

Received: 05.10.2018  
Accepted: 22.02.2019  
Published: 08.05.2019

## Zmiany aktywności neuronów drobnokomórkowych jądra przykomorowego podwzgórza w trakcie reakcji stresowej\*

Stress-induced changes in the activity of parvocellular neurosecretory cells in the paraventricular nucleus of the hypothalamus

Magdalena Kusek, Izabela Ciurej, Krzysztof Tokarski

Instytut Farmakologii PAN, Kraków

### Streszczenie

Podwzgórze pełni rolę ośrodka integrującego i regulującego czynności autonomicznych i endokrynnych składowych reakcji stresowej. Ma ważne powiązania czynnościowe z przysadką mózgową oraz obwodowymi gruczołami dokrewnymi (nadnerczami, gonadami i tarczycą), a oddziaływanie sprzężeń zwrotnych decyduje o syntezie i wydzielaniu hormonów na różnych poziomach osi podwzgórze-przysadka mózgowo-nadnercza (PPN). Jądra przykomorowe podwzgórza (PVN) integrują odpowiedzi autonomicznego układu nerwowego (AUN). Tworzą najwyższe piętro osi PPN, zawierają połączenia ze strukturami należącymi do układu limbicznego, a także innymi jądrami podwzgórza. Wyróżnia się w nich obszary, które wpływają na funkcje autonomiczne rdzenia kręgowego i pnia mózgu oraz na obszary zawierające komórki neuroendokrynnie wydzielające m.in. CRH, TRH, oksytocynę oraz arginino-wazopresynę. Dostępne dane wykazują, że zarówno pojedynczy jak i wielokrotny czynnik stresowy wpływa na hamujące jak i pobudzające unerwienie neuronów drobnokomórkowych PVN. Charakter tych zmian zależy od typu zastosowanego stresu oraz długości jego trwania. Można przypuszczać, że jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za dysfunkcje osi PPN obserwowanym w przebiegu zaburzeń afektywnych, mogą być zmiany w przewodnictwie glutaminianergicznym i GABA-ergicznym PVN. Zrozumienie procesów regulujących aktywność neuronów drobnokomórkowych PVN w odpowiedzi na stres jest podstawowe w określaniu patofizjologii zaburzeń afektywnych.

### Słowa kluczowe:

stres • podwzgórze • jądro przykomorowe podwzgórza • kortykosteron • postsynaptyczne prądy pobudzające • postsynaptyczne prądy hamujące • glutaminian • GABA

### Summary

This paper summarizes a series of studies aimed at characterizing the effects of stress-related changes in synaptic inputs to the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN). This structure generates an integrated physiological stress response by activating the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. Corticotropin-releasing hormone (CRH)-synthesizing parvocellular neuroendocrine neurons of the PVN play a key role in this process. They receive extensive

\* Praca była finansowana ze środków statutowych działalności Zakładu Fizjologii, Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.

	<p>excitatory and inhibitory innervation conveying information about interoceptive and exteroceptive stressful stimuli from a variety of sources within the brain. These synaptic inputs modulate the activity of PVN neurons, which regulates the amount of CRH released into the portal circulation of the anterior pituitary. It has been demonstrated that with either single or repeated stress sessions, the efficacy of excitatory and inhibitory synapses on parvocellular neuroendocrine neurons changes considerably, which may be related to repeated stress-induced sensitization of the HPA axis. The nature of these changes depends on the type of stress and its duration. Changes in synaptic inputs and the excitability of parvocellular neuroendocrine neurons are thought to be responsible for dysfunctions of the HPA axis observed in affective disorders. Assessing how this controlling function of PVN neurons is modulated in response to stress is crucial to our understanding of the pathophysiology of affective disorders.</p>
<p><b>Keywords:</b></p>	<p><b>stress • hypothalamus • paraventricular nucleus of the hypothalamus • corticosterone • excitatory postsynaptic currents • inhibitory postsynaptic currents • glutamate • GABA</b></p>
<p><b>GICID</b></p> <p><b>DOI:</b></p> <p><b>Word count:</b></p> <p><b>Tables:</b></p> <p><b>Figures:</b></p> <p><b>References:</b></p>	<p>01.3001.0013.1937</p> <p>10.5604/01.3001.0013.1937</p> <p>2584</p> <p>–</p> <p>–</p> <p>95</p>

**Adres autora:** dr hab. Krzysztof Tokarski, Instytut Farmakologii PAN, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków; e-mail: ktok@if-pan.krakow.pl

## WSTĘP

Chroniczny i powtarzalny stres jest jedną z przyczyn upośledzenia czynności tkanek i narządów oraz rozwoju wielu chorób, m.in. zaburzeń psychicznych. Liczne badania wskazują na istotną rolę procesów neuroplastycznych (modyfikacji organizacji połączeń neuronalnych) w zjawisku adaptacji organizmu do działania czynników stresowych.

Przypuszcza się, że mogą być one zarówno rezultatem kumulujących się zmian zachodzących w mózgu, jak również mogą być spowodowane adaptacją obwodowego układu nerwowego do stresu, w sposób pośredni oddziałującą na ośrodkowy układ nerwowy [4, 21]. Do niedawna odpowiedź organizmu na jednorazowe lub wielokrotne czynniki stresowe była badana przede wszystkim w aspekcie zmian w poziomie hormonów lub neuroprzekaźników związanych z aktywacją osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza (PPN). Obecnie coraz większą uwagę zwraca się na przebieg indukowanych stresem procesów neuroplastycznych w podwzgórzu. Podwzgórze pełni rolę ośrodka integrującego i regulującego czynności autonomicznych i endokrynych składowych reakcji stresowej. Ponadto kieruje czynnością autonomicznego układu nerwowego, gospodarką wodną, termoregulacją, czynnością gruczołów wewnątrzwydzielniczych, pobieraniem pokarmu, przemianą tłuszczów i węglowodanów, snem, czuwaniem, czynnościami seksualnymi, a także reakcjami emocjonalnymi. Neurony

podwzgórza syntezują i uwalniają zarówno klasyczne neuroprzekaźniki jak i neuropeptydy, wśród których liczną grupę stanowią hormony.

Podwzgórze ma ważne powiązania czynnościowe z przysadką oraz obwodowymi gruczołami dokrewnymi (nadnerczami, gonadami i tarczycą), a oddziaływanie sprzężeń zwrotnych decyduje o syntezie i wydzielaniu hormonów na różnych poziomach osi PPN. Podwzgórze zawiera również wiele połączeń z hipokampem, korą nową, ciałem migdałowatym i pniem mózgu [1, 21].

W odpowiedzi na stresogenną sytuację mózg mobilizuje organizm do podjęcia odpowiedniego działania. Odbyna się to przez aktywację układu współczulno-nadnerczowego i osi PPN [66]. W obu przypadkach pierwszą odpowiedzią organizmu jest pobudzenie podwzgórza, które odgrywa główną rolę w utrzymaniu homeostazy całego organizmu. Podwzgórze jest bezpośrednio lub pośrednio połączone ze wszystkimi regionami mózgu. Pod względem anatomicznym dzieli się na część wzrokową, leżącą powyżej skrzyżowania wzrokowego, część guzową – obejmującą obszar zwany guzem popielatym, część suteczkową – okolice w pobliżu ciał suteczkowych. W każdej z tych części znajdują się grupy neuronów, zwykle niezbyt wyraźnie rozdzielone, tworzące jądra podwzgórza [9].

W części wzrokowej znajdują się: jądro nadskrzyżowaniowe, jądra przedwzrokowe, jądro przednie, jądro przykomorowe oraz jądro nadwzrokowe [1, 9, 21].

Jądra przykomorowe podwzgórza (paraventricular nuclei of the hypothalamus, PVN), położone w pobliżu trzeciej komory mózgu, integrują odpowiedzi autonomicznego układu nerwowego (AUN) i są uważane za autonomiczne jądra przedruchowe. Stanowią najwyższe piętro osi PPN, mają połączenia ze strukturami należącymi do układu limbicznego, a także innymi jądrami podwzgórza. Wyróżnia się w nich jądra, które wpływają na funkcje autonomiczne rdzenia kręgowego i pnia mózgu oraz jądra zawierające komórki neuroendokrynne wydzielające m.in. CRH, TRH, oksytocynę oraz arginino-wazopresynę. Niedawno w obrębie PVN zidentyfikowano neurony wytwarzające nowe typy neuromodulatorów peptydowych, takie jak nesfatyna-1, peptyd zaangażowany w kontrolę przyjmowania pokarmu, procesów związanych z utrzymaniem homeostazy glukozy oraz wykazujący działanie gastroprotekcjne [76] oraz feniksynę, regulującą przysadkową sekrecję gonadotropin i prawdopodobnie odgrywającą rolę w procesach czuciowych, pamięciowych i patofizjologii lęku [26].

W zależności od dominującego typu neuronów w PVN można wyróżnić obszary wielkokomórkowe i drobnokomórkowe [1, 21].

Zasadniczą rolę w aktywacji osi PPN pełni populacja neuronów neurosekrecyjnych drobnokomórkowych syntetyzujących kortykoliberynę i arginino-wazopresynę [1, 21]. Drobnokomórkowe neurony preautonomiczne uwalniają natomiast kwas  $\gamma$ -aminomasłowy ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) oraz wiele neuropeptydów, takich jak np. wazopresyna i oksytocyna [15, 60]. Sugeruje się, że około 2000 komórek w PVN unerwia bezpośrednio jądro pośrednio-boczne rdzenia kręgowego (intermediolateral nucleus), tworząc zakończenia synaptyczne na neuronach przedwojowych układu współczulnego [64, 71]. Aktywność podwzgórzowych neuronów syntetyzujących kortykoliberynę (corticotropin-releasing hormone, CRH) prowadzi do pobudzenia miejsca sinawego [33, 82]. Natomiast neurony noradrenergiczne miejsca sinawego pobudzają komórki nerwowe PVN, w wyniku tego między tymi strukturami istnieje dodatnie sprzężenie zwrotne, które wywołuje wzrost stężeń katecholamin, jak i pobudza oś PPN w początkowej fazie reakcji stresowej [6, 12].

### **GŁÓWNE UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKOWE REGULUJĄCE AKTYWNOŚĆ PVN**

Liczne badania wskazują, że w indukowaniu wywołanej stresem aktywacji osi PPN, zasadniczą rolę pełni dochodzące do PVN pobudzające unerwienie glutaminianergiczne. Główne wejścia pobudzające PVN pochodzą z międzymózgowia i pnia mózgu [81]. Wykazano również istnienie włókien glutaminianergicznych, dochodzących do PVN z brzuszno-bocznego obszaru rdzenia przedłużonego i jądra pasma samotnego [94]. Wyniki badań z wykorzystaniem technik znakowania szlaków neuronalnych sugerują, że tylny i brzuszno-przyśrodkowy podwzgórze są głównymi źródłami włókien glu-

taminianergicznych wychodzących z podwzgórza do obszaru PVN [81, 94], choć część badaczy uważa, że wyżej wymienione projekcje unerwiają raczej obszar otaczający PVN niż samo jądro i tym samym odpowiadają za pośrednią regulację jego aktywności [22]. Sugeruje się także, że same komórki neurosekrecyjne PVN mogą modulować swoją aktywność uwalniając lokalnie glutaminian [28].

Do neuronów drobnokomórkowych PVN docierają hamujące projekcje GABA-ergiczne z licznych jąder podwzgórza, m.in. z przyśrodkowego pola przedwzrokowego, grzbietowo-przyśrodkowego podwzgórza, a także bocznego podwzgórza [21]. Neurony wydzielające kortykoliberynę w PVN są hamowane przez unerwienie GABA-ergiczne z jądra łożowego prążka krańcowego i warstwy niepewnej [21, 23]. Część komórek w obrębie jądra okołokomorowego oraz regionu bezpośrednio przylegającego do PVN tworzy wokół niego obszar o zwiększonej liczbie neuronów GABA-ergicznych, który poprzez aferenty do PVN hamuje aktywność jego neuronów [22].

W regulacji aktywności neuronów PVN istotną rolę pełni także serotonina. Komórki należące do układu serotoninergetycznego, położone w środkowym i grzbietowym jądrze szwu, wysyłają aksony do PVN unerwiając neurony drobnokomórkowe, w tym komórki wytwarzające CRH [46, 49, 69]. Przez aktywację receptorów serotoninowych  $5HT_{1A}$  oraz  $5HT_{2A/C}$  [35, 36, 61] serotonina pośrednio reguluje uwalnianie CRH [27] i ACTH [37]. Przypuszcza się, że również receptory  $5-HT_7$  biorą udział w regulacji aktywności PVN, co m.in. sugerują badania, w których wykazano ich obecność w PVN szczura [10, 14, 55, 59].

### **ZMIANY W FUNKCJONOWANIU PVN POD WPŁYWEM STRESU OSTREGO**

Już po jednorazowym stresie można zaobserwować zmiany w obrębie glutaminianergicznych połączeń synaptycznych obszaru PVN. Stwierdzono, że stres ostry powoduje wzrost stosunku amplitud prądów AMPA/NMDA. Nie jest to spowodowane nasileniem przekąźnictwa AMPA, ale indukowanym przez kortykosteron długotrwałym obniżeniem reaktywności receptorów NMDA [45]. Zmiany w reaktywności receptorów AMPA i NMDA prowadzą do krótkotrwałej plastyczności synaptycznej (short term plasticity, STP) w następstwie silnej aktywności presynaptycznej. Mechanizmem odpowiedzialnym za to zjawisko jest zmiana sposobu uwalniania kwasu glutaminowego z jednopęcherzykowego na wielopęcherzykowe [45]. Sugeruje się, że mechanizm nasilenia wielopęcherzykowego uwalniania glutaminianu polega na blokowaniu napięciowo zależnych kanałów potasowych ( $K_v$ ), co zwiększa czas trwania potencjału czynnościowego i nasilenia napływu jonów  $Ca^{2+}$  w części presynaptycznej i tym samym zwiększenia prawdopodobieństwa uwolnienia neuroprzekaźnika [65].

Uwzględniając to, że aktywność osi PPN pozostaje pod wpływem hamowania GABA-ergicznego, zaobserwowane po jednorazowym stresie nasilenie aktywności osi PPN można powiązać z obniżeniem przewodności hamującego. Jednym z możliwych mechanizmów tego zjawiska jest spadek aktywności dróg GABA-ergicznnych zawierających synapsy umiejscowione bezpośrednio na neuronach PVN [4]. W badaniach aktywności elektrofizjologicznej tych neuronów *in vitro* stwierdzono, że jednorazowy stres unieruchomienia, w doświadczeniach przeprowadzonych bezpośrednio po zakończeniu działania stresora, nasilił transmisję pobudzającą oraz osłabił przewodność GABA-ergiczną dochodzącą do drobnokomórkowych neuronów neurosekrecyjnych PVN szczura. Natomiast w doświadczeniach przeprowadzonych 24 godziny po unieruchomieniu nie stwierdzono zmian ani w transmisji pobudzającej, ani w hamującej [44]. Wskazuje to na pojawienie się homeostatycznych mechanizmów adaptacyjnych. Wydaje się możliwe, że zmiany w pobudliwości są związane ze zwiększeniem przewodności zależnych od jonów wapnia kanałów potasowych typu BK (big potassium, BK, Maxi-K) [11]. Dowiedziono, że kanały BK odgrywają istotną rolę w regulacji spontanicznych wyładowań komórek nerwowych regulujących cykl okołodobowy [53]. Spadek aktywności kanałów BK, odpowiadający za wzrost pobudliwości neuronalnej, zaobserwowano w przedśionkowym jądrze rdzenia przedłużonego [57] oraz w hipokampie, jako skutek procesów związanych z uczeniem się [52]. Zaobserwowano także, że zahamowanie aktywności tych kanałów zmniejsza adaptację neuronów opuszki węchowej do wielokrotnej stymulacji i nasila pobudliwość błony komórkowej [39]. Sugeruje się, że kanały BK są regulowane przez fosforylację lub aktywność powiązanych z nimi kanałów wapniowych [52, 57]. Wykazano, że ekspresja i aktywność kanałów BK w PVN zależy od aktywności osi PPN [11]. Stwierdzono też, że glukokortykoidy nasilają aktywność kanałów BK w komórkach narządów wewnętrznych w krótkim czasie (sekundy do minut), poprzez mechanizm niegenomowy oraz długotrwanie (godziny) dzięki regulacji syntezy białek [29, 40, 50]. Ponadto, przez aktywację kinazy białkowej typu A, CRH hamuje kanały BK, natomiast aktywacja receptorów glukokortykoidowych antagonizuje działanie CRH [72, 79].

Można przypuszczać, że zaobserwowane obniżenie pobudliwości komórek neurosekrecyjnych jest przykładem homeostatycznego mechanizmu kompensacyjnego, powstającego w odpowiedzi na nasilone pobudzające przewodnictwo synaptyczne docierające do PVN [80]. Zjawisko plastyczności homeostatycznej, czyli zdolność komórek nerwowych do regulacji ich własnej pobudliwości w zależności od aktywności sieci neuronalnej, po raz pierwszy opisano w hodowlach neuronów korowych i hipokampalnych, gdzie dowiedziono, że zaburzenie aktywności sieci neuronalnych powoduje zmiany kompensacyjne w sile przewodności synaptycznego, mającymi na celu przywrócenie częstotliwości wyładowań neuronów do stanu sprzed zaburzenia [13, 78]. Stwierdzono, że w proces regulacji homeostatycznej

moją być zaangażowane receptory AMPA i NMDA, w sposób zależny od typu synapsy [63, 88]. Udowodniono, że zjawisko skalowania synaptycznego (regulacja homeostatyczna, w której synapsy w ośrodkowym układzie nerwowym regulują swoją aktywność i stan pobudzenia proporcjonalnie do aktywności sieci neuronalnej) w odpowiedzi na nasiloną transmisję pobudzającą w neuronach kory i hipokampa wiąże się z osłabieniem napływu wapnia do komórek, a więc hamowaniem aktywacji kinazy białkowej IV zależnej od wapnia i kalmoduliny (calcium/calmodulin dependent protein kinase type IV, CaMKIV) [30, 77]. CaMKIV jest jednym z czynników niezbędnych do utrzymania LTP (long term potentiation, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne) [25, 38]. Wiadomo też, że CaMKIV bierze udział w regulacji transkrypcji CREB (cAMP response element-binding protein, czynnik transkrypcyjny) oraz wielu innych genów i czynników transkrypcyjnych i regulujących procesy alternatywnego składania RNA [7, 73, 90].

Sugeruje się indukowane stresem zmniejszenie uwalniania neuroprzekaźnika z synaps GABA-ergicznnych oraz spadek liczby receptorów dla kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego. Potwierdzają to prace, w których zaobserwowano, że stres ostry obniża prawdopodobieństwo uwalniania neuroprzekaźnika w synapsach GABA-ergicznnych w PVN [84]. Inne możliwe wyjaśnienie obserwowanego zmniejszenia hamowania GABA-ergicznego po ostrym stresie to zmiana stężenia jonów  $Cl^-$  w cytoplazmie komórek PVN [24, 68]. Przypuszcza się, że odpowiada za to spadek aktywności i ekspresji błonowego transportera KCC2 (potassium-chloride transporter member 5, KCC2, SLC12A5), odpowiedzialnego za ciągłą wymianę jonów  $K^+$  i  $Cl^-$  [24, 68]. Obniżenie efektywności transportu jonów chlorkowych z wnętrza komórki powoduje przesunięcie potencjału odwrócenia jonów  $Cl^-$  w stronę wartości dodatnich i osłabienie ich napływu kanałem jonowym po aktywacji receptorów GABA<sub>A</sub> do komórki. Zjawisko to powoduje osłabienie lub zmianę hamującej funkcji unerwienia GABA-ergicznego, dochodzącego do PVN na pobudzającą, mimo braku zmian w intensywności uwalniania neuroprzekaźnika [24, 32, 68].

#### ZMIANY W FUNKCJONOWANIU JĄDER PVN POD WPŁYWEM STRESU DŁUGOTRWAŁEGO

Współczesne badania potwierdzają, że stres o umiarkowanym nasileniu motywuje do pracy, stymuluje do działania i zwiększa możliwości radzenia sobie z wymaganiami adaptacyjnymi otoczenia. Dopiero stres zbyt silny lub długotrwały ma negatywne konsekwencje [70]. W warunkach chronicznego stresu system ujemnych sprzężeń zwrotnych działających w obrębie PPN okazuje się zawodny. Następstwem tego jest długotrwałe utrzymywanie się wysoki poziom glikokortykoidów oraz zmiany psychopatologiczne, prowadzące do rozwoju takich zaburzeń jak lęk czy depresja. U pacjentów ze zdiagnozowaną depresją obserwuje się podwyższone stężenie kortyzolu we krwi, moczu i płynie



mózgowo-rdzeniowym oraz osłabienie reaktywności osi PPN, badane za pomocą testu hamowania deksametazonem [48, 56, 75, 91]. Pacjenci z zespołem Cushinga, czyli nadczynnością kory nadnerczy, należą do grupy zwiększonego ryzyka zachorowań na depresję [34, 56]. Hipersekrecja CRH może być jedną z przyczyn nadczynności osi PPN, natomiast zwiększone wydzielanie CRH obserwuje się u ludzi cierpiących na depresję. Wykazano również, że leki przeciwdepresyjne normalizują hiperaktywność osi PPN [2, 41, 58], a antagoniści receptora CRH-1 zmniejszają objawy depresji i lęku [95]. Również terapie z użyciem inhibitorów steroidogenezy, takich jak metyrapon czy ketokonazol, znacznie poprawiają stan pacjentów z depresją [56].

W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach poszukuje się neurobiologicznych mechanizmów odpowiadających za rozwój chorób afektywnych. W modelach nieadaptowalnego stresu zwierzęta poddaje się nieprzewidywalnym, powtarzanym bodźcom stresowym bądź wielokrotnie podaje się im egzogeny kortykosteron, co pozwala na wyeliminowanie losowego czynnika, jakim są różnice osobnicze w sile reakcji organizmu na stresor, a zatem na lepszą kontrolę poziomu kortykosteronu w osoczu krwi [19]. Badania z zastosowaniem różnych zwierzęcych modeli stresu wskazują na związek przyczynowo-skutkowy między długotrwałe podniesionym poziomem kortykosteronu w organizmie a deficytem behawioralnym, odpowiadającym objawom depresji u ludzi [19, 74]. Wielokrotne iniekcje kortykosteronu wywołują spadek poziomu receptorów glukokortykosteroidowych w hipokampie, zaangażowanym w regulację osi PPN, co powoduje zaburzenie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnej kontroli tej osi [62, 67]. Długotrwałe podwyższony poziom kortykosteronu powoduje również zmniejszenie objętości hipokampa, któremu towarzyszy skrócenie i zmniejszenie liczby dendrytów komórek piramidowych obszaru CA3 [51, 85, 87] oraz reorganizację wierzchołkowych rozgałęzień dendrytów komórek piramidowych kory przedczołowej [89].

Istniejące dane literaturowe sugerują, że jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za dysfunkcje osi PPN pod wpływem stresu mogą być zmiany w unerwieniu drobnokomórkowych neurosekrecyjnych neuronów PVN [5, 16, 21, 44, 45].

Badania neuroanatomiczne i fizjologiczne wskazują, że długotrwały stres powoduje wystąpienie zależnej od niego plastyczności synaptycznej w unerwieniu PVN. Nieliczne dane sugerują występowanie zmian, polegających na wzroście liczby synaps glutaminianergicznych. Stwierdzono, że wielokrotny i zróżnicowany stres stosowany przez trzy tygodnie, dwukrotnie zwiększa liczbę połączeń pobudzających z komórkami PVN uwalniającymi CRH [54]. Wykazano także, że ekspozycja na czynniki stresowe na wczesnym etapie rozwoju osobniczego nasila przekaznictwo glutaminianergiczne i jednocześnie zwiększa ilość transportera

pęcherzykowego dla glutaminianu, VGLUT2 (vesicular glutamate transporter 2) [20]. Dane te wskazują na nasilenie pobudzającej transmisji synaptycznej dochodzącej do komórek nerwowych PVN, co zgadza się z zaobserwowaną po wielokrotnym stresie sensytyzacją i wzrostem podstawowej aktywności osi PPN. Potwierdzają to badania elektrofizjologiczne *in vitro*, w których stwierdzono, że wielokrotny stres unieruchomienia nasila częstotliwość postsynaptycznych prądów pobudzających (zarówno miniaturowych mEPSC, jak i spontanicznych sEPSC), co sugeruje nasilone przekaznictwo pobudzające docierające do neuronów drobnokomórkowych PVN [44]. Obserwowane zmiany są przynajmniej częściowo związane z niezależnym od potencjałów czynnościowych wzrostem prawdopodobieństwa uwalniania neuroprzekaźnika z zakończeń presynaptycznych [17]. Wzrost częstotliwości pobudzających prądów postsynaptycznych może być także spowodowany zwiększoną liczbą miejsc, gdzie zachodzi uwalnianie neuroprzekaźnika. Wykazano, że powtarzający się, nieprzewidywalny stres powoduje zwielokrotnienie liczby zakończeń wykazujących ekspresję pęcherzykowego transportera dla glutaminianu, VGLUT 2 oraz zwiększa liczbę synaps na neuronach wydzielających CRH w PVN [16, 54]. Reasumując, obie te możliwości jednoznacznie sugerują presynaptyczny mechanizm zaobserwowanego wzrostu częstotliwości pobudzających prądów synaptycznych.

Odmianą tendencję wykazują badania, w których zaobserwowano, że zastosowanie wzbogaconego środowiska w czasie wczesnego rozwoju osobniczego, jako czynnika osłabiającego neuroendokrynną odpowiedź stresową, powoduje obniżenie częstotliwości mEPSC, zmniejszenie liczby pęcherzyków synaptycznych w zakończeniach glutaminergicznych oraz spadek ekspresji VGLUT2 w PVN [3, 20, 47].

Długotrwały lub powtarzany wielokrotnie stres powoduje także zmiany w przekaznictwie GABA-ergicznym w PVN. W badaniach histologicznych zaobserwowano wzrost liczby synaps GABA-ergicznych oraz zmianę w ich rozmieszczeniu [54]. Zmiany te nie są jednak potwierdzone badaniami elektrofizjologicznymi, w których, co zaskakujące, wykazano brak różnic funkcjonalnych w przekaznictwie GABA-ergicznym [44] lub wręcz utratę aktywnych synaps GABA-ergicznych w PVN po wielokrotnym stresie [83]. Sugeruje się, że przewlekły stres może indukować powstanie tzw. milczących synaps, które są aktywowane w późniejszym czasie przez procesy plastyczności synaptycznej [31]. Wskazują na to doświadczenia, w których zaobserwowano, że u zwierząt niestresowanych nie jest możliwe wywołanie długotrwałej plastyczności w synapsach GABA-ergicznych w PVN, natomiast po zastosowaniu chronicznego stresu indukcja zarówno długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, jak i długotrwałego osłabienia synaptycznego w synapsach GABA-ergicznych PVN staje się możliwa [31, 86].

## PODSUMOWANIE

Długotrwały i powtarzalny stres negatywnie wpływa na funkcjonowanie organizmu i przyczynia się do rozwoju wielu zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych. W warunkach stresu przewlekłego dochodzi do zaburzenia prawidłowego funkcjonowania osi PPN. Omówione wyniki badań sugerują, że jedną z głównych przyczyn jest upośledzenie mechanizmów (zwłaszcza równowagi glutaminianergiczno-GABA-ergicznego) regulujących pobudliwość obszarów PVN zawierających drobnokomórkowe neurony neurosekrecyjne.

Zaburzenia oddziaływać między przekaźnictwem glutaminergicznym a GABA-ergicznym są uważane za jeden z czynników patofizjologii schorzeń neuropsychiatrycznych, takich jak schizofrenia, depresja czy płasawica

Huntingtona [43, 92]. Coraz więcej doniesień sugeruje istotną rolę nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu GABA-ergicznego w powstawaniu wielu zaburzeń autystycznych [18, 42]. W ostatnich 10 latach w analizach *post mortem* tkanki mózgowej osób cierpiących na autyzm wykazano obniżoną o prawie 40% ilość mRNA enzymów biorących udział w syntezie GABA, dekarboksylazy GAD typu 65 i 67 oraz spadek gęstości receptorów GABA<sub>A</sub> i GABA w komórkach Purkiniego mózdzku i w hipokampie i obszarach kory mózgowej [8, 93]. Wyniki te sugerują, że badania dynamiki i charakteru zmian procesów regulacji pobudliwości neuronów neurosekrecyjnych PVN pod wpływem stresu mogą być ważnym przyczynikiem w poznaniu patofizjologii chorób neuropsychiatrycznych, takich jak schizofrenia, depresja, płasawica Huntingtona czy też autyzmu, jak również w określaniu nowych terapii wspomnianych wyżej schorzeń.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Antoni F.A.: Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocr. Rev.*, 1986; 7: 351-378
- [2] Arborelius L., Owens M.J., Plotsky P.M., Nemeroff C.B.: The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J. Endocrinol.*, 1999; 160: 1-12
- [3] Avishai-Eliner S., Eghbal-Ahmadi M., Tabachnik E., Brunson K.L., Baram T.Z.: Down-regulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid (mRNA) precedes early-life experience-induced changes in hippocampal glucocorticoid receptor mRNA. *Endocrinology*, 2001; 142: 89-97
- [4] Bains J.S., Wamsteeker Cusulin J.I., Inoue W.: Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2015; 16: 377-388
- [5] Bartanusz V., Aubry J.M., Pagliusi S., Jezova D., Baffi J., Kiss J.Z.: Stress-induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-D-aspartate and AMPA receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *Neuroscience*, 1995; 66: 247-252
- [6] Binder E.B., Nemeroff C.B.: The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol. Psychiatry*, 2010; 15: 574 -588
- [7] Bito H., Deisseroth K., Tsien R.W.: CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca<sup>2+</sup>- and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell*, 1996; 87: 1203-1214
- [8] Blatt G.J., Fatemi S.H.: Alterations in GABAergic biomarkers in the autism brain: research findings and clinical implications. *Anat. Rec.*, 2011; 294: 1646-1652
- [9] Bochenek A., Reicher M.: Anatomia człowieka. Tom IV: Układ nerwowy ośrodkowy, wyd. III, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1993
- [10] Bonaventure P., Nepomuceno D., Hein L., Sutcliffe J.G., Lovenberg T., Hedlund P.B.: Radioligand binding analysis of knockout mice reveals 5-hydroxytryptamine receptor distribution and uncovers 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino) tetralin interaction with  $\alpha_2$  adrenergic receptors. *Neuroscience*, 2004; 124: 901-911
- [11] Brunton P.J., Sausbier M., Wietzorrek G., Sausbier U., Knaus H.G., Russell J.A., Ruth P., Shipston M.J.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyporesponsiveness to restraint stress in mice deficient for large-conductance calcium- and voltage-activated potassium (BK) channels. *Endocrinology*, 2007; 148: 5496-5506
- [12] Budziszewska B.: Stres a zmiany neurodegeneracyjne w hipokampie. W: Mózg a stres. Red. J.B. Strosznajder, E. Przegaliński, Wydawnictwo Płatan, Kraków 2008, 151-173
- [13] Burrone J., O'Byrne M., Murthy V.N.: Multiple forms of synaptic plasticity triggered by selective suppression of activity in individual neurons. *Nature*, 2002; 420: 414-418
- [14] Contesse V., Lenglet S., Grumolato L., Anouar Y., Lihmann I., Lefebvre H., Delarue C., Vaudry H.: Pharmacological and molecular characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in the rat adrenal gland. *Mol. Pharmacol.*, 1999; 56: 552-561
- [15] Ferguson A.V., Latchford K.J., Samson W.K.: The paraventricular nucleus of the hypothalamus - a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2008; 12: 717-727
- [16] Flak J.N., Ostrander M.M., Tasker J.G., Herman J.P.: Chronic stress-induced neurotransmitter plasticity in the PVN. *J. Comp. Neurol.*, 2009; 517: 156-165
- [17] Franco A.J., Chen C., Scullen T., Zsombok A., Salahudeen A.A., Di S., Herman J.P., Tasker J.G.: Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a male rat chronic stress model. *Endocrinology*, 2016; 157: 2346-2355
- [18] Gaetz W., Bloy L., Wang D.J., Port R.G., Blaskey L., Levy S.E., Roberts T.P.: GABA estimation in the brains of children on the autism spectrum: measurement precision and regional cortical variation. *Neuroimage*, 2014; 86: 1-9
- [19] Gregus A., Wintink A.J., Davis A.C., Kalynchuk L.E.: Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behav. Brain Res.*, 2005; 156: 105-114
- [20] Gunn B.G., Cunningham L., Cooper M.A., Corteen N.L., Seifi M., Swinny J.D., Lambert J.J., Belelli D.: Dysfunctional astrocytic and synaptic regulation of hypothalamic glutamatergic transmission in a mouse model of early-life adversity: Relevance to neurosteroids and programming of the stress response. *J. Neurosci.*, 2013; 33: 19534-19554
- [21] Herman J.P., Cullinan W.E.: Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci.*, 1997; 20: 78-84
- [22] Herman J.P., Figueiredo H., Mueller N.K., Ulrich-Lai Y., Ostrander M.M., Choi D.C., Cullinan W.E.: Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrinol.*, 2003; 24: 151-180
- [23] Herman J.P., Tasker J.G., Ziegler D.R., Cullinan W.E.: Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: Glutamate-GABA connections. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2002; 71: 457-468

- [24] Hewitt S.A., Wamsteeker J.I., Kurz E.U., Bains J.S.: Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis. *Nat. Neurosci.*, 2009; 12: 438-443
- [25] Ho N., Liauw J.A., Blaeser F., Wei F., Hanissian S., Muglia L.M., Wozniak D.F., Nardi A., Arvin K.L., Holtzman D.M., Linden D.J., Zhuo M., Muglia L.J., Chatila T.A.: Impaired synaptic plasticity and cAMP response element-binding protein activation in  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase type IV/Gr-deficient mice. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 6459-6472
- [26] Hofmann T., Weibert E., Ahnis A., Elbelt U., Rose M., Klapp B.F., Stengel A.: Phenixin is negatively associated with anxiety in obese men. *Peptides.*, 2017; 88: 32-36
- [27] Holmes M.C., Di Renzo G., Beckford U., Gillham B., Jones M.T.: Role of serotonin in the control of secretion of corticotrophin releasing factor. *J. Endocrinol.*, 1982; 93: 151-160
- [28] Hrabovszky E., Liposits Z.: Novel aspects of glutamatergic signalling in the neuroendocrine system. *J. Neuroendocrinol.*, 2008; 20: 743-751
- [29] Huang M.H., So E.C., Liu Y.C., Wu S.N.: Glucocorticoids stimulate the activity of large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels in pituitary  $GH_3$  and AtT-20 cells via a non-genomic mechanism. *Steroids*, 2006; 71: 129-140
- [30] Ibatá K., Sun Q., Turrigiano G.G.: Rapid synaptic scaling induced by changes in postsynaptic firing. *Neuron*, 2008; 57: 819-826
- [31] Inoue W., Baimoukhametova D.V., Füzesi T., Wamsteeker Cusulin J.I., Koblinger K., Whelan P.J., Pittman Q.J., Bains J.S.: Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses. *Nat. Neurosci.*, 2013; 16: 605-612
- [32] Inoue W., Bains J.S.: Beyond inhibition: GABA synapses tune the neuroendocrine stress axis. *Bioessays*, 2014; 36: 561-569
- [33] Jedema H.P., Grace A.A.: Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus recorded *in vitro*. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 9703-9713
- [34] Jeffcoate W.J., Silverstone J.T., Edwards C.R., Besser G.M.: Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: Response to lowering of plasma cortisol. *Q. J. Med.*, 1979; 48: 465-472
- [35] Jørgensen H., Knigge U., Kjaer A., Møller M., Warberg J.: Serotonergic stimulation of corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression. *J. Neuroendocrinol.*, 2002; 14: 788-795
- [36] Jørgensen H., Knigge U., Kjaer A., Warberg J.: Adrenocorticotrophic hormone secretion in rats induced by stimulation with serotonergic compounds. *J. Neuroendocrinol.*, 1999; 11: 283-290
- [37] Kageyama K., Tozawa F., Horiba N., Watanobe H., Suda T.: Serotonin stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of conscious rats. *Neurosci. Lett.*, 1998; 243: 17-20
- [38] Kang H., Sun L.D., Atkins C.M., Soderling T.R., Wilson M.A., Tonegawa S.: An important role of neural activity-dependent CaMKIV signaling in the consolidation of long-term memory. *Cell*, 2001; 106: 771-783
- [39] Kawai F.:  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  currents regulate odor adaptation by modulating spike encoding of olfactory receptor cells. *Biophys. J.*, 2002; 82: 2005-2015
- [40] King J.T., Lovell P.V., Rishniw M., Kotlikoff M.I., Zeeman M.L., McCobb D.P.:  $\beta_2$  and  $\beta_4$  subunits of BK channels confer differential sensitivity to acute modulation by steroid hormones. *J. Neurophysiol.*, 2006; 95: 2878-2888
- [41] Kling M.A., Rubinow D.R., Doran A.R., Roy A., Davis C.L., Calabrese J.R., Nieman L.K., Post R.M., Chrousos G.P., Gold P.W.: Cerebrospinal fluid immunoreactive somatostatin concentrations in patients with Cushing's disease and major depression: relationship to indices of corticotropin-releasing hormone and cortisol secretion. *Neuroendocrinology*, 1993; 57: 79-88
- [42] Kubas B., Kułak W., Sobaniec W., Tarasow E., Lebkowska U., Walecki J.: Metabolite alterations in autistic children: a  $^1H$  MR spectroscopy study. *Adv. Med. Sci.*, 2012; 57: 152-156
- [43] Kumar P., Kalonia H., Kumar A.: Huntington's disease: pathogenesis to animal models. *Pharmacol. Rep.*, 2010; 62: 1-14
- [44] Kusek M., Tokarski K., Hess G.: Repeated restraint stress enhances glutamatergic transmission in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2013; 64: 565-570
- [45] Kuzmiski J.B., Marty V., Baimoukhametova D.V., Bains J.S.: Stress-induced priming of glutamate synapses unmasks associative short-term plasticity. *Nat. Neurosci.*, 2010; 13: 1257-1264
- [46] Larsen P.J., Hay-Schmidt A., Vrang N., Mikkelsen J.D.: Origin of projections from the midbrain raphe nuclei to the hypothalamic paraventricular nucleus in the rat: A combined retrograde and anterograde tracing study. *Neuroscience*, 1996; 70: 963-988
- [47] Levine S.: Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science*, 1967; 156: 258-260
- [48] Linkowski P., Van Cauter E., Leclercq R., Desmedt D., Brasseur M., Golstein J., Copinschi G., Mendlewicz J.: ACTH, cortisol and growth hormone 24-hour profiles in major depressive illness. *Acta Psychiatr. Belg.*, 1985; 85: 615-623
- [49] Liposits Z., Paull W.K., Jackson I.M., Lechan R.M.: Hypophysiotrophic thyrotropin releasing hormone (TRH) synthesizing neurons. Ultrastructure, adrenergic innervation and putative transmitter action. *Histochemistry*, 1987; 88: 1-10
- [50] Lovell P.V., King J.T., McCobb D.P.: Acute modulation of adrenal chromaffin cell BK channel gating and cell excitability by glucocorticoids. *J. Neurophysiol.*, 2004; 91: 561-570
- [51] Magariños A.M., McEwen B.S.: Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, 1995; 69: 89-98
- [52] Matthews E.A., Weible A.P., Shah S., Disterhoft J.F.: The BK-mediated fAHP is modulated by learning a hippocampus-dependent task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 15154-15159
- [53] Meredith A.L., Wiler S.W., Miller B.H., Takahashi J.S., Fodor A.A., Ruby N.F., Aldrich R.W.: BK calcium-activated potassium channels regulate circadian behavioral rhythms and pacemaker output. *Nat. Neurosci.*, 2006; 9: 1041-1049
- [54] Miklós I.H., Kovács K.J.: Reorganization of synaptic inputs to the hypothalamic paraventricular nucleus during chronic psychogenic stress in rats. *Biol. Psychiatry*, 2012; 71: 301-308
- [55] Muneoka K.T., Takigawa M.: 5-Hydroxytryptamine<sub>7</sub> (5-HT<sub>7</sub>) receptor immunoreactivity-positive 'stigmoid body'-like structure in developing rat brains. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2003; 21: 133-143
- [56] Murphy B.E.: Antigluco-corticoid therapies in major depression: A review. *Psychoneuroendocrinology*, 1997; 22: S125-S132
- [57] Nelson A.B., Krispel C.M., Sekirnjak C., du Lac S.: Long-lasting increases in intrinsic excitability triggered by inhibition. *Neuron*, 2003; 40: 609-620
- [58] Nemeroff C.B., Widerlöv E., Bissette G., Walléus H., Karlsson I., Eklund K., Kilts C.D., Loosen P.T., Vale W.: Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 1984; 226: 1342-1344
- [59] Neumaier J.F., Sexton T.J., Yracheta J., Diaz A.M., Brownfield M.: Localization of 5-HT<sub>7</sub> receptors in rat brain by immunocytochemistry, *in situ* hybridization, and agonist stimulated cFos expression. *J. Chem. Neuroanat.*, 2001; 21: 63-73
- [60] Nunn N., Womack M., Dart C., Barrett-Jolley R.: Function and pharmacology of spinally-projecting sympathetic pre-autonomic neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Curr. Neuropharmacology*, 2011; 9: 262-277

- [61] Pan L., Gilbert F.: Activation of 5-HT<sub>1A</sub> receptor subtype in the paraventricular nuclei of the hypothalamus induces CRH and ACTH release in the rat. *Neuroendocrinol.*, 1992; 56: 797-802
- [62] Pariante C.M., Makoff A., Lovestone S., Feroli S., Heyden A., Miller A.H., Kerwin R.W.: Antidepressants enhance glucocorticoid receptor function *in vitro* by modulating the membrane steroid transporters. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 134: 1335-1343
- [63] Pérez-Otaño I., Ehlers M.D.: Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends Neurosci.*, 2005; 28: 229-238
- [64] Pyner S., Coote J.H.: Identification of branching paraventricular neurons of the hypothalamus that project to the rostromedial medulla and spinal cord. *Neuroscience*, 2000; 100: 549-556
- [65] Salter E.W., Sunstrum J.K., Matovic S., Inoue W.: Chronic stress dampens excitatory synaptic gain in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J. Physiol.*, 2018; 596: 4157-4172
- [66] Sapolsky R.M.: Stress, health and social behavior. W: *Encyclopedia of Animal Behavior*, red.: M.D. Breed, J. Moore. Academic Press, London 2010, 350-357
- [67] Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S.: Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984; 81: 6174-6177
- [68] Sarkar J., Wakefield S., MacKenzie G., Moss S.J., Maguire J.: Neurosteroidogenesis is required for the physiological response to stress: role of neurosteroid-sensitive GABA<sub>A</sub> receptors. *J. Neurosci.* 2011; 31: 18198-18210
- [69] Sawchenko P.E., Swanson L.W., Stenbusch H.W., Verhofstad A.A.: The distribution and cells of origin of serotonergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *Brain Res.*, 1983; 277: 355-360
- [70] Selye H.: Hypertension as adaptation disease. *Med. Klin.*, 1950; 45: 1637
- [71] Shafton A.D., Ryan A., Badoer E.: Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus send collaterals to the spinal cord and to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Brain Res.*, 1998; 801: 239-243
- [72] Shipston M.J., Kelly J.S., Antoni F.A.: Glucocorticoids block protein kinase A inhibition of calcium-activated potassium channels. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 9197-9200
- [73] Soderling T.R.: The Ca<sup>2+</sup>-calmodulin-dependent protein kinase cascade. *Trends Biochem. Sci.*, 1999; 24: 232-236
- [74] Sousa N., Madeira M.D., Paula-Barbosa M.M.: Corticosterone replacement restores normal morphological features to the hippocampal dendrites, axons and synapses of adrenalectomized rats. *J. Neurocytol.*, 1999; 28: 541-558
- [75] Stokes P.E., Sikes C.R.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disorders. *Annu. Rev. Med.*, 1991; 42: 519-531
- [76] Szlachcic A., Surmiak M., Majka J., Brzozowski T.: Nesfatyna 1 – nowy hormon uczestniczący w kontroli przyjmowania pokarmu oraz w mechanizmach uszkodzenia i ochrony błony śluzowej żołądka. *Prz. Gastroenterol.*, 2012; 7: 339-350
- [77] Thiagarajan T.C., Lindskog M., Tsien R.W.: Adaptation to synaptic inactivity in hippocampal neurons. *Neuron*, 2005; 47: 725-737
- [78] Tian L., Philp J.A., Shipston M.J.: Glucocorticoid block of protein kinase C signalling in mouse pituitary corticotroph AtT20 D16:16 cells. *J. Physiol.*, 1999; 516: 757-768
- [79] Turrigiano G.: Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2012; 4: a005736
- [80] Turrigiano G.G., Leslie K.R., Desai N.S., Rutherford L.C., Nelson S.B.: Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*, 1998; 391: 892-896
- [81] Ulrich-Lai Y.M., Jones K.R., Ziegler D.R., Cullinan W.E., Herman J.P.: Forebrain origins of glutamatergic innervation to the rat paraventricular nucleus of the hypothalamus: Differential inputs to the anterior versus posterior subregions. *J. Comp. Neurol.*, 2011; 519: 1301-1319
- [82] Valentino R.J., Foote S.L., Aston-Jones G.: Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res.*, 1983; 270: 363-367
- [83] Verkuy J.M., Hemby S.E., Joëls M.: Chronic stress attenuates GABAergic inhibition and alters gene expression of parvocellular neurons in rat hypothalamus. *Eur. J. Neurosci.*, 2004; 20: 1665-1673
- [84] Verkuy J.M., Karst H., Joëls M.: GABAergic transmission in the rat paraventricular nucleus of the hypothalamus is suppressed by corticosterone and stress. *Eur. J. Neurosci.*, 2005; 21: 113-121
- [85] Vyas A., Mitra R., Shankaranarayana Rao B.S., Chattarji S.: Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 6810-6818
- [86] Wamsteeker Cusulin J.I., Füzesi T., Watts A.G., Bains J.S.: Characterization of corticotropin-releasing hormone neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of Crh-IRES-Cre mutant mice. *PLoS One*, 2013; 8: e64943
- [87] Watanabe Y., Gould E., Daniels D.C., Cameron H., McEwen B.S.: Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992; 222: 157-162
- [88] Watt A.J., van Rossum M.C., MacLeod K.M., Nelson S.B., Turrigiano G.G.: Activity coregulates quantal AMPA and NMDA currents at neocortical synapses. *Neuron*, 2000; 26: 659-670
- [89] Wellman C.L.: Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *J. Neurobiol.*, 2001; 49: 245-253
- [90] West A.E., Griffith E.C., Greenberg M.E.: Regulation of transcription factors by neuronal activity. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002; 3: 921-931
- [91] Wiedemann K., Holsboer F.: Plasma dexamethasone kinetics during the DST after oral and intravenous administration of the test drug. *Biol. Psychiatry*, 1987; 22: 1340-1348
- [92] Wierońska J.M., Pilc A.: Depression and schizophrenia viewed from the perspective of amino acidergic neurotransmission: Antipodes of psychiatric disorders. *Pharmacol. Ther.*, 2019; 193: 75-82
- [93] Yip J., Soghomonian J.J., Blatt G.J.: Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. *Acta Neuropathol.*, 2007; 113: 559-568
- [94] Ziegler D.R., Edwards M.R., Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P., Cullinan W.E.: Brainstem origins of glutamatergic innervation of the rat hypothalamic paraventricular nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 2012; 520: 2369-2394
- [95] Zobel A.W., Nickel T., Künzel H.E., Ackl N., Sonntag A., Ising M., Holsboer F.: Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiatr. Res.*, 2000; 34: 171-181

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.