIS DE ET AL. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *J Neurosci* 2010, 30:13005–13015
 80. ROSENZWEIG MR, BENNETT EL. Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res* 1996, 78:57–65
 81. CONRAD CD. What is the functional significance of chronic stress-induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus? *Behav Cogn Neurosci Rev* 2006, 5:41–60
 82. POPOV VI, BOCHAROVA LS, BRAGIN AG. Repeated changes of dendritic morphology in the hippocampus of ground squirrels in the course of hibernation. *Neuroscience* 1992, 48:45–51
 83. DE KLOET ER. Hormones and the stressed brain. *Ann NY Acad Sci* 2004, 1018:1–15
 84. PAVLIDES C, WATANABE Y, MARGARIÑOS AM, McEWEN BS. Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience* 1995, 68:387–394
 85. KERR DS, HUGGETT AM, ABRAHAM WC. Modulation of hippocampal long-term potentiation and long-term depression by corticosteroid receptor activation. *Psychobiology* 1994, 22:123–133
 86. DIAMOND DM, BENNETT MC, FLESHNER M, ROSE GM. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 1992, 2:421–430
 87. McGAUGH JL, CAHILL L, ROOZENDAAL B. Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:13508–13514
 88. JOËLS M, KARST H, ALFAREZ D, HEINE VM, QIN Y, VAN RIEL E ET AL. Effects of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus. *Stress* 2004, 7:221–231
 89. VYAS A, MITRA R, SHANKARANARAYANA RAO BS, CHATTARJI S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci* 2002, 22:6810–6818
 90. GARCIA R, MUSLEH W, TOCCO G, THOMPSON RF, BAUDRY M. Time-dependent blockade of STP and LTP in hippocampal slices following acute stress in mice. *Neurosci Lett* 1997, 233:41–44
 91. KERR DS, CAMPBELL LW, HAO SY, LANDFIELD PW. Corticosteroid modulation of hippocampal potentials: Increased effect with aging. *Science* 1989, 245:1505–1509
 92. MALINOW R, MILLER JP. Postsynaptic hyperpolarization during conditioning reversibly blocks induction of long-term potentiation. *Nature* 1986, 320:529–530
 93. NAIR SM, WERKMAN TR, CRAIG J, FINNELL J, JOËLS M, EBERWINE JH. Corticosteroid regulation of ion channel conductances and mRNA levels in individual hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1998, 18:2685–2696
 94. FUCHS E, FLÜGGE G, OHL F, LUCASSEN P, VOLLMANN-HONSDORF GK, MICHAELIST. Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. *Physiol Behav* 2001, 73:285–291
 95. RADECKI DT, BROWN LM, MARTINEZ J, TEYLER TJ. BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP. *Hippocampus* 2005, 15:246–253
 96. PALMERTD, WILLHOITE AR, GAGE FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000, 425:479–494
 97. BEAR MF, KIRKWOOD A. Neocortical long-term potentiation. *Curr Opin Neurobiol* 1993, 3:197–202
 98. MARTINEZ JL Jr, DERRICK BE. Long-term potentiation and learning. *Annu Rev Psychol* 1996, 47:173–203
 99. BERGADO JA, ALMAGUER W. Aging and synaptic plasticity: A review. *Neural Plast* 2002, 9:217–232

Corresponding author:

J. Anastasiades, Second Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Psychiatric Hospital of Thessaloniki, 196 Lagada street, GR-564 29 Stavroupoli, Greece
e-mail: j.anastasiadis@gmail.com