



**rijksuniversiteit
groningen**

Bachelorscriptie

Stress en receptor plasticiteit

Wordt stress verklaard door receptor plasticiteit?

Dhr. C. Withaar
Begeleider Dr. B. Buwalda

Rijksuniversiteit Groningen, natuur en wiskunde faculteit,
Groningen, Nederland
21-08-2011

Abstract

Stress wordt in de huidige maatschappij gezien als iets negatiefs. Dit hoeft echter lang niet altijd zo te zijn. De stressrespons op een stressor is een adaptieve reactie welke bij kan dragen aan het goed om gaan met een toekomstige stressor (coping). Op cellulair niveau zorgt een stressor door de activering van het sympatisch zenuwstelsel en de HPA-axis voor afgifte van verschillende hormonen. Corticosteroiden zorgen voor een terugkoppeling van de stressrespons naar de gebieden in de hersenen zoals de hippocampus. In de hippocampus bevinden zich in en op glutamaat receptoren niet genomische en genomische mineralocorticosteroid en glucocorticosteroid receptoren. Deze receptoren brengen door activering respectievelijk snelle en langzame effecten teweeg. De snelle en langzame effecten kunnen een positief effecten hebben op LTD, en dus op receptor plasticiteit. Wanneer echter de stressrespons te lang duurt, kan dit negatieve effecten hebben op de LTP en dus LTD induceren. Welke mechanismen veroorzaken receptorplasticiteit geïnduceerd door corticosteroiden? En dus het verband tussen stress en receptor plasticiteit. Hierop zal worden ingegaan in deze thesis.

Steekwoorden:

allostase, corticosteroiden, glutamaat, receptor plasticiteit, stress, stressor, stressrespons

Inhoudsopgave

	Pagina
Inleiding	3
Stress	6
Corticosteroid receptoren	8
Glutamaterge neuronen	10
Stress en receptor plasticiteit	11
<i>LTP</i>	11
<i>Snelle niet genomische effecten</i>	12
<i>Langzame genomische effecten</i>	13
<i>Stressrespons</i>	15
Discussie en conclusies	17
Referenties	19

Inleiding

Omgaan met stress is onderdeel van ieders dagelijks leven. In de huidige moderne maatschappij wordt het woord stress veel gebruikt. Het wijd verbreide geloof dat ons dagelijks leven gevormd en geleid wordt door stressvolle gebeurtenissen zorgt er voor dat er grote interesse is voor stress (Chaouloff & Groc, 2011). In de huidige maatschappij wordt stress als negatief ervaren en is er veel belangstelling voor onderzoek naar de oorzaken en mechanismen van stress. Een situatie wordt als stressvol ervaren wanneer men geen controle meer heeft over de situatie of wanneer men niet meer kan vertrouwen op zijn of haar inschattingsvermogen. Meerdere studies hebben aangetoond dat stress invloed kan hebben op stress gerelateerde ziektes zoals cardiovasculaire aandoeningen en psychiatrische ziektes als stemmingsstoornissen, schizofrenie, angst, depressie en posttraumatische stressstoornis (de Kloet, Joëls, & Holsboer, 2005).

De stressrespons is echter niet bedoeld om ziektes te veroorzaken maar als adaptieve respons om succesvol om te gaan met een stressor. Of zoals geformuleerd door Claude Bernard en Walter Cannon om de homeostase te bewaken. Blootstelling aan een stressvolle gebeurtenis induceert een complex samenspel van fysiologische en gedragsveranderingen welke allereerst zorgen voor een korte termijn reactie tegenover de stressor. Daarnaast treedt er ook een lange termijn respons op tegen de stressor. Hierdoor is het mogelijk om om te gaan (coping) met de stressor die de stressvolle situatie veroorzaakt. Stress kan dus een zeer adaptieve respons zijn tegen verstoringen van de homeostase. Dit proces wat onderliggend is aan de stress respons wordt ook wel allostasis genoemd (de Kloet et al., 2005; Groeneweg, Karst, De Kloet, & Joëls, 2011b; Groeneweg, Karst, De Kloet, & Joëls, 2011b; Krugers, Hoogenraad, & Groc, 2010).

Op cellulair niveau betekent dit dat stress zorgt voor de activering van neurotransmitter systemen. Eén van de eerste reacties op een stressvolle gebeurtenis is de snelle activering van het sympathisch zenuwstelsel wat resulteert in de afgifte van adrenaline en noradrenaline vanuit het beenmerg in de bloedbaan circulatie. Deze hormonen brengen je lichaam snel een staat van paraatheid zodat er snel op de stressvolle gebeurtenis kan worden gereageerd. Ten tweede zorgt een stressvolle gebeurtenis voor activering van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as (in het engels vaak afgekort als HPA-axis: Hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis). Stress geïnduceerde activering van de HPA-as zorgt voor afgifte van glucocorticosteroiden door de bijnierschors zoals cortisol bij de mens. Glucocorticosteroiden hebben perifere effecten zoals het vrijmaken van Glucose (Chaouloff & Groc, 2011; Krugers et al., 2010). Naast deze perifere effecten kunnen glucocorticosteroiden de bloed-hersen-barrière passeren en in de hersenen binden aan 2 soorten intracellulaire receptoren, namelijk de mineralocorticoïd receptor (MR) en de glucocorticoïd receptor (GR). Cortisol bindt met hoge affiniteit aan MR en met lage affiniteit aan de GR. GR en MR komen in de hele hersenen voor maar het meest in de hippocampus (Alfarez, Wiegert, & Krugers, 2006). Door binding van cortisol aan deze intracellulaire receptoren gaat cortisol een interactie aan met onder andere de ionotropische glutamaat NMDA en AMPA receptoren. Deze receptoren bevinden zich zowel post synaptisch als presynaptisch in de hippocampus.

Glutamaat receptoren zijn exciterende receptoren die in de hippocampus vooral betrokken zijn bij leren en geheugen.

Corticosteroiden spelen een belangrijke rol in de respons van de hersenen op stress, ze zorgen voor een terugkoppeling van informatie van perifeer naar het centrale zenuwstelsel. Hierdoor beïnvloeden ze het gedrag en toekomstige reacties op een stressor (Alfarez et al., 2006). Ze zijn vooral verantwoordelijk voor de langzame genomische effecten van stress. Echter dit is niet het complete plaatje want recent onderzoek laat ook korte termijneffecten zien binnen enkele minuten welke te snel zijn om te worden verklaard door genomische effecten. Misschien is dit te verklaren door membraan gekoppelde corticosteroiden receptoren (Groeneweg, Karst, De Kloet, & Joëls, 2011b).

Toediening van corticosteroiden of een stressvolle ervaring laten dezelfde fysiologische en gedragsveranderingen zien, zowel bij mensen als dieren (Maggio & Segal, 2010). Er kan dan ook worden aangenomen dat corticosteroiden stresshormonen zijn. Stress via het vrijkomen van corticosteroiden heeft een effect op verschillende cellulaire functies in de hersenen, onder andere synaptische receptoren en ion kanalen. Zodanig zouden corticosteroiden receptorplasticiteit kunnen moduleren en een effect kunnen hebben op de lange termijn veranderingen zowel op cellulair niveau als op waargenomen gedragsveranderingen (Maggio & Segal, 2010). Plasticiteit is het vermogen van de hersenen om structureel en of functioneel te veranderen als reactie op impulsen van buitenaf. Hierdoor kunnen de hersenen geheugen vormen en herinneringen en emoties opslaan. Meerdere studies hebben aangetoond dat blootstelling aan stress en corticosteroiden een effect heeft op leer en geheugen processen welke hippocampus/amygdala afhankelijk zijn (Alfarez et al., 2006; Roozendaal, McEwen, & Chattarji, 2009)

Maar wat is nu het verband tussen corticosteroiden, glutamaat receptoren, receptorplasticiteit en stress? Gaat het om structurele veranderingen op cellulair niveau of liggen er moleculaire mechanismen ten grondslag aan stress? Ligt in receptor plasticiteit misschien een verklaring voor stress? Op deze vragen zal worden ingegaan in deze thesis. De focus zal liggen op stress en receptorplasticiteit.

Stress

Wat is stress? Allereerst een term die door pioniers werk van Selye geïntroduceerd is in de wereld van fysiologie en biomedisch onderzoek. In zijn definitie refereert stress naar een conditie en is de stressor voor de stimulerende factor welke deze conditie veroorzaakt. Stress duidt dan ook op de respons welke een gevolg is van de stressor en tegelijk aanleiding geeft voor de stressrespons. (SELYE, 1956). Echter door het toenemende aantal publicaties over onderzoek naar stress begint duidelijk te worden dat de term stress en stress concept kan duiden op verschillende condities. Het gebruik van de term stress kan duiden op een situatie van lichte irritatie tot aan ernstige slechte condities welke een negatieve bijdrage kunnen leveren aan de gezondheid (Koolhaas et al., 2011; Korte, Koolhaas, Wingfield, & McEwen, 2005). De term stress kan nu dus zoveel verschillende betekenissen hebben dat het lastig is om publicaties met elkaar te vergelijken en experimenten te beoordelen. Stress wordt vaak geassocieerd met negatieve gebeurtenissen en consequenties hiervan, denk aan de fysieke en mentale tol die het kan eisen van een lichaam. Maar er is echter geen enkel bewijs voor de aanname dat een stressrespons altijd zorgt voor negatieve effecten, zoals ziekte (Korte et al., 2005). Daarom is het concept van stress en stressor ook hergedefinieerd. Een stressor wordt beschouwd als een stimulus die de homeostase bedreigt en stress is de reactie van het organisme om homeostase te bereiken (Koolhaas et al., 2011). Dit betekent dat stress dus lang niet altijd een negatief effect teweeg brengt maar juist een adaptieve reactie kan zijn. Een voorbeeld wat dit kan verduidelijken is de metafoor van "watergebruik door brandweermannen". Brandweermannen gebruiken water om branden te blussen of om ze te voorkomen. Maar wanneer er teveel water wordt gebruikt, kan het gebruikte water meer schade aanrichten dan de brand zelf. Een ander risico is dat door het verhoogde gebruik van water de waterdruk kan dalen. Hierdoor is het niet meer mogelijk om de brand efficiënt te bestrijden (Korte et al., 2005). Net zoals het water van de brandweermannen is de stressrespons van het lichaam een juiste reactie van het lichaam. Echter wanneer de stress respons te vaak optreedt en niet efficiënt is kan dit een tol gaan eisen van het lichaam en bijdragen aan fysiologische en of gedragsveranderingen welke kunnen resulteren in ziekte net zoals het gebruiken van teveel water door de brandweermannen (Korte et al., 2005). Stress kan dus de homeostase bedreigen.

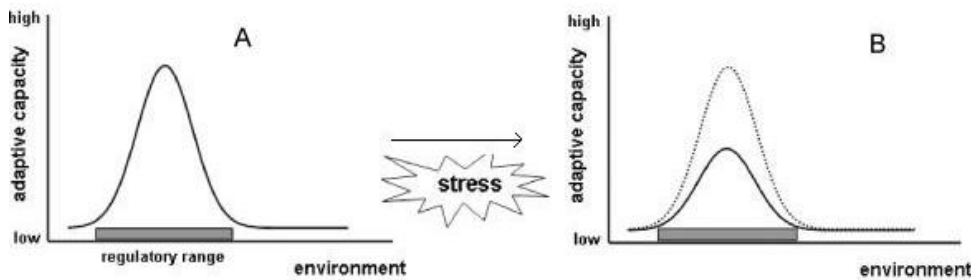
Echter homeostase is een systeem van negatieve correctie door feedback, dat zorgt voor het bereiken van stabiliteit van alle fysiologische systemen welke essentieel zijn voor leven. Maar juist hierdoor kan het erg inefficiënt zijn. Daarom is er een nieuw model wat allostase wordt genoemd en wat beter de respons onderliggend aan de stress reactie beschrijft. Dit model stelt dat voor efficiënte regulering van processen in het lichaam, aanpassing en voorbereiding nodig zijn (Sterling, 2011). Bij allostase is er dan ook sprake van stabiliteit door actieve verandering.. Dit betekent dat het een systeem is welke de homeostase behoudt. De hersenen spelen een belangrijke rol in dit systeem omdat ze alle mechanismen tegelijk kan beïnvloeden. Allostase verandert het setpoint en de grenzen waarbinnen een systeem werkt als reactie op condities van buitenaf en op de fase van gedrag waarin het individu zich bevindt welke door de

hersenen worden waargenomen. Dus wanneer een fysiologisch systeem wordt geactiveerd door een stress, reageert het door aanpassing van zijn parameters binnen bepaalde functioneringsgrenzen (Ganzel, Morris, & Wethington, 2010). Denk hierbij aan het veranderen van het setpoint voor bijvoorbeeld glucose concentraties, temperatuur, pH en hormoon concentraties. Echter allostatische adaptatie komt met een prijs namelijk allostatische load. Wat gedefinieerd is als het gevolg van alostase, zo gezegd de slijtage die het lichaam en de hersenen oplopen als gevolg van allostase (McEwen & Wingfield, 2010) (McEwen & Gianaros, 2011). Allostase is dus belangrijk voor zowel voorspelbare als onvoorspelbare gebeurtenissen (Koolhaas et al., 2011; Sterling, 2011). Dit betekent dat het dus adaptatie aan stressvolle gebeurtenissen kan bewerkstelligen. Vaak is dit ook nuttig en adaptief wanneer de reactie snel en precies is. Echter wanneer de reactie langer duurt en niet precies genoeg is kan het maladaptief zijn en kan allostase zorgen voor fysieke en mentale problemen (allostatische load). Primair komt dit door het effect op hersenplasticiteit want de hersenen zijn namelijk het centrale orgaan welk de stress processen en allostatische adaptatie verwerkt en aanstuurt. In de hersenen bevindt zich een breed gedistribueerd dynamisch en plastisch neurale circuit welke de gedrags- en allostatische reactie systemen aanstuurt om om te gaan met verschillende stressoren. In dit circuit bevinden zich onder andere de hippocampus en amygdala (McEwen & Gianaros, 2011). De fysiologie en het gedrag van een organisme is zo ingesteld dat het de meeste omgevingsfactoren kan opvangen plus een veiligheidsmarge. Het is namelijk veel effectiever om fouten te voorkomen dan om ze te corrigeren (Koolhaas et al., 2011).

Maar wanneer hebben we het nu echt over stress en stressoren? Om dit duidelijker te krijgen worden naast de begrippen homeostase en allostase ook nog regulatory range en adaptieve capaciteit geïntroduceerd (Romero, Dickens, & Cyr, 2009). Elk organisme en individu heeft een bepaalde variatie breedte van omgevingsfactoren waarbinnen processen, welke belangrijk zijn voor het goed functioneren van het individu, adequaat werken zonder adaptieve aanpassingen. Dit noemen we "regulatory range". Bij deze omgevingsfactoren kun je denken aan bijvoorbeeld temperatuursvariaties of voedselbeschikbaarheid. Regulatory range moet echter onderscheiden worden van de term adaptieve capaciteit. Deze term bevat namelijk gedragsveranderingen en fysiologische reacties zoals cardiovasculaire en of metabole veranderingen. Veel van deze processen vinden plaats op het niveau van de hersenen. Dit betekent dat de adaptieve capaciteit mechanismen bevat op het niveau van de hersenen, perifere fysiologie en het gedrag. In een gezond en fit individu zijn deze condities geoptimaliseerd voor een variatie breedte van omgevingsfactoren ook wel regulatory range genoemd. Maar het is ook mogelijk dat in sommige situaties de adaptieve capaciteit afgenomen is in een individu, bijvoorbeeld door een voedseltekort of een infectie. In zulke situaties is, ondanks dat de regulatory range hetzelfde blijft, de adaptieve capaciteit wel afgenomen en kan een stimulus ervaren worden als een stressor en hierdoor dus een stress respons teweeg brengen (Koolhaas et al., 2011). Dit brengt ons op een preciezere definitie van de term stressor: een stressor is een stimulus of omgevingsconditie welke buiten de adaptieve capaciteit van een organisme valt. Valt

het echter binnen de adaptieve capaciteit, welk onderdeel is van de fysiologie en gedrag, dan spreken we niet van een stressor (Koolhaas et al., 2011).

Samengevat is allostase een model dat laat zien hoe een organisme of individu omgaat met bijvoorbeeld omgevingsveranderingen of voedseltekort, maar ook sociale status, infecties of leeftijd. Op deze manier levert het interactief een bijdrage aan de allostatische last (McEwen, 2010). Dit betekent dat alles wat buiten de adaptieve capaciteit valt, allostatische last is en bij kan dragen aan de stressrespons (zie ook figuur 1).



Figuur 1 grafische voorstelling van regulatory range en adaptieve capaciteit. (A) normale gezonde situatie (B) situatie waarin stress de adaptieve capaciteit van een individu heeft aangepast. (Koolhaas et al., 2011)

Nu er een duidelijke definitie is van de termen stress, stressor en allostase kijken we naar wat stress doet op cellulair niveau. De focus zal liggen op corticosteroiden en de glutamaterge neuronen. Dit omdat het vrijkomen van cortisol door stress een grote invloed heeft op de cortisol receptoren welke zich in en op glutamaterge neuronen bevinden en glutamaterge neuronen zijn betrokken bij receptor plasticiteit.

Corticosteroid receptoren

Corticosteroiden spelen een belangrijke rol in de stressrespons in het lichaam. Het vrijkomen van corticosteroiden wordt gereguleerd door de HPA-as. Een dreigende of stressvolle situatie zorgt voor de activering van de paraventriculaire nucleus (PVN) in de hypothalamus. In de PVN wordt het corticotropine vrijmakings hormoon (in het engels Corticotrophin-releasing-hormone (CRH)) vrijgemaakt en afgegeven in de hypothalamus-hypofyse portale circulatie. CRH reist een korte afstand naar de adenohipofyse waar het binnen 15 seconden de adenohipofyse stimuleert tot afgifte van adreno corticotropie hormoon (ACTH) in de circulatie. ACTH op zijn beurt induceert de vrijmaking van corticosteroiden door de bijnierschors. In mensen is cortisol het belangrijkste circulerende corticosteroid. (Groeneweg, Karst, De Kloet, & Joëls, 2011b) (Bear, 2007)

In vergelijking met andere componenten van de stress respons, werkt cortisol via verschillende mechanismen. Het eerste zorgt voor een basale activiteit van het HPA systeem en reguleert de gevoeligheid en drempelwaarden van het systeem op stressoren. Cortisol wordt vrijgemaakt in een circadiaan ritme welke het hoogst is tijdens actieve periodes. Cortisol is betrokken bij slaap/waak cycli, voedsel inname, en

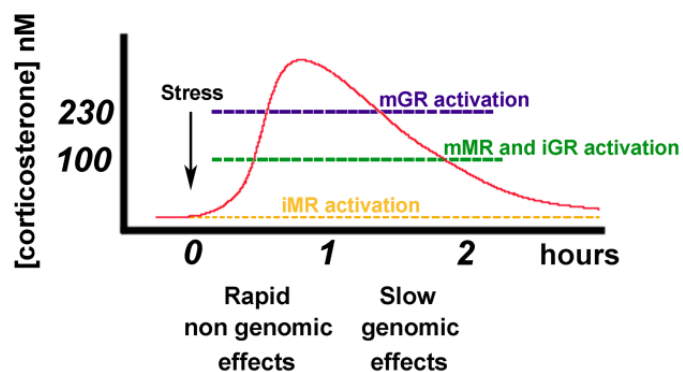
bij processen welke onderliggend zijn aan integratie van zintuiginformatie. In het tweede actieve mechanisme zorgt cortisol voor de terugkoppeling naar de hersenen van de stress respons geïnduceerd door de activering van de HPA-as. Dit zorgt ervoor dat een individu in staat is om om te gaan met stress (coping) en eventueel zich aan te passen en te herstellen. (Putman & Roelofs, 2011)Cortisol promoot daarnaast ook leer en geheugen processen(De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, & Joëls, 1998).

Cortisol dringt gemakkelijk de hersenen binnen en bind daar aan de intracellulaire mineralcortioïd receptor (iMR) en de intracellulaire glucocorticosteroid receptor (iGR). Dit zijn ligand gedreven receptoren. Cortisol bindt met hoge affiniteit aan iMR, de receptor komt hoog tot expressie in hippocampus maar ook in de amygdala. Daarentegen bindt cortisol met lage affiniteit aan de iGR, deze receptor is wijd gedistribueerd door de hele hersenen en komt tot expressie in zowel neuronen als glia cellen De iGR en iMR receptoren bevinden zich intracellulair in het cytoplasma en binding van cortisol aan de receptor activeert translocatie van het receptor complex naar de nucleus van de cel. De geactiveerde receptor bindt direct aan bindingsplaatsen op het DNA of indirect via interacties met andere transtriptie factoren aan het DNA. Deze binding zorgt voor verandering in gentranscriptie en expressie. Dit zorgt voor een verandering van eiwit synthese. De effecten op de functie van de cel zijn langzame effecten(Groeneweg, Karst, De Kloet, & Joëls, 2011b; Maggio & Segal, 2010)(Krugers et al., 2010).

Echter recent onderzoek laat ook snelle effecten zien van corticosteroiden. De receptoren verantwoordelijk voor deze effecten zijn niet intracellulair maar membraangebonden types. Deze nieuwe soort van receptoren noemen we respectievelijk mMR en mGR(Chaouloff & Groc, 2011; Chaouloff & Groc, 2011; Groeneweg, Karst, De Kloet, & Joëls, 2011b; Joëls, 2008; Joëls, Karst, DeRijk, & De Kloet, 2008; Maggio & Segal, 2010; Maggio & Segal, 2010; McEwen & Gianaros, 2011).

Om nu het verschil tussen deze receptoren te begrijpen kunnen we het beste naar figuur 2 kijken, waarin we de zogenaamde U shape van cortisol zien. Hierin zien we een tijdsfad van MR en GR activering door een stress stimulus in dit geval cortisol. In rust zijn de iMR receptoren allemaal verzadigd en men zou dan ook kunnen aannemen dat deze receptoren niet meedoen in de stressrespons(Maggio & Segal, 2010).

Echter de iMR is belangrijk voor het in stand houden van de neuronale integriteit en stabiliteit tijdens een stress reactie(Oitzl, Champagne, van der Veen, & de Kloet, 2010). Hier tegenover staat dat de iGR en mMR pas worden geactiveerd wanneer corticosteroiden concentraties omhoog gaan als gevolg van een stressvolle situatie. Een

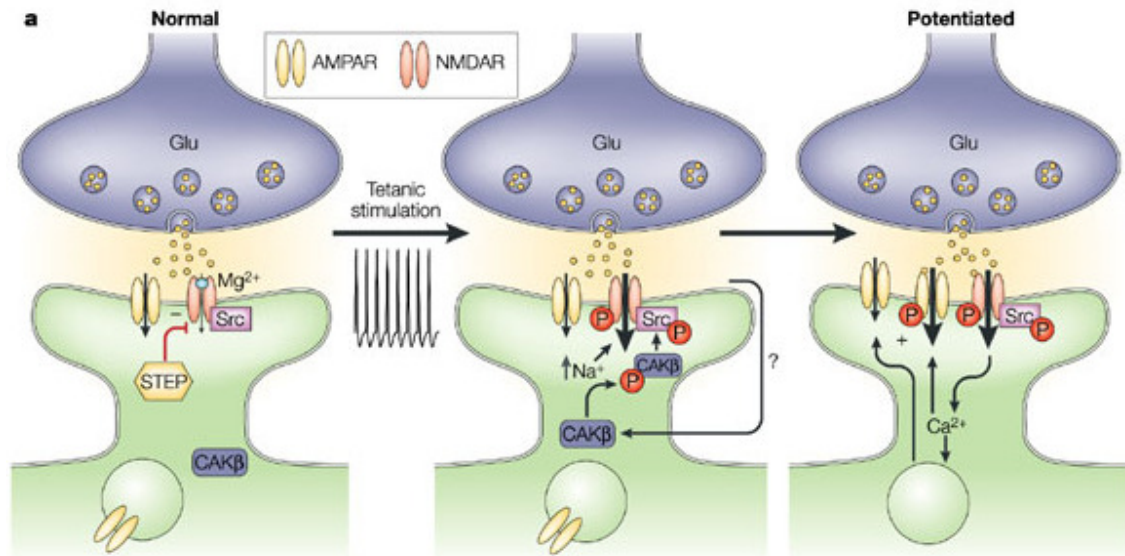


Figuur 2. U shape cortisol
(16 Maggio, Nicola 2010)

nog hogere cortisol concentratie zorgt ook voor de activering van mGR. Zoals gezegd zijn de effecten van de intracellulaire receptoren langzamer dan die van de membraan gebonden receptoren (de Kloet, Karst, & Joëls, 2008; Maggio & Segal, 2010).

Glutamaterge neuronen

Veel van het neurale circuit betrokken bij stress en receptor plasticiteit is nog steeds niet opgelost. Bekend is dat de neurotransmitter glutamaat een belangrijke rol speelt in het moduleren van receptor plasticiteit, een eigenschap systeem van de hersenen welke bijdraagt aan leren en geheugen. Er zijn 2 typen ionotrope glutamaat receptoren de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) en AMPA, beide typen zijn exciterende receptoren. De naam van de receptoren komt van de specifieke agonist die aan de receptoren bindt. De receptoren zijn niet specifieke cation kanalen welke Ca^{2+} , Na^{+} en K^{+} de cel binnen laten. De NMDA receptor wordt aan de cytosol kant geblokkeerd door een potentiaal afhankelijke Mg^{2+} blokkade welke opgeheven kan worden door depolarisatie van de postsynaptische cel. Na opheffen van de blokkade zorgt een stimulerende postsynaptische voltage (in het engels: excitatory post synaptic current (EPSC)) ervoor dat door binding van een ligand zoals glutamaat een $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ permeabel kanaal open gaat met als gevolg stijging van de intracellulaire calciumconcentratie. Calcium kan functioneren als second messenger en een rol spelen in scheidende moleculaire signaleringsroutes, zoals Calmoduline kinase II, protein kinase C, protein kinase en MAPK/ERK signalering routes. De MAPK/ERK is belangrijk voor synaptische plasticiteit en lange termijn potentiatie (LTP). De NMDA glutamaat receptor wordt door een ligand, zoals bijvoorbeeld glutamaat, geactiveerd. Daarbij moet de post synaptische cel worden gedepolariseerd waardoor de Mg^{2+} blokkade wordt opgeheven (zie ook figuur 5) (Reul & Chandramohan, 2007) (molecular biology of the cell, Bruce Alberts). De AMPA receptor moet ook worden geactiveerd door een ligand maar heeft geen blokkade die moet worden opgeheven (zie ook figuur 5). De AMPA receptor is opgebouwd uit combinaties van 2 verschillende subunits, GluA1, GluA2, GluA3 en GluA4. In de hippocampus zijn de meeste AMPA receptoren GluA1/GluA2 (80%) of GluA2/GluA3 (16%) heteromeren. De samenstelling van de subunits bepaalt voor welke cationen en/of calcium de receptor doorlaatbaar is. De GluA2 subunit is bijvoorbeeld voor cationen doorlaatbaar, en receptoren zonder deze subunit zijn doorlaatbaar voor calcium. Calcium kan net zoals bij de NMDA receptor fungeren als second messenger (Keifer & Zheng, 2010; Opazo & Choquet, 2011). Ook de AMPA receptor draagt bij aan receptor plasticiteit, onder andere door positieve regulering van het aantal receptoren in de postsynaptische neuron (Krugers et al., 2010; Opazo & Choquet, 2011). AMPA receptoren zorgen voor snelle synaptische transmissie als reactie op het vrijkomen van presynaptische glutamaat. Er hoeft dus niet zoals bij de NMDA receptoren eerst een depolarisatie aan vooraf te gaan (Alvarez et al., 2006) De betrokkenheid van de NMDA en AMPA receptoren bij stress en receptor plasticiteit zal duidelijk gemaakt worden in het volgende deel.



Figuur 5. werking van de NMDA en AMPA receptoren in de hippocampus. Links: onder basis condities in de activiteit van de NMDA receptor onderdrukt door blokkering van het kanaal door Mg^{2+} . De AMPA receptor is niet geblokkeerd. Midden: een stimulatie zorgt voor depolarisatie welke de Mg^{2+} blokkade opheft. Rechts: activering van de NMDA receptor door glutamaat zorgt voor verhoogd calcium. Calcium kan functioneren als second messenger en een rol spelen in verscheidene moleculaire signaleringsroutes, zoals Calmoduline kinase II, protein kinase C protein kinase en MAPK/ERK signalering routes activering van. De expressie van LTP komt onder andere door de insertie van meer AMPA receptoren in het membraan. (Salter, 2004)

Stress en receptorplasticiteit

LTP

Verandering in synaptische plasticiteit blijkt onderliggend te zijn aan processen als leren en geheugen vorming. Allostatic load als gevolg van stress kan een groot effect hebben op de plasticiteit van de neuronen (McEwen, 2001). Dit kan als gevolg hebben dat een organisme of individu niet in staat is om een adequate gedragsrespons op de stressor te laten zien. Het individu ervaart dan stress. Door ervaring geïnduceerde plasticiteit is mogelijk om de presynaptische kant van synapsen aan te passen. Bijvoorbeeld het veranderen van de hoeveelheid neurotransmitter welke vrijkomt. Het is ook mogelijk de postsynaptische kant van de receptor aan te passen. Dit door het veranderen van de functie van of het aantal glutamaat neurotransmitter receptoren. Dit heeft invloed op de receptor plasticiteit welke met behulp van het lange termijn potentiatie (LTP) en de tegenhanger van LTP, de lange termijn depressie (LTD) model zichtbaar wordt gemaakt (Krugers et al., 2010). LTP is een model welke het een mechanisme wat onderliggend is aan leren en geheugen en dus waarschijnlijk ook aan het opslaan van stressvolle gebeurtenissen zichtbaar maakt. LTP kan wordt geïnduceerd door meerdere keren het zelfde neuron te stimuleren. In een experiment opzet wordt meestal gebruik gemaakt van een tetanus stimulering van het presynaptisch neuron zodat glutamaat vrijkomt. Dit activeert dan bij voldoende glutamaat het postsynaptisch neuron en zorgt voor een

EPSC. Wanneer bij een latere stimulering de synaptische transmissie sneller plaatsvindt spreken we van LTP. Is dit echter trager dan spreken we van LTD. LTP verhoogt de gevoeligheid van het postsynaptisch neuron voor de neurotransmitter, in dit geval glutamaat, wat wordt afgegeven door het presynaptisch neuron. Er is bewijs dat het aantal NMDA en AMPA receptoren op het postsynaptisch membraan verantwoordelijk zijn voor de synaptische functie en verandering in sterkte, zoals het verhogen van de LTP en de synaptische plasticiteit (Chaouloff & Groc, 2011; Krugers et al., 2010)

Snelle niet genomische effecten

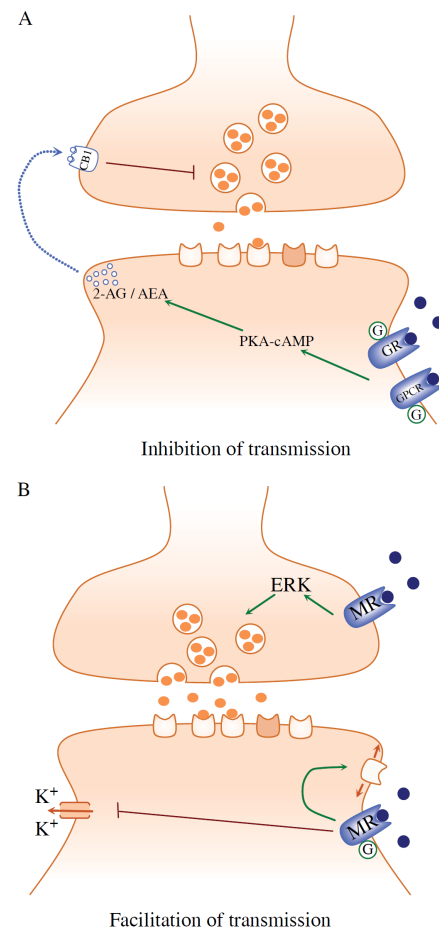
Zoals al eerder aangegeven verschillen de 4 soorten cortisol receptoren in ligand affiniteit en verdeling in de hersenen.(Oitzl et al., 2010). Tevens zorgen 2 receptoren respectievelijk mGR en mMR voor snelle niet genomische effecten en 2 receptoren respectievelijk iGR en iMR voor langzame genomische effecten.(Maggio & Segal, 2010). Verder moeten we in acht nemen dat deze receptoren zich kunnen bevinden op glutamaterge neuronen en NMDA/AMPA positieve glutamaat geïnnerveerde neuronen.

Agonisten gericht tegen de intracellulaire MR en GR receptoren hebben bewijs geleverd dat er ook membraan gebonden corticosteroiden receptoren bestaan(Chaouloff & Groc, 2011). Zijn deze effecten dan ook zichtbaar bij stress geïnduceerde vrijmaking van corticosteroiden? Jazeker, verhoogde cortisol vrijmaking door een stressor zorgt voor verhoogde glutamaat concentraties in de hippocampus wat in ieder geval pleit voor een effect van corticosteroiden op het presynaptisch neuron (Chaouloff & Groc, 2011). Direct na toediening van corticosteroiden worden er een verhoogde EPSC waargenomen in de hippocampus(de Kloet et al., 2008). Andere studies laten zien dat de afgifte van glutamaat geremd kan worden via de mGR gelocaliseerd op het postsynaptisch neuron(zie figuur 3A)(Groeneweg, Karst, De Kloet, & Joëls, 2011b). Het is bekend dat de NMDA en AMPA glutamaat receptoren zich bewegen tussen intracellulaire en membraan pools in het postsynaptisch neuron, ook wel exocitose en endocitose genoemd. Corticosteroiden zorgen voor een snelle verhoging van de GluA2 en GluA1 AMPA receptoren aan het oppervlak van de hippocampus neuronen (Chaouloff & Groc, 2011). Het effect van corticosteroiden op de AMPA diffusie naar het oppervlak kan relevant zijn voor de synaptische functie (Krugers et al., 2010). Want een verhoogd aantal receptoren zorgt voor een verhoogde frequentie van EPSCs in de hippocampus (Krugers et al., 2010). Dit suggereert dat corticosteroiden een snel effect heeft op membraan gebonden MR en hierdoor de mobiele fractie van AMPA receptoren in het postsynaptisch neuron verhoogd. Echter aan de andere kant blijken corticosteroiden geen snel effect te hebben op de NMDA receptoren (Chaouloff & Groc, 2011; Krugers et al., 2010). Met behulp van MR en GR knockout muizen en antagonisten en agonisten gericht tegen de mMR en mGR is bepaald dat de snelle effecten gemedieerd worden door lage affiniteit mMR, in vergelijking met iMR (Krugers et al., 2010). Hiermee is bewezen dat corticosteroiden de snelle effecten in de hippocampus veroorzaken. Interessant is dat de mMR een lagere affiniteit blijken te hebben dan de iMR (zie ook figuur 2) dit suggereert dat ze een belangrijke rol kunnen spelen wanneer cortisol concentraties stijgen, dus snel na een stressvolle gebeurtenis. De mGR echter

remt de presynaptische glutamaat afgifte zoals te zien is in figuur 3A (Groeneweg, 2011b). Ook remmen corticosteroiden de postsynaptische kalium influx (zie figuur 3B). Deze kaliumkanalen zijn negatieve regulators van neurale plasticiteit. Wanneer corticosteroiden deze kanalen remmen, stimuleren ze de plasticiteit van neuronen in de hippocampus. Dit zou betekenen dat de verhoogde presynaptische glutamaat afgifte onder andere wordt versterkt door actiepotentialen welke postsynaptisch zijn ontstaan (de Kloet et al., 2008; Groeneweg, 2011b). De link tussen de membraangebonden corticosteroiden receptoren en de AMPA receptor is nog niet precies opgehelderd maar in figuur 3 zien we een model van de tot nu toe bekende kennis in de wetenschap.

Samengevat: de mMR gemedieerde effecten zijn stimulerend en mGR gemedieerde effecten remmend (Groeneweg, 2011b). Dit komt omdat de mGR een lagere affiniteit heeft dan de mMR voor corticosteroiden. De mMR kunnen zowel presynaptisch een effect hebben op de glutamaat afgifte als postsynaptisch op de diffusie van AMPA receptoren (Krugers et al., 2010). Corticosteroiden kunnen dus verschillende effecten hebben op membraan gebonden receptoren. Maar het blijft moeilijk om te zeggen wat precies het effect is op receptor plasticiteit omdat LTP inductie en plasticiteit pas goed zichtbaar worden na een langer tijdsbestek. Dit betekent dat het erg moeilijk is om de snelle effecten van corticosteroiden op plasticiteit te meten (Chaouloff, 2011).

Figuur 3:
Model van de cortisol geïnduceerde snelle effecten op glutamerge transmissie in AMPA receptoren. (A) Door binding aan postsynaptische mGR induceren corticosteroiden de synthese van anandamide (AEA) en 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Deze eiwitten activeren de cannabinoid receptor type 1 (CB1) op de presynaps, welke hierdoor het vrijkomen van glutamaat remt. (B) Door binding van corticosteroiden aan de pre en post gelokaliseerde synaptische mMR wordt respectievelijk het vrijkomen van glutamaat geïnduceerd of de diffusie van AMPA receptoren naar het oppervlak van de postsynaps. Daarnaast remt binding aan mMR de doorlaatbaarheid van Kalium kanalen. (18 Groeneweg, F., 2011)



Langzame genomische effecten

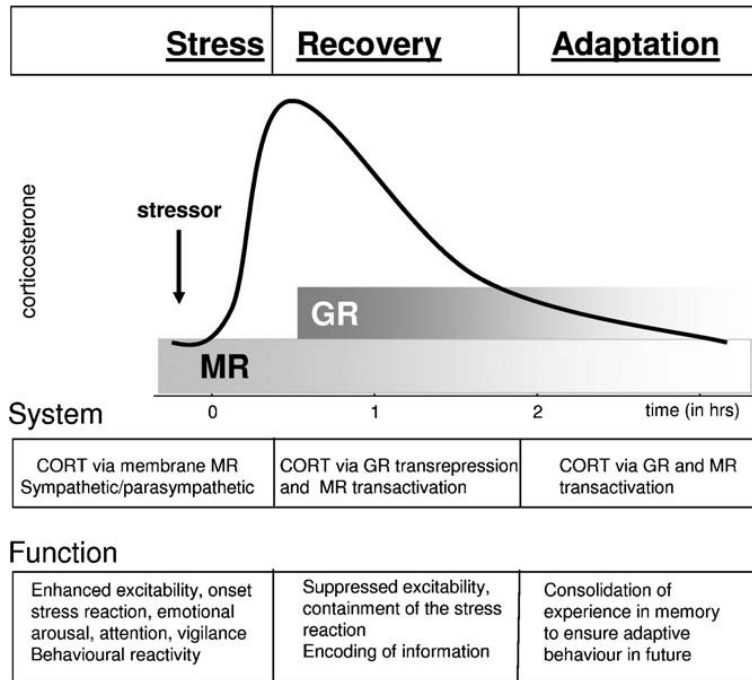
Naast de snelle effecten van corticosteroiden zijn er ook genomische langzame effecten. Activering van MR of GR receptoren zorgt voor een verandering van expressie in tenminste 70 tot 100 genen, waarvan ongeveer 50 procent omhoog gaat. Corticosteroiden hebben dus een aanzienlijk effect op onderliggende mechanismen van celmetabolisme, structuur en synaptische transmissie. De corticosteroiden receptoren fungeren als transcriptionele regulatoren. Hierdoor passen ze de expressie van genen aan en dit is een eerste stap in de richting van het aanpassen van gedrag (de Kloet et al., 2005)

Corticosteroiden vrijgekomen door een stimulus als een stressor zorgen in een vertraagde manier ook voor een LTP. Dit zou betekenen dat corticosteroiden via de iGR zorgen voor een verhoging van het aantal AMPA receptoren aan het synaps oppervlak (Chaouloff & Groc, 2011). En dus een gunstige adaptieve aanpassing aan de stressvolle situatie bewerkstelligen. De NR2 subunit bevattende glutamaat receptor speelt een rol bij het induceren van receptor plasticiteit (Chaouloff & Groc, 2011).

De activering van iMR zorgt voor het behoud van glutamaterge transmissie in de hippocampus CA1 regio maar de activering van iGR zorgt voor onderdrukking van de synaptische transmissie en plasticiteit. Hierdoor normaliseert het waarschijnlijk de stress geïnduceerde neurale activiteit van de hippocampus. (Alvarez et al., 2006; Krugers et al., 2010). Om dit te begrijpen moeten we onderscheid maken tussen de adaptieve reactie op een stressor dus de korte termijn effecten van corticosteroiden, en de effecten van langdurige verhoogde corticosteroiden concentraties. Het eerste is een gezonde goede reactie welke kan zorgen voor een verhoogde LTP, het tweede echter kan zorgen voor een vermindering van LTP en dus LTD (Chaouloff & Groc, 2011). Dit betekent dat stress op de lange termijn een negatieve invloed heeft op receptor plasticiteit. Maar stress geïnduceerde corticosteroiden afgifte en de activering van de iGR en iMR receptor zorgen dus eerst voor een verhoogd aantal AMPA en NMDA receptoren. De activering van de iMR zorgt namelijk voor een verhoogde EPSC. Wat als gevolg heeft dat de activiteit van de NMDA receptor omhoog gaat. Activering van de receptor zorgt voor een verhoging van postsynaptische calcium concentratie wat weer een effect heeft op de CaMKII. Deze induceert LTP, door de diffusie van AMPA receptoren naar het oppervlak van de postsynaps te stimuleren. Wat zorgt voor een hogere receptorplasticiteit (Alvarez et al., 2006). Corticosteroiden hebben dus via genomische receptoren een effect op de receptorplasticiteit in de hippocampus. De genomische effecten zorgen onder andere voor het in stand houden van de drempelwaarden van de stressrespons. Een goede balans tussen de MR en GR receptoren is dan ook van belang op optimaal te kunnen presteren in een stressvolle situatie (Oitzl et al., 2010).

Stressrespons

Het is belangrijk om te zien dat de niet genomische effecten nooit zelf een effect bewerkstelligen maar altijd andere effecten stimuleren of remmen zoals het activeren van ionkanalen, receptoren en neurotransmitters welke het effect bewerkstelligen. Hierdoor bepalen corticosteroiden welke gebieden in de hersenen tijdens een stressrespons het sterkst reageren op de stressor. Cortisol werkt als een snelle en langzame negatieve feedback op de HPA-axis, snelle niet genomische acties van corticosteroiden in de hippocampus kunnen invloed uitoefenen op de HPA-axis (Groeneweg, 2011b). En verhoogde concentraties van corticosteroiden hebben een negatief terugkoppeling op de vrijmaking van CRH en ACTH (de Kloet et al., 2008). Hierdoor heeft het een grote invloed op fysiologische processen en de gedragsreactie. Snelle en langzame effecten van corticosteroiden receptoren blijken betrokken te zijn bij alle fasen van geheugen vorming. De GR lijkt voor een verhoging van het aantal AMPA glutamaat receptoren in de synaps te zorgen via snelle niet genomische en langzame genomische signaalroutes. Daar tegenover, de mMR lijkt een niet genomische rol te hebben bij het terugvinden van opgeslagen gebeurtenissen om zo snelle en adaptieve reactie te weeg te brengen. Dit is een mogelijk mechanisme om te focussen op een nieuwe stressor. De MR, in zijn rol als snelle corticosteroid receptor, maakt dus een adaptief gedrag gericht tegen een stressor mogelijk door snelle niet genomische effecten zoals de omhoog regulatie van het aantal AMPA receptoren.(Groeneweg, 2011b) verder is de MR in de hippocampus belangrijk om de drempelwaarden van de stressrespons te bepalen (Groeneweg, 2011b). Genomische effecten van de MR receptor zijn cruciaal voor de stabiliteit van neurale netwerken onder veranderende condities. Hierdoor draagt de iMR receptor bij aan de gedragsrespons (de Kloet et al., 2008). De snelle effecten van corticosteroiden op membraangebonden receptoren dragen bij aan de snelle verwerking van stress gerelateerde informatie en het bepalen van de gedragsrespons om zo om te gaan (coping) met de stressor(de Kloet et al., 2008). De langzame genomische effecten zorgen juist voor een verhoogde drempelwaarde voor het induceren van LTP. Dit zorgt ervoor dat informatie in de hersenen opgeslagen wordt en voor gebruikt kan worden voor een nieuwe latere stressvolle gebeurtenis(de Kloet et al., 2008). Oftewel er is sprake van adaptieve aanpassing, welke ook zijn invloed heeft op de fysiologie en het gedrag. In figuur 4 zien we dit nog eens samengevat. Niet zichtbaar in figuur 4 is het lange termijn effect van de stressrespons. Lange blootstelling aan stress kan juist zorgen voor een verlaging van LTP en dus een LTD induceren. Dit vermindert receptor plasticiteit. Op deze manier kan stress bijdragen aan de allostatic load en zorgen voor een slijtage in de hersenen en het lichaam wat negatieve gevolgen heeft voor het gedrag en fysiologie.



Figuur 4 samenvatting van de stressrespons. Opeenvolgende fases van stress, herstel en adaptatie in relatie tot corticosteroïden secretie met het in werking tredende systeem en het bijbehorende effect. CORT=cortisol, transactivation= verhoogde gen expressie, transrepression= verlaagde gen expressie (de Kloet et al., 2008).

Discussie en conclusie

Wordt stress verklaard door receptor plasticiteit? Plasticiteit in de hippocampus zorgt voor verandering aan de pre en post synaptische kant van de synaps. Het verandert de functie en aantal NMDA en AMPA glutamaat receptoren. Hierdoor zorgt het voor een verhoogde LTP, wat de basis is voor het opslaan van stressvolle gebeurtenissen. Er is hier sprake van adaptieve aanpassing, deze aanpassing is gunstig omdat hierdoor met een volgende stressor beter omgegaan kan worden (coping). Daar blootstelling aan stress of corticosteroiden dezelfde systemische effecten laten zien kan worden aangenomen dat corticosteroiden verantwoordelijk zijn voor de stress gerelateerde veranderingen in de hippocampus (Maggio & Segal, 2010). Verhoogde corticosteroiden concentratie zorgt voor synaptische plasticiteit (Alvarez et al., 2006).

Stressvolle situaties zijn lang niet altijd negatief. Op de korte termijn kunnen ze zorgen voor groei, adaptatie en leren. Op de lange termijn echter kunnen ze zorgen voor slijtage aan het lichaam en de hersenen (McEwen & Gianaros, 2011). Dit komt doordat een individu of organisme door zijn allostatische systemen goed kan omgaan met omgevingsfactoren, zoals stressoren, zolang deze zich binnen een bepaalde regulatory range bevinden (Koolhaas et al., 2011). Maar wanneer de stressvolle gebeurtenis te lang duurt of niet goed wordt verwerkt valt de stressor buiten de adaptieve capaciteit van het individu of organisme en ontstaat er allostatische load (Koolhaas et al., 2011). Dit kan resulteren in maladaptieve effecten op de LTP, ook wel LTD genoemd. Dit heeft negatieve gedragsverandering en negatieve effecten op de fysiologie tot gevolg (McEwen & Gianaros, 2011).

Het lijkt dat de AMPA receptor het belangrijkste is in de vroege stressrespons. Echter bij het vormen van plasticiteit is de NMDA receptor ook betrokken omdat het bijdraagt aan de migratie van AMPA receptoren wat zorgt voor verhoogde plasticiteit. De balans tussen de acties van corticosteroiden geïnduceerd via de MR en GR bepalen de respons van de hersenen op stress (Groeneweg, Karst, De Kloet, & Joëls, 2011a). Deze 2 receptoren, MR en GR, zorgen voor een fijn gebalanceerd mechanisme wat bijdraagt aan het opvangen van moleculaire en cellulaire veranderingen welke veroorzaakt worden door de stress respons (allostatic load) (de Kloet et al., 2005). De recente ontdekkingen van de membraangebonden receptoren verklaart een groot gedeelte van de snelle niet genomische effecten van corticosteroiden. Daarnaast oefenen de intracellulaire receptoren door hun genomische effecten op de lange termijn veel invloed uit op de receptor plasticiteit. Het plaatje wat we nu hebben is echter nog niet volledig. Er worden ook effecten waargenomen welke niet verklaard kunnen worden door de mMR en mGR. Vermoedelijk spelen er nog meer receptoren een rol. Waarschijnlijk zijn er ook nog G-eiwit gekoppelde receptoren waar corticosteroiden aan binden. In figuur 5 zien we een overzicht van de nu bekende effecten van de corticosteroid receptoren.

Corticosteroid receptor	Aantal AMPAR	Aantal NMDAR	Glutamaat afgifte	Overige effecten
mGR	↑	geen effect	↓	
mMR	↑	geen effect	↑	remt kalium kanalen
iGR	↑	↑	↓	
iMR	↑	↑	↑	

Figuur 5. Tot nu toe bekende effecten van de corticosteroid receptoren. NMDAR=NMDA receptor, AMPAR=AMPA receptor

Verder moeten we ook in acht nemen dat de stressrespons niet alleen in de hippocampus wordt geregeld. Maar dat er ook andere hersengebieden bij betrokken zijn zoals de amygdala, hypothalamus en de prefrontale cortex (Krugers et al., 2010). De effecten van corticosteroiden zijn namelijk per hersengebied verschillend (de Kloet et al., 2008). Daarnaast is het ook goed om te noemen dat er in de hippocampus naast neuronen ook nog glia cellen aanwezig zijn en ook deze cellen worden beïnvloed door corticosteroiden welke door een stressor vrijkomen. De glia cellen dragen ook bij aan lange termijn plasticiteit. Echter hier is nog bijna niets over bekend (Chaouloff & Groc, 2011).

Verder onderzoek aan de membraangebonden receptoren welke geactiveerd worden door corticosteroiden brengt ons dichterbij het compleet begrijpen van de stressrespons. En hiermee dus ook waarom we een bepaald gedrag waarnemen of fysiologische veranderingen zien.

Referenties

- Alfarez, D., Wiegert, O., & Krugers, H. (2006). Stress, corticosteroid hormones and hippocampal synaptic function. *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, 5(5), 521-529.
- Bear, M F, 2007, neuroscience exploring the brain third edition, *Lippincott Williams & Wilkins*.
- Chaouloff, F., & Groc, L. (2011). Temporal modulation of hippocampal excitatory transmission by corticosteroids and stress. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(1), 25-42.
- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475.
- de Kloet, E. R., Karst, H., & Joëls, M. (2008). Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(2), 268-272.
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19(3), 269-301.
- Ganzel, B., Morris, P., & Wethington, E. (2010). Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences. *Psychological Review*, 117(1), 134-174.
- Groeneweg, F., Karst, H., De Kloet, E. R., & Joëls, M. (2011a). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology*,
- Groeneweg, F., Karst, H., De Kloet, E. R., & Joëls, M. (2011b). Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *Journal of Endocrinology*, 209(2), 153-167.
- Joëls, M. (2008). Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 312-321.
- Joëls, M., Karst, H., DeRijk, R., & De Kloet, E. R. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in Neurosciences*, 31(1), 1-7.
- Joëls, M., Krugers, H., & Karst, H. (2008). Stress-induced changes in hippocampal function. *Prog Brain Res*, 167, 3-15.
- Keifer, J., & Zheng, Z. (2010). AMPA receptor trafficking and learning. *European Journal of Neuroscience*, 32(2), 269-277.

Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flgge, G., Korte, S. M., et al. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291-1301.

Korte, S. M., Koolhaas, J. M., Wingfield, J., & McEwen, B. (2005). The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 29(1), 3-38.

Krugers, H., Hoogenraad, C., & Groc, L. (2010). Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(10), 675-681.

MacDonald, J., Jackson, M., & Beazely, M. (2006). Hippocampal long-term synaptic plasticity and signal amplification of NMDA receptors. *Critical Reviews in Neurobiology*, 18(1-2), 71-84.

Maggio, N., & Segal, M. (2010). Corticosteroid regulation of synaptic plasticity in the hippocampus. *TheScientificWorldjournal*, 10, 462-469.

McEwen, B. (2001). Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 265-277.

McEwen, B. (2010). Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1204 Suppl, E38-E59.

McEwen, B., & Gianaros, P. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annual Review of Medicine*, 62, 431-445.

McEwen, B., & Wingfield, J. (2010). What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Hormones and Behavior*, 57(2), 105-111.

Oitzl, M., Champagne, D., van der Veen, R., & de Kloet, E. R. (2010). Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 34(6), 853-866.

Opazo, P., & Choquet, D. (2011). A three-step model for the synaptic recruitment of AMPA receptors. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 46(1), 1-8.

Putman, P., & Roelofs, K. (2011). Effects of single cortisol administrations on human affect reviewed: Coping with stress through adaptive regulation of automatic cognitive processing. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 439-448.

Reul, J. M. H. M., & Chandramohan, Y. (2007). Epigenetic mechanisms in stress-related memory formation. *Psychoneuroendocrinology*, *32 Suppl 1*, S21-S25.

Romero, L. M., Dickens, M., & Cyr, N. (2009). The Reactive Scope Model - a new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Hormones and Behavior*, *55(3)*, 375-389.

Roosendaal, B., McEwen, B., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews.Neuroscience*, *10(6)*, 423-433.

SELYE, H. (1956). What is stress? *Metabolism, Clinical and Experimental*, *5(5)*, 525-530.

Sterling, P. (2011). Allostasis: A model of predictive regulation. *Physiology Behavior*,