

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η εμπλοκή του ιππόκαμπου σε ψυχιατρικά νοσήματα

Η κύρια φυσιολογική αποστολή του ιππόκαμπου επικεντρώνεται στη λειτουργία της επεισοδιακής μνήμης. Η νευρωνική πλαστικότητα, που συνίσταται στην ενδυνάμωση και την αποδυνάμωση συνάψεων, αποτελεί το μηχανισμό διά του οποίου επιτελείται η εν λόγω λειτουργία. Με δεδομένη την καθοριστική εμπλοκή του ιππόκαμπου στο αυτοβιογραφικό τμήμα της μνήμης, είναι απόλυτα αναμενόμενη η εμπλοκή του σε ψυχιατρικά νοσήματα. Η νευρωνική πλαστικότητα πλήττεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις που εμπλέκουν στρεσογόνες διαδικασίες, γεγονός που ανιχνεύεται στην κατάθλιψη, στη σχιζοφρένεια και στη νόσο Alzheimer, ενώ η διαταραχή μετατραυματικού stress (PTSD) αποτελεί χαρακτηριστικό νόσημα για την πρόκληση οργανικών διαταραχών από ένα σαφές εξωτερικό γεγονός. Φαίνεται ότι, παρά τις διάφορες θεωρίες που υπάρχουν για τα νοσήματα τα οποία προαναφέρθηκαν, η νευρωνική πλαστικότητα πλήττεται ανεξάρτητα από τη βασική αιτία, που άλλωστε για τα συγκεκριμένα νοσήματα παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζεται σε μια συνδυαστική-συνθετική θεώρηση βασικών ψυχιατρικών νοσημάτων προκειμένου να καταλήξουμε σε κοινούς δρόμους έκφρασης, στο βαθμό που έχει αποκαλύψει η έρευνα. Σταδιακά, αποκαλύπτονται κοινοί δρόμοι στην παθοφυσιολογία των ανωτέρω νοσημάτων που συσχετίζονται με τη συναπτική λειτουργία. Η συρρίκνωση του ιππόκαμπου φαίνεται να είναι κοινό εύρημα, αν και υπάρχουν εξαιρέσεις. Η μείωση της πυκνότητας του δενδριτικού δικτύου αποτελεί επίσης συχνό εύρημα, αφού με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η συνολική συναπτική επιφάνεια και καταδεικνύονται ότι παράλληλα με τον όγκο εκπίπτει και η συναπτική λειτουργία. Ωστόσο, παρά την πρόοδο στη Νευροφυσιολογία και τη Νευροπαθολογία, δεν υπάρχει μια ακριβής σύνδεση των ευρημάτων και των κλινικών εκδηλώσεων. Για κάτι τέτοιο απαιτείται η αποκάλυψη πολλών βημάτων, με σχέση αιτίας-αποτελέσματος, ώστε να προσδιοριστούν και να συνδεθούν τα κοινά ευρήματα και η διαφορετικότητα στις εκδηλώσεις των νοσημάτων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιππόκαμπος αποτελεί μια περιοχή του εγκεφάλου η οποία έχει ως κύρια αποστολή την καταγραφή των μνημονικών εγχαράξεων, εξυπηρετώντας τη λειτουργία της επεισοδιακής μνήμης. Η επεισοδιακή μνήμη αποτελεί τμήμα της δηλωτικής μνήμης, δηλαδή εκείνης που μπορεί να εκφραστεί διά του λόγου, σε αντίθεση με τη μνημονική λειτουργία, η οποία αφορά στην εκμάθηση δεξιοτήτων που αποκτά ο άνθρωπος με επίκτητο τρόπο. Ο ιππόκαμπος συνδέεται με πολλές άλλες περιοχές του εγκεφάλου, με τις οποίες αλληλεπιδρά λειτουργικά. Αυτό καταδεικνύεται τόσο από την ανατομική μελέτη, όσο και από την αναγκαιότητα της μνήμης σε άλλες ψυχικές λειτουργίες, όπως η κρίση, η σκέψη, ακόμη και το συναίσθημα. Ψυχιατρικά νοσήματα,

το καθένα από τα οποία πλήττει –παροδικά ή μόνιμα– μια πλειάδα (άλλοτε άλλου αριθμού) ψυχικών λειτουργιών, περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο σ' ό,τι αφορά στα έως τώρα γνωστά παθολογικά τους ευρήματα.

2. Ο ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΟΥ STRESS

Στη διαταραχή μετατραυματικού stress (ΔΜΣ) (post-traumatic stress disorder, PTSD), ο ασθενής βιώνει κατ' επανάληψη ένα ψυχοτραυματικό γεγονός του παρελθόντος υπό μορφή έντονων, ενοχλητικών αναμνήσεων που εισβάλουν απροειδοποίητα, εφιαλτών και ανάκλησης εικόνων του παρελθόντος. Η ΔΜΣ συνοδεύεται από υπερεπαγρύπνηση προκειμένου να αποφευχθούν καταστάσεις που θυμίζουν

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(4):422–432
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(4):422–432

**Ι. Αναστασιάδης,
Γ. Γαρυφαλλός**

*Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική,
Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη*

The involvement
of the hippocampus
in psychiatric diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Alzheimer
Διαταραχή μετατραυματικού stress
Ιππόκαμπος
Κατάθλιψη
Σχιζοφρένεια

*Υποβλήθηκε 10.11.2014
Εγκρίθηκε 24.11.2014*

το τραύμα, αδυναμία συγκέντρωσης, αϋπνία, αίσθημα αποξένωσης από τους άλλους, ενώ τα συμπτώματα θα πρέπει να έχουν χρονική διάρκεια τουλάχιστον ενός μήνα.¹

Μετά από ένα τραυματικό γεγονός οι περισσότεροι θα ανακάμψουν, ενώ κάποιοι θα εμφανίσουν ΔΜΣ, από τους οποίους αρκετοί θα ανακάμψουν χωρίς θεραπεία.^{2,3} Κάποτε, το πλέον αναγνωρισμένο αίτιο ήταν η έκθεση σε πολεμική εμπειρία. Σήμερα, στα αίτια περιλαμβάνονται ο βιασμός, η βίαιη ληστεία, τα δυστυχήματα με μεταφορικά μέσα, οι φυσικές καταστροφές, ακόμη και ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.³ Μετά από έκθεση σε πόλεμο, η πιθανότητα εμφάνισης της ΔΜΣ αυξάνεται όταν συνυπάρχει και σωματική βλάβη, χωρίς όμως εμφανή συσχέτισμο με τη βαρύτητα του τραύματος. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η πρόκληση της οποιασδήποτε σωματικής κάκωσης επιτείνει την ήδη υπάρχουσα αγωνία θανάτου.⁴ Η ΔΜΣ έχει φανεί ότι μπορεί να συνοδεύεται από γνωστικά ελλείμματα^{5,6} και μάλιστα η βαρύτητά της φαίνεται να συσχετίζεται με τη βαρύτητα των γνωστικών ελλειμμάτων.⁷ Το γεγονός αυτό καθιστά εμφανή την εμπλοκή του ιππόκαμπου, αλλά η όλη παθοφυσιολογία της νόσου περιλαμβάνει περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, η αμυγδαλή, η νήσος του Reil και τα πρόσθια τμήματα της έλικας του προσαγωγίου.⁸ Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΔΜΣ, ανεξάρτητα από τη φύση του τραύματος, συνοδεύεται από μνημονικά ελλείμματα.⁹⁻¹¹ Ωστόσο, υπάρχουν διαφωνίες.^{12,13}

2.1. Όγκος του ιππόκαμπου

Από παλαιά φάνηκε να υπάρχει μια μείωση του όγκου του ιππόκαμπου σε περιπτώσεις ΔΜΣ.¹⁴ Υπάρχουν μετα-αναλύσεις στις οποίες βρέθηκε αμφοτερόπλευρη μείωση του όγκου του ιππόκαμπου σε πάσχοντες από ΔΜΣ.^{15,16} Από την άλλη πλευρά, μια μελέτη σε διδύμους, από τους οποίους ο ένας ήταν βετεράνος πολέμου με ΔΜΣ και ο άλλος όχι, έδειξε ότι ο όγκος του ιππόκαμπου ήταν παρόμοιος.¹⁷ Τέτοια ευρήματα οδηγούν στη σκέψη ότι ο μειωμένος όγκος του ιππόκαμπου αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για τη ΔΜΣ.¹⁸ Σε μια συστηματική ανασκόπηση¹⁹ βρέθηκε ότι ο όγκος του ιππόκαμπου παρουσίαζε αμφοτερόπλευρη μείωση. Αν και άλλες περιοχές του εγκεφάλου εμφάνισαν μειωμένο όγκο (έλικα του προσαγωγίου, προμετωπιαίος φλοιός, κροταφικός λοβός), η διαφορά ήταν χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Οι συγγραφείς, ωστόσο, υπέθεσαν ότι ο μειωμένος όγκος του ιππόκαμπου μπορεί να αποτελεί μέρος των προδιαθεσικών παραγόντων, σε συμφωνία με τους Gilbertson et al.¹⁸ Σε μια μετα-ανάλυση,²⁰ όπου συμπεριλήφθηκαν άτομα με ΔΜΣ, ένα ποσοστό των οποίων μετρήθηκε στον αλκοολισμό, φάνηκε ότι οι πάσχοντες από ΔΜΣ χωρίς αλκοολισμό είχαν μικρότερο όγκο ιππόκαμπου

αμφοτερόπλευρα, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, στοιχείο που συνηγορεί στο ότι από μόνη της η ΔΜΣ μπορεί να προκαλέσει βλάβες στον ιππόκαμπο. Ο αλκοολισμός, όταν συνόδευε τη ΔΜΣ, επέτεινε περαιτέρω το φαινόμενο (ακόμη μικρότερος όγκος ιππόκαμπου).

Σε μια μελέτη²¹ συμπεριλήφθηκαν πάσχοντες από ΔΜΣ μετά από αεροπορικό δυστύχημα (13 άρρενες και 2 θήλειες), κανένας από τους οποίους δεν ελάμβανε ψυχοτρόπες ουσίες κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από το ατύχημα. Η σύγκριση έγινε με 15 υγιείς μάρτυρες, με αντιστοιχία φύλου και ηλικίας. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον όγκο του ιππόκαμπου μεταξύ πασχόντων και υγιών, εύρημα το οποίο σημαίνει ότι ο όγκος του ιππόκαμπου δεν επηρεάστηκε. Το σημαντικό στοιχείο στην εν λόγω μελέτη είναι το ότι ο χρόνος κατά τον οποίο έλαβε χώρα το τραυματικό γεγονός ήταν ίδιος για όλους τους ασθενείς. Η σχέση του όγκου του ιππόκαμπου και της ΔΜΣ περιπλέκεται, αφού ένα αξιολογικό εύρημα αποτελεί η διατήρηση του όγκου του ιππόκαμπου σε παιδιά με ΔΜΣ.¹⁶ Φαίνεται να υπάρχουν λεπτότερες παθοφυσιολογικές διαδικασίες στον ιππόκαμπο που συσχετίζονται με την πάροδο του χρόνου.

2.2. Μνημονική λειτουργία

Η σχέση μεταξύ της μείωσης του όγκου του ιππόκαμπου και της έκπτωσης της μνημονικής λειτουργίας σε κάποιες περιπτώσεις τεκμηριώνεται,²² ενώ σε άλλες όχι.²³ Στην αξιολόγηση της μνημονικής λειτουργίας στη ΔΜΣ θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η οποιαδήποτε συνοσηρότητα που μπορεί να συνυπάρχει. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη βρέθηκε ότι βετεράνοι πολέμου πάσχοντες από ΔΜΣ δεν είχαν μνημονικά ελλείμματα αν δεν υπήρχε συνοσηρότητα, όπως καταθλιπτικές εκδηλώσεις ή κατάχρηση ουσιών.²⁴

2.3. Γλυκοκορτικοειδή

Τα επίπεδα της κορτιζόλης σε άτομα με ΔΜΣ που επιβίωσαν από το Ολοκαύτωμα μετρήθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους μάρτυρες.²⁵ Πιθανολογήθηκε ότι το χρόνιο stress προκαλεί μια καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA). Ωστόσο, σε μελέτη που αφορούσε σε παιδιά ατόμων που επιβίωσαν από το Ολοκαύτωμα βρέθηκε ότι τα επίπεδα κορτιζόλης ήταν και πάλι χαμηλά, στοιχείο το οποίο σημαίνει ότι στην όλη διαδικασία πιθανόν να εμπλέκονται και κληρονομικοί παράγοντες.^{26,27} Αντίθετα, σε άλλη μελέτη βετεράνων από τον πόλεμο του Βιετνάμ με ΔΜΣ,²⁸ οι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Σε μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν πάσχοντες από ΔΜΣ, λόγω κακοποίησης κατά την παιδική ηλικία, διαπιστώθηκε

ότι η υπενθύμιση του τραυματικού γεγονότος επέφερε μια αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης. Σύμφωνα με τους ερευνητές, τα χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης πιθανόν να αποτελούν αντιστάθμισμα για τις περιόδους του stress.²⁹

2.4. Γενετικοί παράγοντες

Η έρευνα προσανατολίζεται προς γενετικούς παράγοντες που προδιαθέτουν στην πρόκληση και την ανάπτυξη της ΔΜΣ. Έτσι, πρόσφατα ενοχοποιήθηκε ένας πολυμορφισμός απλού νουκλεοτιδίου (Val66Met), κατά τον οποίο ο Met τύπος προσδίδει χαμηλότερη λειτουργικότητα στον BDNF. Οι φορείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΔΜΣ.³⁰ Σε πάσχοντες από ΔΜΣ εφαρμόστηκε θεραπεία έκθεσης. Φάνηκε ότι οι πάσχοντες που εξέφραζαν τον Met τύπο BDNF είχαν μικρότερη θεραπευτική απόκριση στη θεραπεία και κατά συνέπεια χειρότερη έκβαση.³¹ Εκτός από τον πολυμορφισμό, τα επίπεδα του BDNF παρουσιάζουν διακυμάνσεις στη ΔΜΣ. Έτσι, σύντομα μετά από το τραύμα ο BDNF εμφανίζει αύξηση των επιπέδων του, αλλά στη συνέχεια επέρχεται σταδιακή μείωση.^{32,33}

2.5. Νευροφυσιολογία

Η περιοχή του εγκεφάλου που κατά κύριο λόγο ενεργοποιείται κατά την έκλυση της φοβικής αντίδρασης είναι η αμυγδαλή.³⁴ Κατά τη διάρκεια, λοιπόν, του τραυματικού γεγονότος, η ενεργοποίηση της αμυγδαλής είναι αυτή που θα προκαλέσει τη συναισθηματική αναστάτωση την οποία θα βιώσει το άτομο που βρίσκεται υπό την πίεση του συμβάντος. Ο ιππόκαμπος θα καταγράψει σε συνειδητό επίπεδο την όλη κατάσταση υπό μορφή επεισοδίου. Επιγραμματικά, η συναισθηματική και η ασυνείδητη σύνδεση μεταξύ του ανεξάρτητου ερεθίσματος το οποίο είναι υπεύθυνο για τη φοβική αντίδραση (π.χ. η μάχη) και του εξαρτημένου ερεθίσματος θα γίνει στην αμυγδαλή, ενώ ο ιππόκαμπος θα καταγράψει τα υπόλοιπα στοιχεία που συνιστούν το επεισόδιο (π.χ. ο χώρος, οι άλλοι παρευρισκόμενοι, ο χρόνος κ.λπ.).

Η έντονη ενεργοποίηση της αμυγδαλής προκαλεί μείωση της λειτουργίας του ιππόκαμπου,³⁵ χωρίς ωστόσο να την καταργεί τελείως, ανάλογα με τη βαρύτητα του συναισθηματικού τραύματος. Αυτό μπορεί να ερμηνεύσει την αδυναμία λεπτομερούς ανάμνησης του τραυματικού γεγονότος από κάποια άτομα. Ωστόσο, με δεδομένο ότι οι συνδέσεις της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου είναι αμφοτερόπλευρες, η ανάμνηση στοιχείων του τραυματικού γεγονότος είναι πιθανό να προκαλέσει τη διέγερση της αμυγδαλής και την εκ νέου πρόκληση φοβικής αντίδρασης (εικ. 1). Η ανάμνηση του επεισοδίου μπορεί να επιτευχθεί με στοιχεία που από μόνα τους δεν είναι τραυματικά, όπως ο χώρος στον οποίο έλαβε χώρα το επεισόδιο.



Εικόνα 1. Οι αμοιβαίες συνδέσεις ιππόκαμπου-αμυγδαλής οδηγούν στη μνημονική καταγραφή του τραυματικού επεισοδίου (μαύρες συνεχείς γραμμές), αλλά και στην έκλυση φοβικής αντίδρασης κατά την ανάμνησή του (γαλάζιες διακεκομμένες γραμμές).

3. Ο ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η έκπτωση της μνημονικής λειτουργίας σε καταθλιπτικούς ασθενείς, με κύριο παράδειγμα την ψευδοάνοια της κατάθλιψης, δείχνει ότι ο ιππόκαμπος συμμετέχει στην όλη παθοφυσιολογία της νόσου.

3.1. Όγκος του ιππόκαμπου

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι McKinnon et al³⁶ μελέτησαν με εφαρμογή μαγνητικής τομογραφίας (MRI) 1.167 ασθενείς πάσχοντες από μείζονα κατάθλιψη και έδειξαν ότι ο όγκος του ιππόκαμπου παρουσίαζε αμφοτερόπλευρη μείωση στην MRI, ιδίως στους πάσχοντες από επαναλαμβανόμενα καταθλιπτικά επεισόδια, εύρημα σύμφωνο και με παλαιότερες απεικονιστικές μελέτες με εφαρμογή MRI.^{37,38} Σε μελέτη με εφαρμογή τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) φάνηκε ότι, μετά από τη θεραπεία κατάθλιψης με ψυχωσικές εκδηλώσεις, η ελάττωση των ψυχωσικών εκδηλώσεων συμπορευόταν με τη σταδιακή αύξηση της λειτουργικότητας του ιππόκαμπου.³⁹

Σε ασθενείς πάσχοντες από σύνδρομο Cushing, στο οποίο προκαλείται υπερκορτιζολαιμία, ένα ποσοστό που μπορεί να φθάσει και το 60% των πασχόντων εμφανίζει καταθλιπτικές διαταραχές.⁴⁰ Πάσχοντες από τη νόσο Cushing έχουν μειωμένο όγκο ιππόκαμπου και έκπτωση μνημονικής λειτουργίας, στοιχείο που είναι αναστρέψιμο με τη θεραπεία της νόσου.⁴¹ Σε γυναίκες με μείζονα κατάθλιψη, οι οποίες υπέστησαν σεξουαλική κακοποίηση πριν από την έναρξη της εφηβείας, βρέθηκε μείωση του όγκου του ιππόκαμπου.⁴²

3.2. Νευρωνική πλαστικότητα

Εκτός από την αρχική και καθιερωμένη πλέον υπόθεση των μονοαμινών, για την παθοφυσιολογία της νόσου, η τρέχουσα έρευνα προσανατολίζεται σε ευρήματα τα οποία αφορούν όλο και περισσότερο στη διαταραχή της νευρωνικής πλαστικότητας, που με τη σειρά της εμπλέκεται στη νευρογένεση και στη μορφολογία των νευρώνων.⁴² Με δεδομένο, ωστόσο, ότι οι στρεσογόνες εμπειρίες προδιαθέτουν, σε συνδυασμό με γενετικούς παράγοντες, στην εκδήλωση της κατάθλιψης, η έρευνα έδειξε ότι ο ΗΡΑ βρίσκεται σε αυξημένη δραστηριότητα στην κατάθλιψη.⁴⁴ Οι μισοί, περίπου, καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα του ΗΡΑ.⁴⁵ Είναι γνωστό από παλαιά ότι τα γλυκοκορτικοειδή παρεμποδίζουν το σχηματισμό του BDNF, με βάση τη συναπτική δραστηριότητα.⁴⁶ Έτσι, η αύξηση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών κατά την κατάθλιψη, μέσω της εμπλοκής τους στη νευρωνική πλαστικότητα, οδηγεί σε διαταραχή της νευρογένεσης και της ανάπτυξης των νευρώνων στον ιππόκαμπο. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα παρεμβαίνουν στην αποκατάσταση της νευρωνικής πλαστικότητας στον ιππόκαμπο.⁴⁷ Μάλιστα, η νευρογένεση στον ιππόκαμπο θεωρήθηκε ως αναγκαία προϋπόθεση για την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.⁴⁸ Μακρά χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων επιφέρει μια αύξηση της Wnt-2, η οποία, όπως αναφέρθηκε, συμβάλλει στην ανάπτυξη των νευρώνων και στις διακλαδώσεις των δενδριτών, ενώ, σε πειραματικό επίπεδο, η πρόκληση αυξημένης παραγωγής Wnt-2 στην οδοντωτή έλικα μπορεί να έχει αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.⁴⁹

Ωστόσο, αυτή καθ' αυτή η διαταραχή της νευρογένεσης δεν είναι επαρκής για την ερμηνεία της μείωσης του όγκου του ιππόκαμπου. Πράγματι, έχει υπολογιστεί ότι ο περιορισμός της δημιουργίας νέων νευρώνων είναι πολύ μικρός για να αποτελεί τη μόνη αιτία αναφορικά με τη μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, που μπορεί να ανέλθει στο 10–15%. Το εμφανέστερο αίτιο, χωρίς να αποτελεί με απόλυτη βεβαιότητα το τελικό, είναι η μείωση της διακλάδωσης των δενδριτών, που μειώνει την όλη συναπτική επιφάνεια.^{50–52} Τέλος, χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου (Zn) έχουν βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα κατάθλιψης σε κυκλώματα γλουταμινεργικών νευρώνων που εμπλέκουν την αμυγδαλή, το φλοίο και τον ιππόκαμπο. Η εξωγενής χορήγηση Zn φάνηκε ότι είχε αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.^{53,54}

4. Ο ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Η έρευνα του νευροβιολογικού υπόβαθρου της σχιζοφρένειας έχει αναπτυχθεί σε μεγάλο βαθμό κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Τα ευρήματα από την εφαρμογή MRI

επιβεβαιώνουν τις δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου στη νόσο, οι οποίες περιλαμβάνουν τη διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος, την εμπλοκή δομών του κροταφικού λοβού, όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και η παραϊπποκάμπεια έλικα, του βρεγματικού λοβού, κυρίως της υπερχειλείου και της γωνιώδους έλικας, καθώς και υποφλοιωδών περιοχών, όπως το μεσολόβιο, ο θάλαμος και τα βασικά γάγγλια. Η εμπλοκή τόνων περιοχών του εγκεφάλου στην παθογένεια της σχιζοφρένειας οδήγησε στην πρόταση μιας σειράς θεωριών για την κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο αναπτύσσεται η νόσος και προκαλεί τις κλινικές εκδηλώσεις της. Έτσι, οι Weinberger et al⁵⁵ θεώρησαν τη σχιζοφρένεια ως μια νευροαναπτυξιακή νόσο και πρότειναν ένα «μοντέλο αποσύνδεσης» (*disconnection model*) για να εξηγήσουν το πώς οι μεταβολές στις δομές του κροταφικού λοβού είναι δυνατό να διακόψουν συνδέσεις μεταξύ των προμετωπιαίων και των κροταφολιμβικών περιοχών.

4.1. Όγκος του ιππόκαμπου

Ο ιππόκαμπος εμπλέκεται, μαζί με άλλες δομές του εγκεφάλου, στην όλη παθολογία της σχιζοφρένειας. Μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε MRI έδειξαν μια μείωση του όγκου του ιππόκαμπου σε ασθενείς πάσχοντες από σχιζοφρένεια,⁵⁶ ακόμη και κατά το πρώτο επεισόδιο.^{57–59} Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση,⁵⁹ που αφορούσε στη μείωση του όγκου του ιππόκαμπου κατά το πρώτο επεισόδιο της σχιζοφρένειας και στην περαιτέρω πορεία της, οι ερευνητές περιέλαβαν 44 μελέτες και ένα σύνολο 1.669 ασθενών. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια υπάρχει μια σημαντική αμφοτερόπλευρη μείωση του όγκου του ιππόκαμπου. Η μείωση του όγκου φάνηκε να επηρεάζει περισσότερο τον αριστερό ιππόκαμπο. Η μείωση διαπιστώνεται τόσο κατά το πρώτο επεισόδιο όσο και σε επόμενες φάσεις της νόσου, εύρημα που συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης μιας νευροαναπτυξιακής προέλευσης της σχιζοφρένειας. Ενδιαφέρουσα παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι τόσο κατά το πρώτο επεισόδιο όσο και κατά τη χρόνια πορεία της νόσου ο όγκος του ιππόκαμπου ήταν μειωμένος στον ίδιο περίπου βαθμό. Μελέτες σε διδύμους έδειξαν ότι αυτό αποτελεί τμήμα της εγγενούς προδιάθεσης για την ανάπτυξη σχιζοφρένειας. Με την εφαρμογή PET διαπιστώθηκε μια έκπτωση στη μεταβολική δραστηριότητα του ιππόκαμπου, η οποία συσχετίζεται με την ανάπτυξη των συμπτωμάτων.⁶⁰

4.2. Νευροχημεία – Νευροπαθολογία

Από νευροχημικές μελέτες στον ιππόκαμπο διαπιστώθηκαν μεταβολές στους ιοντοτρόπους υποδοχείς του γλουταμικού οξέος,^{61,62} στους υποδοχείς GABA,^{63,64} στους

νικοτινικούς υποδοχείς⁶⁵ και στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς.⁶⁶ Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης σε σχέση με υγιή άτομα, εύρημα που συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι οι βλάβες στον ιππόκαμπο προκαλούνται από μηχανισμούς παρόμοιους με εκείνους του stress.^{67,68}

Σε ό,τι αφορά στις μεταβολές του ιππόκαμπου σε κυτταρικό επίπεδο στη σχιζοφρένεια, αυτές είναι αρκετές και οι σχετικές μελέτες καταλήγουν σε συμφωνία σε κάποια σημεία, ενώ εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε άλλα. Μια πρώτη παρατήρηση έγινε από τους Jacob και Beckmann⁶⁹ το 1986 και αφορά στην εντόπιση σε λανθασμένη θέση στον ενδορρινικό φλοιό θυσάνων νευρώνων, ιδιαίτερα αποτελούμενων από προ-άλφα κύτταρα (*pre-alpha cells*). Αργότερα, οι Falkai et al⁷⁰ επιβεβαίωσαν και αυτοί τα ευρήματα, παρατηρώντας ότι το μέγεθος των θυσάνων στους άρρενες πάσχοντες ήταν περιορισμένο. Τα προ-άλφα κύτταρα συμμετέχουν στην ανάδυση της διατιτραίνουσας οδού, με την οποία καταφθάνουν πολλές διεγερτικές ώσεις στον ιππόκαμπο. Το εν λόγω εύρημα σημαίνει ότι κάθε δυσλειτουργία σε αυτούς τους νευρώνες θα επιφέρει μια επί πλέον δυσλειτουργία στον ιππόκαμπο.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό το οποίο συνηγορεί υπέρ μιας πρώιμης αναπτυξιακής ανωμαλίας είναι η αποδιοργάνωση των πυραμιδικών κυττάρων στον ιππόκαμπο.⁷¹ Τα ευρήματα αναφέρουν μια μεγάλη μεταβλητότητα σ' ό,τι αφορά στον προσανατολισμό των πυραμιδικών κυττάρων, κυρίως στα όρια της CA1 περιοχής με τη CA2 και στο υπόθεμα. Μια διαταραχή στο σχήμα του ιππόκαμπου μπορεί να εξηγήσει αυτόν τον ποικίλο προσανατολισμό των κυττάρων.⁷² Έχει αναφερθεί μια μείωση της περιοχής των πυραμοειδών κυττάρων σε εγκάρσια διατομή,^{73,74} αν και δεν συμφωνούν όλες οι μελέτες.⁷⁵ Ο συνολικός αριθμός των πυραμιδικών κυττάρων στον ιππόκαμπο δεν φαίνεται να διαταράσσεται.^{76,77}

Σε ό,τι αφορά στη διαταραχή της συναπτικής λειτουργίας στον ιππόκαμπο, μελέτες δείχνουν μια μείωση σε πρωτεΐνες της μετασυναπτικής πυκνώσης (*postsynaptic density, PSD*), όπως η συναπτοφυσίνη, η SNAP-25 και η συναψίνη.⁷⁸⁻⁸⁰ Με εφαρμογή μεθόδων ανοσοϊστοχημείας βρέθηκε ότι οι συναπτικές πρωτεΐνες κομπλεξίνη I και κομπλεξίνη II ήταν μειωμένες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.⁸¹

Ο ιππόκαμπος, ως γνωστό, λαμβάνει πολλαπλού τύπου πληροφορίες μέσω του ενδορρινικού φλοιού και κατόπιν τις προβάλλει προς το φλοιό και το μεταιχμιακό σύστημα. Έτσι, συμπεραίνεται ότι με αυτές τις συνδέσεις επηρεάζονται δύο λειτουργίες που εμφανίζουν ανωμαλίες στη σχιζοφρένεια: η μνήμη σε συνεργασία με συνειρμικές περιοχές του φλοιού και η ρύθμιση του συναισθήματος σε συνεργασία με τον

υποθάλαμο, το θάλαμο, την έλικα του προσαγωγίου και την αμυγδαλή. Οπωσδήποτε, πολλές άλλες περιοχές του εγκεφάλου εμπλέκονται στη συνολική παθολογία. Βλάβες στις συγκεκριμένες περιοχές οδηγούν σε μη ομαλή προσαγωγή προς τον ιππόκαμπο, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας του.

4.3. Νευρωνική πλαστικότητα

Σε ό,τι αφορά στη νευρωνική πλαστικότητα, βρέθηκε ότι οι NMDA υποδοχείς υπολειπώνονται στη σχιζοφρένεια, με επακόλουθο τη δυσλειτουργία των μαθησιακών διαδικασιών.⁸² Άλλο εύρημα που συνηγορεί υπέρ της εμπλοκής των NMDA υποδοχέων στη σχιζοφρένεια είναι οι ψυχωσικές εκδηλώσεις, παρόμοιες με αυτές της σχιζοφρένειας, που προκαλούνται από τη χορήγηση ενός ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων (π.χ. φαινυλκυκλιδίνη, κεταμίνη).⁸³

Μια άλλη πιθανή εμπλοκή του ιππόκαμπου σε προβλητικά παρανοϊκά φαινόμενα, που όμως απαιτεί έρευνα για την τεκμηρίωσή του, είναι η άμεση σχέση του με την αυτοβιογραφική μνήμη, γεγονός που ενδεχομένως προκαλεί εμπλοκή στον τρόπο αξιολόγησης της εξωτερικής πραγματικότητας. Μια διαστρεβλωμένη εσωτερική πραγματικότητα, όταν προβάλλεται στο εξωτερικό, αποτελεί δομικό υλικό για τη δημιουργία παραληρήματος.^{84,85} Μειωμένος όγκος ιππόκαμπου έχει διαπιστωθεί και σε καταστάσεις που βρίσκονται στο όριο του φάσματος των ψυχωσικών διαταραχών, όπως η μεταιχμιακή προσωπικότητα, ιδίως γυναικών που υπέστησαν κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία.⁸⁶ Στη μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας είναι δυνατό να περιλαμβάνονται παραληρητικές ιδέες, μέσω προβλητικών μηχανισμών, στοιχείο που καθιστά την αυτοβιογραφική μνήμη περισσότερο εμπλεκόμενη σε διαταραχές του σκεπτικού περιεχομένου. Βέβαια, η έως τώρα επιβεβαιωμένη εμπλοκή του ιππόκαμπου στη σχιζοφρένεια αφορά περισσότερο στα νευροφυσιολογικά ευρήματα, παρά σε ένα βασίμο συσχετισμό μεταξύ βλαβών και κλινικών εκδηλώσεων.⁸⁷

5. Ο ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Η νόσος Alzheimer συνιστά μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), στην οποία πλήττονται οι γνωστικές λειτουργίες. Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη γεροντικών πλακών (*neuritic plaques*) και νευροϊνδιακών τολυπίων (*neurofibrillary tangles*), καθώς και από μια εκτεταμένη ανώμαλη απώλεια νευρώνων.⁸⁸ Το κύριο συστατικό των νευριτιδικών πλακών είναι η β-αμυλοειδής πρωτεΐνη (Αβ), η οποία σχηματίζεται από 39-43 αμινοξέα. Η Αβ επικάθεται στους

νευρώνες, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη συναπτική επιφάνεια. Τα νευροϊνιδιακά τολύπια αποτελούν ενδοκυττάριο σχηματισμό. Προκύπτουν από την άθροιση στο κυτταρόπλασμα της φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης Ταυ, λόγω απώλειας της προηγούμενης συγγενείας της με τα μικροσωληνάρια. Το αξονικό λειτουργικό χαρακτηριστικό για τη νόσο είναι η διαταραχή της συναπτικής λειτουργίας, η οποία εκδηλώνεται με αλλοιώσεις τόσο στην προσυναπτική όσο και στη μετασυναπτική μεμβράνη και με μείωση του αριθμού των συνάψεων.

5.1. Όγκος του ιππόκαμπου

Με εφαρμογή MRI και ογκομετρία του ιππόκαμπου βρέθηκε ότι ο όγκος του σε άτομα με νόσο Alzheimer ήταν κατά 27% μικρότερος σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Σε άτομα που εμφάνιζαν ήπια γνωστική διαταραχή διαπιστώθηκε ότι ο όγκος του ιππόκαμπου ήταν κατά 13% μικρότερος συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες χωρίς έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών.⁸⁹ Φαίνεται ότι στον ιππόκαμπο, στα αρχικά στάδια της νόσου, πλήττεται κυρίως η CA1 περιοχή και το υπόθεμα. Στα τελικά στάδια της νόσου, μετά την εξάπλωση αυτής, οι εν λόγω περιοχές εμφανίζουν τη βαρύτερη βλάβη.⁹⁰ Οι West et al,⁹¹ σε μια ιστοπαθολογική μελέτη ασθενών με νόσο Alzheimer (n=9) και μη πασχόντων συνομηλίκων ατόμων (n=6), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η CA1 περιοχή είναι αυτή που εμφανίζει τη μεγαλύτερη απώλεια νευρώνων σε σχέση με τις υπόλοιπες περιοχές του ιππόκαμπου στους ασθενείς με νόσο Alzheimer. Σ' ό,τι αφορά στις γειτονικές περιοχές, η απώλεια νευρώνων δεν είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες και εντάσσεται στην απώλεια νευρώνων που συσχετίζεται με την ηλικία. Το εύρημα οδηγεί στη βασίμη υπόθεση ότι η CA1 περιοχή είναι η πλέον ευαίσθητη στο όποιο αίτιο προκαλεί την απώλεια νευρώνων και ότι η περιοχή αυτή ενδείκνυται ιδιαίτερα για τη μελέτη της παθολογίας της νόσου. Ένα ακόμη εύρημα της μελέτης είναι ο συσχετισμός μεταξύ της αξιολόγησης των ασθενών στη βραχεία δοκιμασία νοητικής κατάστασης (*mini mental state examination*, MMSE) και του ολικού αριθμού των νευρώνων στη CA1 περιοχή. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί και σε ένα άλλο ερώτημα, αν δηλαδή ο ιππόκαμπος συμμετέχει και σε άλλες γνωστικές λειτουργίες ή αν η συγκεκριμένη περιοχή αντικατοπτρίζει τις μεταβολές που συσχετίζονται με τη νόσο Alzheimer σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου.

5.2. Νευρωνική πλαστικότητα – γλυκοκορτικοειδή

Οι βλάβες που υφίσταται ο μεμονωμένος νευρώνας θα οδηγήσουν στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, όταν θα διαταραχθεί η συναπτική λειτουργία. Η εναπόθεση της

Αβ πρωτεΐνης μπορεί να επιφέρει καταστολή της μακράς διάρκειας ενδυνάμωσης (ΜΔΕ) μέσω υπερπόλωσης του νευρώνα. Η διαδικασία αυτή επιτελείται μέσω της παρατεταμένης αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} διά των διαύλων Ca^{2+} τύπου L.⁹² Με τον ίδιο μηχανισμό προκαλείται η ενεργοποίηση της καλσινευρίνης, η οποία με τη σειρά της επιφέρει την απευαισθητοποίηση των NMDA υποδοχέων.⁹³

Για την υπερκορτιζολαιμία στη νόσο Alzheimer δεν υπάρχει συμφωνία. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων κορτιζόλης στο πλάσμα σε πάσχοντες από τη νόσο Alzheimer,^{94,95} ενώ άλλου δεν υποστηρίζεται κάτι τέτοιο.⁹⁶ Επίσης, παρά την ήπια αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer, η σχετική αύξηση δεν διατηρείται ούτε αυξάνεται μακροπρόθεσμα, σε αντίθεση με την όλη ιδέα της υπόθεσης του καταρράκτη των γλυκοκορτικοειδών, η οποία με τέτοια ευρήματα αμφισβητείται για το αν έχει καθολική ισχύ.⁹⁷

Το σημείο στο οποίο μπορεί κάποιος να καταλήξει είναι ότι στη νόσο Alzheimer πλήττεται μεταξύ των άλλων και η νευρωνική πλαστικότητα στον ιππόκαμπο, καθώς και η νευρογένεση. Όπως αναφέρθηκε, η ΜΔΕ οδηγεί στην παραγωγή του BDNF. Αυτό μας παραπέμπει στη σκέψη ότι όσο περισσότερο κινητοποιείται η ΜΔΕ τόσο πιο πολύ παράγεται ο BDNF. Συνεπώς, η νοητική άσκηση αποτελεί παράγοντα πρόληψης ή επιβράδυνσης στην εμφάνιση της νόσου. Το ίδιο ισχύει και για τη σωματική άσκηση, μέσω της οποίας επέρχεται καλύτερη αιμάτωση του ιππόκαμπου, αγγειογένεση και παραγωγή νευροτρόφων παραγόντων.⁹⁸

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ιππόκαμπος είναι μια περιοχή η οποία αποτελεί σύγκλιση περιβάλλοντος και οργανικού υποστρώματος για πολλές διεργασίες. Στοιχεία του περιβάλλοντος και βιώματα καταγράφονται στον ιππόκαμπο, στο πλαίσιο της επεισοδιακής-αυτοβιογραφικής μνήμης. Με αυτόν τον τρόπο ο ιππόκαμπος παρέχει υλικό προς άλλες λειτουργίες, όπως η σκέψη και η κρίση, συμβάλλοντας, μεταξύ άλλων, στη διαμόρφωση ατομικής ταυτότητας και ιστορίας.

Η ΔΜΣ αποτελεί ενδεχομένως το πλέον χαρακτηριστικό παράδειγμα για την αλληλεπίδραση του ιππόκαμπου με το περιβάλλον, καθ' ότι οι όποιες δομικές και λειτουργικές βλάβες προκαλούνται από ένα σαφές εξωτερικό γεγονός. Τα ευρήματα είναι πολλές φορές αντικρουόμενα σ' ό,τι αφορά στις ακριβείς επιπτώσεις του ψυχοτραυματικού γεγονότος. Σε κάποιες περιπτώσεις προκαλείται μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, ενώ σε άλλες όχι. Το ίδιο ισχύει και για τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών. Για μια ακριβή διερεύνηση

ABSTRACT

The involvement of the hippocampus in psychiatric diseases

J. ANASTASIADES, G. GARYFALLOS

*Second Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Medical School, Psychiatric Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(4):422–432*

The main physiological function of the hippocampus is the processing of episodic memory. Neuronal plasticity, involving potentiation and depression of synapses, constitutes the mechanism by which this function is accomplished. As the hippocampus is involved in the autobiographical part of memory, it would be expected to be involved in psychiatric diseases. Neuronal plasticity is affected in many pathological situations in which stressor procedures are involved, such as depression, schizophrenia and Alzheimer's disease, and also post-traumatic stress disorder (PTSD), a characteristic disease in which organic disturbances are induced by a specific external event. Many theories have been developed about the pathogenic mechanisms of these diseases, but neuronal plasticity is affected in all, irrespective of their basic causes, which are largely unknown. This review provides a combined-composite approach to the main psychiatric diseases, concluding in their common ways of expression, according to research findings. Gradually, common pathways have been revealed in the pathophysiology of the above diseases, associated with synaptic function. The shrinkage of the hippocampus is a common finding, with some exceptions. Reduction in the density of the dendritic network also constitutes a common finding. This leads to a decrease in the total synaptic surface, indicating that along with reduction in hippocampal volume, synaptic function is impaired. Despite progress in understanding the neurophysiology and neuropathology, precise connection between research findings and clinical manifestations is lacking. Further pathophysiological steps need to be explored to reveal a cause-effect relationship, in order to explain the common findings and variety in manifestation of these diseases.

Key words: Alzheimer's disease, Depression, Hippocampus, Post-traumatic stress disorder, Schizophrenia

Βιβλιογραφία

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000:467–468
2. KARAMUSTAFALIOGLU OK, ZOHAR J, GÜVELI M, GAL G, BAKIM B, FOSTICK L ET AL. Natural course of post-traumatic stress disorder: A 20-month prospective study of Turkish earthquake survivors. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:882–889
3. ZOHAR J, JUVEN-WETZLER A, MYERS V, FOSTICK L. Post-traumatic stress disorder: Facts and fiction. *Curr Opin Psychiatry* 2008, 21:74–77
4. KOREN D, NORMAN D, COHEN A, BERMAN J, KLEIN EM. Increased PTSD risk with combat-related injury: A matched comparison study of injured and uninjured soldiers experiencing the same combat events. *Am J Psychiatry* 2005, 162:276–282
5. CHILDRESS JE, McDOWELL EJ, DALAI VV, BOGALE SR, RAMAMURTHY C, JAWAID A ET AL. Hippocampal volumes in patients with chronic combat-related posttraumatic stress disorder: A systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013, 25:12–25
6. JELINEK L, JACOBSEN D, KELLNER M, LARBIG F, BIESOLD KH, BARRE K ET AL. Verbal and nonverbal memory functioning in post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Clin Exp Neuropsychol* 2006, 28:940–948
7. QURESHI SU, LONG ME, BRADSHAW MR, PYNE JM, MAGRUDER KM, KIMBRELL T ET AL. Does PTSD impair cognition beyond the effect of trauma? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011, 23:16–28
8. LIBERZON I, SRIPADA CS. The functional neuroanatomy of PTSD: A critical review. *Prog Brain Res* 2008, 167:151–169
9. BREMNER JD, VERMETTEN E, AFZAL N, VYTHILINGAM M. Deficits in verbal declarative memory function in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 2004, 192:643–649
10. JENKINS MA, LANGLAIS PJ, DELIS D, COHEN R. Learning and memory in rape victims with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1998, 155:278–279
11. GOLIER JA, YEHUDA R, LUPIEN SJ, HARVEY PD, GROSSMAN R, ELKIN A. Memory performance in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2002, 159:1682–1688
12. NEYLAN TC, LENOCI M, ROTHLIND J, METZLER TJ, SCHUFF N, DU AT ET AL. Attention, learning, and memory in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2004, 17:41–46
13. KIVLING-BODÉN G, SUNDBOM E. Cognitive abilities related to post-traumatic symptoms among refugees from the former Yugoslavia in psychiatric treatment. *Nord J Psychiatry* 2003, 57:191–198
14. STEIN MB, KOVEROLA C, HANNA C, TORCHIA MG, McCLARTY B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual

- abuse. *Psychol Med* 1997, 27:951–959
15. KARL A, SCHAEFER M, MALTA LS, DÖRFEL D, ROHLER N, WERNER A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006, 30:1004–1031
 16. KITAYAMA N, VACCARINO V, KUTNER M, WEISS P, BREMNER JD. Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2005, 88:79–86
 17. GILBERTSON MW, PAULUS LA, WILLISTON SK, GURVITS TV, LASKO NB, PITMAN RK ET AL. Neurocognitive function in monozygotic twins discordant for combat exposure: Relationship to posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2006, 115:484–495
 18. GILBERTSON MW, SHENTON ME, CISZEWSKI A, KASAI K, LASKO NB, ORR SP ET AL. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002, 5:1242–1247
 19. CHILDRESS JE, McDOWELL EJ, DALAI VV, BOGALE SR, RAMAMURTHY C, JAWAID A ET AL. Hippocampal volumes in patients with chronic combat-related posttraumatic stress disorder: A systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013, 25:12–25
 20. HEDGES DW, WOON FL. Alcohol use and hippocampal volume deficits in adults with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biol Psychol* 2010, 84:163–168
 21. JATZKO A, ROTHENHÖFER S, SCHMITT A, GASER C, DEMIRAKCA T, WEBER-FAHR W ET AL. Hippocampal volume in chronic posttraumatic stress disorder (PTSD): MRI study using two different evaluation methods. *J Affect Disord* 2006, 94:121–126
 22. VYTHILINGAM M, LUCKENBAUGH DA, LAM T, MORGAN CA 3rd, LIPSCHITZ D, CHARNEY DS ET AL. Smaller head of the hippocampus in Gulf War-related posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 2005, 139:89–99
 23. WOODWARD SH, KALOUPEK DG, GRANDE LJ, STEGMAN WK, KUTTER CJ, LESKIN L ET AL. Hippocampal volume and declarative memory function in combat-related PTSD. *J Int Neuropsychol Soc* 2009, 15:830–839
 24. BARRETT DH, GREEN ML, MORRIS R, GILES WH, CROFT JB. Cognitive functioning and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1996, 153:1492–1494
 25. YEHUDA R, KAHANA B, BINDER-BRYNES K, SOUTHWICK SM, MASON JW, GILLER EL. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995, 152:982–986
 26. YEHUDA R, BIERER LM, SCHMEIDLER J, AFERIAT DH, BRESLAU I, DOLAN S. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of Holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1252–1259
 27. YEHUDA R, HALLIGAN SL, BIERER LM. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: Relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology* 2002, 27:171–180
 28. PITMAN RK, ORR SP. Twenty-four-hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1990, 27:245–247
 29. WHELER GH, BRANDON D, CLEMONS A, RILEY C, KENDALL J, LORIAUX DL ET AL. Cortisol production rate in posttraumatic stress disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:3486–3489
 30. ZHANG L, BENEDEK DM, FULLERTON CS, FORSTEN RD, NAIFEH JA, LI XX ET AL. PTSD risk is associated with BDNF Val66Met and BDNF overexpression. *Mol Psychiatry* 2014, 19:8–10
 31. FELMINGHAM KL, DOBSON-STONE C, SCHOFIELD PR, QUIRK GJ, BRYANT RA. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism predicts response to exposure therapy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2013, 73:1059–1063
 32. HAUCK S, KAPCZINSKI F, ROESLER R, DE MOURA SILVEIRA E Jr, MAGALHÃES PV, KRUEL LR ET AL. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010, 34:459–462
 33. DELL'OSSO L, CARMASSI C, DEL DEBBIO A, CATENA DELL'OSSO M, BIANCHI C, DA POZZO E ET AL. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33:899–902
 34. PHAN KL, WAGERT T, TAYLOR SF, LIBERZON I. Functional neuroanatomy of emotion: A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002, 16:331–348
 35. WHITE NM, McDONALD RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem* 2002, 77:125–184
 36. MCKINNON MC, YUCEL K, NAZAROV A, McQUEEN GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009, 34:41–54
 37. BREMNER JD, NARAYAN M, ANDERSON ER, STAIB LH, MILLER HL, CHARNEY DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000, 157:115–118
 38. VAKILI K, PILLAY SS, LAFER B, FAVA M, RENSCHAW PF, BONELLO-CINTRON CM ET AL. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: A magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2000, 47:1087–1090
 39. McCORMICK LM, BOLES PONTO LL, PIERSON RK, JOHNSON HJ, MAGNOTTA V, BRUMM MC. Metabolic correlates of antidepressant and antipsychotic response in patients with psychotic depression undergoing electroconvulsive therapy. *J ECT* 2007, 23:265–273
 40. KELLY WF, KELLY MJ, FARAGHER B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996, 45:715–720
 41. 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
 42. VYTHILINGAM M, HEIM C, NEWPORT J, MILLER AH, ANDERSON E, BRONEN R ET AL. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002, 159:2072–2080
 43. MASI G, BROVEDANI P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: Possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs* 2011, 25:913–931
 44. SWAAB DF, BAO AM, LUCASSEN PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005, 4:141–194
 45. ARBORELIUS L, OWENS MJ, PLOTSKY PM, NEMEROFF CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999, 160:1–12

46. COSI C, SPOERRI PE, COMELLI MC, GUIDOLIN D, SKAPER SD. Glucocorticoids depress activity-dependent expression of BDNF mRNA in hippocampal neurones. *Neuroreport* 1993, 4:527–530
47. CHEN AC, SHIRAYAMA Y, SHIN KH, NEVE RL, DUMAN RS. Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. *Biol Psychiatry* 2001, 49:753–762
48. PETRIK D, LAGACE DC, EISCH AJ. The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: Are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacology* 2012, 62:21–34
49. OKAMOTO H, VOLETI B, BANASR M, SARHAN M, DURIC V, GIRGENTI MJ ET AL. Wnt2 expression and signalling is increased by different classes of antidepressant treatments. *Biol Psychiatry* 2010, 68:521–527
50. TATA DA, ANDERSON BJ. The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: Implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiol Behav* 2010, 99:186–193
51. STOCKMEIER CA, MAHAJAN GJ, KONICK LC, OVERHOLSER JC, JURJUS GJ, MELTZER HY ET AL. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 2004, 56:640–650
52. CZÉH B, LUCASSEN PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007, 257:250–260
53. SWARDFAGER W, HERRMANN N, McINTYRE RS, MAZEREEUW G, GOLDBERGER K, CHA DS ET AL. Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2013, 37:911–929
54. TAKEDA A. Zinc signaling in the hippocampus and its relation to pathogenesis of depression. *J Trace Elem Med Biol* 2012, 26:80–84
55. WEINBERGER DR. On the plausibility of “the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996, 14(Suppl 3):15–115
56. NELSON MD, SAYKIN AJ, FLASHMAN LA, RIORDAN HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging – a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:433–440
57. JOYAL CC, LAAKSO MP, TIHONEN J, SYVÄLAHTI E, VILKMAN H, LAAKSO A ET AL. A volumetric MRI study of the entorhinal cortex in first episode neuroleptic-naïve schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002, 51:1005–1007
58. VELAKOULIS D, PANTELIS C, MCGORRY PD, DUDGEON P, BREWER W, COOK MET AL. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: A high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:133–141
59. ADRIANO F, CALTAGIRONE C, SPALLETTA G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neuroscientist* 2012, 18:180–200
60. FRISTON KJ, LIDDLE PF, FRITH CD, HIRSCH SR, FRACKOWIAK RS. The left medial temporal region and schizophrenia. A PET study. *Brain* 1992, 115:367–382
61. HARRISON PJ, McLAUGHLIN D, KERWIN RW. Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. *Lancet* 1991, 337:450–452
62. GAO XM, SAKAI K, ROBERTS RC, CONLEY RR, DEAN B, TAMMINGA CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: Effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1141–1149
63. REYNOLDS GP, CZUDEK C, ANDREWS HB. Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990, 27:1038–1044
64. SIMPSON MD, SLATER P, DEAKIN JF. Comparison of glutamate and gamma-aminobutyric acid uptake binding sites in frontal and temporal lobes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998, 44:423–427
65. FREEDMAN R, ADAMS CE, LEONARD S. The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000, 20:299–306
66. BURNET PW, EASTWOOD SL, HARRISON PJ. 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996, 15:442–455
67. STEEN NE, METHLIE P, LORENTZEN S, DIESET I, AAS M, NERHUS M ET AL. Altered systemic cortisol metabolism in bipolar disorder and schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res* 2014, 52:57–62
68. ELMAN I, ADLER CM, MALHOTRA AK, BIR C, PICKAR D, BREIER A. Effect of acute metabolic stress on pituitary-adrenal axis activation in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998, 155:979–981
69. JAKOB H, BECKMANN H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986, 65:303–326
70. FALKAI P, SCHNEIDER-AXMANN T, HONER WG. Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: Quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry* 2000, 47:937–943
71. KOVELMAN JA, SCHEIBEL A. A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984, 19:1601–1621
72. CASANOVA MF, STEVENS JR, BROWN R, ROYSTON C, BRUTON C. Disentangling the pathology of schizophrenia and paraphrenia. *Acta Neuropathol* 2002, 103:313–320
73. ARNOLD SE, FRANZ BR, GUR RC, GUR RE, SHAPIRO RM, MOBERG PJ ET AL. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry* 1995, 152:738–748
74. ZAIDEL DW, ESIRI MM, HARRISON PJ. Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: Investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997, 154:812–818
75. TODTENKOPF MS, BENES FM. Distribution of glutamate decarboxylase65 immunoreactive puncta on pyramidal and non-pyramidal neurons in hippocampus of schizophrenic brain. *Synapse* 1998, 29:323–332
76. HECKERS S, HEINSEN H, GEIGER B, BECKMANN H. Hippocampal neuron number in schizophrenia: A stereological study. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48:1002–1008
77. WALKER MA, HIGHLEY JR, ESIRI MM, McDONALD B, ROBERTS HC,

- EVANS SP ET AL. Estimated neuronal populations and volumes of the hippocampus and its subfields in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002, 159:821–828
78. YOUNG CE, ARIMA K, XIE J, HU L, BEACH TG, FALKAI P ET AL. SNAP-25 deficit and hippocampal connectivity in schizophrenia. *Cereb Cortex* 1998, 8:261–268
79. DAVIDSSON P, GOTTFRIES J, BOGDANOVIC N, EKMAN R, KARLSSON I, GOTTFRIES CG ET AL. The synaptic-vesicle-specific proteins rab3a and synaptophysin are reduced in thalamus and related cortical brain regions in schizophrenic brains. *Schizophr Res* 1999, 40:23–29
80. VAWTER MP, THATCHER L, USEN N, HYDE TM, KLEINMAN JE, FREED WJ. Reduction of synapsin in the hippocampus of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002, 7:571–578
81. SAWADA K, BARR AM, NAKAMURA M, ARIMA K, YOUNG CE, DWORK AJ ET AL. Hippocampal complexin proteins and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:263–272
82. COYLE JT, TSAI G, GOFF D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 1003:318–327
83. GREENE R. Circuit analysis of NMDAR hypofunction in the hippocampus, *in vitro*, and psychosis of schizophrenia. *Hippocampus* 2001, 11:569–577
84. CORCORAN R, FRITH CD. Autobiographical memory and theory of mind: Evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychol Med* 2003, 33:897–905
85. PERRY D, HENDLER T, SHAMAY-TSOORY SG. Projecting memories: The role of the hippocampus in emotional mentalizing. *Neuroimage* 2011, 54:1669–1676
86. DRIESSEN M, HERRMANN J, STAHL K, ZWAAN M, MEIER S, HILL A ET AL. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:1115–1122
87. HARRISON PJ. The hippocampus in schizophrenia: A review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004, 174:151–162
88. BRAAK H, BRAAK E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991, 82:239–259
89. DU AT, SCHUFF N, AMEND D, LAAKSO MP, HSU YY, JAGUST WJ ET AL. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 71:441–447
90. CALLEN DJ, BLACK SE, GAO F, CALDWELL CB, SZALAI JP. Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology* 2001, 57:1669–1674
91. WEST MJ, KAWAS CH, MARTIN LJ, TRONCOSO JC. The CA1 region of the human hippocampus is a hot spot in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 908:255–259
92. UEDA K, SHINOHARA S, YAGAMI T, ASAKURA K, KAWASAKI K. Amyloid beta protein potentiates Ca²⁺ influx through L-type voltage-sensitive Ca²⁺ channels: A possible involvement of free radicals. *J Neurochem* 1997, 68:265–271
93. CHEN QS, WEI WZ, SHIMAHARA T, XIE CW. Alzheimer amyloid beta-peptide inhibits the late phase of long-term potentiation through calcineurin-dependent mechanisms in the hippocampal dentate gyrus. *Neurobiol Learn Mem* 2002, 77:354–371
94. DAVIS KL, DAVIS BM, GREENWALD BS, MOHS RC, MATHÉ AA, JOHNS CA ET AL. Cortisol and Alzheimer's disease. I: Basal studies. *Am J Psychiatry* 1986, 143:300–305
95. UMEGAKI H, IKARI H, NAKAHATA H, ENDO H, SUZUKI Y, OGAWA O ET AL. Plasma cortisol levels in elderly female subjects with Alzheimer's disease: A cross-sectional and longitudinal study. *Brain Res* 2000, 881:241–243
96. FERRIER IN, PASCUAL J, CHARLTON BG, WRIGHT C, LEAKE A, GRIFFITHS HW ET AL. Cortisol, ACTH, and dexamethasone concentrations in a psychogeriatric population. *Biol Psychiatry* 1988, 23:252–260
97. SWANWICK GR, KIRBY M, BRUCE I, BUGGY F, COEN RF, COAKLEY D ET AL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in Alzheimer's disease: Lack of association between longitudinal and cross-sectional findings. *Am J Psychiatry* 1998, 155:286–289
98. ΜΑΜΕΛΕΤΖΗ Δ. Ο ρόλος της άσκησης στην εμφάνιση και την αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2013, 30:546–554
99. HARRISON PJ. The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1999, 40:87–99
100. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ Ι, ΓΑΡΥΦΑΛΛΟΣ Γ. Ο ιππόκαμπος, η νευρωνική πλαστικότητα και η έκθεση στο stress. *Αρχ Ελλ Ιατρ* (υπό δημοσίευση)

Corresponding author:

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