

# Pengaruh Stres Kronik terhadap Otak: Kajian Biomolekuler Hormon Glukokortikoid dan Regulasi *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) Pascastres di Cerebellum

Desby Juananda<sup>1\*</sup>, Dwi Cahyani Ratna Sari<sup>2</sup>, Djoko Prakosa<sup>2</sup>, Nur Arfian<sup>2</sup>, Mansyur Romi<sup>2</sup>

## ABSTRACT

The brain is the central organ of stress adaptation, and is also a target of stress. Chronic stress may result in abnormal changes in brain plasticity; include dendritic retraction, neuronal toxicity, and suppression of neurogenesis and axospinous synaptic plasticity. Repetitive stress exposure will gradually change the electrical characteristic, morphology and proliferative capacity of neurons. Among brain region, the cerebellum is known to be severely affected by oxidative damage associated with glucocorticoids level. It is believed due to the highest levels of glucocorticoid receptors localized in the external granular layer. BDNF, a member of neurotrophin family, is known to be a strong survival promoting factor, and plays a critical role in cell proliferation and differentiation, neuronal protection, and the regulation of synaptic function in the central nervous system. BDNF is highly expressed in the cerebellum, mainly in granule cells. Both acute and chronic stress change BDNF expression in the brain. Although the impact of stress on BDNF levels showed the different results, BDNF is believed to protect neurons from injuries caused by stress.

**Keywords:** chronic stress, BDNF, cerebellum

Otak merupakan organ utama yang terlibat dalam adaptasi stres, sekaligus merupakan target dari stres.<sup>1</sup> Stres kronik menyebabkan plastisitas abnormal di otak, meliputi pemendekan cabang dendrit, toksisitas neuronal, serta gangguan neurogenesis dan plastisitas sinaps. Paparan stres yang berulang secara bertahap mengubah karakteristik elektrik pada sinaps, morfologi dan kapasitas proliferasi sel saraf.<sup>2</sup> Beberapa penelitian terdahulu pada hewan telah membuktikan adanya keterlibatan proses oksidatif pada respon adaptasi otak terhadap stres. Stres, baik fisik maupun psikologis, menyebabkan kerusakan oksidatif dengan mengganggu keseimbangan aktivitas prooksidan dan antioksidan.<sup>3</sup>

Cerebellum diyakini sangat rentan terhadap stres oksidatif terutama yang diperantarai oleh hormon glukokortikoid. Hal tersebut disebabkan oleh banyaknya reseptor glukokortikoid terutama pada lamina granular eksterna.<sup>4</sup> Beberapa faktor

lainnya yang dapat menjelaskan kerentanan cerebellum terhadap stres, antara lain tingginya jumlah lipid teroksidasi, tingginya kandungan zat besi, dan rendahnya kadar antioksidan, seperti glutathione dan vitamin E. Peningkatan aktivitas basal stres oksidatif pada cerebellum dapat menghambat arborisasi dendrit sel Purkinje, mempengaruhi struktur organel, dan menyebabkan kematian sel-sel saraf. Stres kronik terbukti menurunkan ekspresi *messenger ribonucleic acid* (mRNA) reseptor glukokortikoid pada lapisan sel granular dan sel Purkinje.<sup>5</sup>

BDNF, sebagai famili neurotropin, dikenal merupakan faktor utama yang berperan dalam kelangsungan hidup sel saraf, sekaligus terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi, serta regulasi fungsi sinaps pada susunan saraf pusat. Ekspresi BDNF di cerebellum sangat tinggi terutama pada sel granular.<sup>5</sup> Baik sel granular maupun sel Purkinje mengekspresikan reseptor BDNF yaitu *tropomyosin-receptor kinase B* (TrkB). Delesi gen BDNF pada mencit meningkatkan kematian sel granular, menghambat pertumbuhan dendrit sel Purkinje, dan mempengaruhi pola foliasi cerebellum. Beberapa penelitian terdahulu

<sup>1</sup> Penulis untuk korespondensi : Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau.

\* Email : desbyjuananda@gmail.com

<sup>2</sup> Bagian Anatomi, Embriologi dan Antropologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

menyebutkan bahwa BDNF dapat melindungi sel saraf dari cedera yang diinduksi oleh hipoglikemia, iskemia, hipoksia dan neurotoksisitas lainnya.<sup>6</sup>

Stres, baik akut maupun kronik, mempengaruhi ekspresi BDNF dan TrkB di otak. Penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa stres kronik menurunkan ekspresi mRNA dan protein BDNF di hippocampus, sedangkan stres akut justru sebaliknya. Penelitian lainnya justru menyebutkan bahwa stres kronik dapat meningkatkan ekspresi protein BDNF dan TrkB di hippocampus.<sup>7</sup> Mekanisme “*up/down regulation*” BDNF mungkin dipengaruhi oleh tipe *stressor*, intensitas, durasi dan besarnya paparan stres. Meskipun pengaruh stres terhadap sintesis BDNF menunjukkan hasil yang berbeda-beda, BDNF terbukti dapat melindungi sel-sel saraf dari kerusakan akibat stres. Hal tersebut melatarbelakangi perlunya dikaji bagaimana pengaruh stres kronik terhadap sintesis protein BDNF di otak, terutama cerebellum.

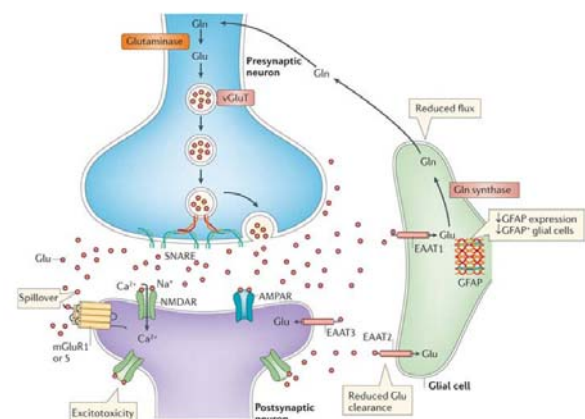
## PENGARUH STRES TERHADAP CEREBEL-LUM

Stres merupakan reaksi nonspesifik tubuh terhadap berbagai situasi yang mengancam. Stres mengaktifkan aksis HPA dan sistem simpatoadrenomedular sehingga meningkatkan produksi *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dan *arginine-vasopressin* (AVP). Hal ini menyebabkan peningkatan episode sekresi *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dan glukokortikoid, sekaligus menurunkan ekspresi reseptor glukokortikoid. Glukokortikoid mampu melewati sawar darah-otak, dan berinteraksi dengan *glucocorticoid responsive elements* (GREs) dari gen pada sistem stres.<sup>3</sup> Glukokortikoid terbukti mengganggu stabilitas mRNA, dan menurunkan translasi protein-protein yang terlibat dalam potensial aksi sel saraf.

Glukokortikoid menurunkan *uptake* glukosa dan glutamat oleh sel saraf dan glia.<sup>8</sup> Glukokortikoid memicu endositosis *glucose transporter 3* (GLUT-3), sekaligus menurunkan ekspresinya. Hal ini menyebabkan penurunan kadar ATP selama stres akut. Glukokortikoid meningkatkan pelepasan glutamat di otak dan ekspresi reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA) serta *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) pada

membran postsinaps.<sup>9</sup> Hal ini menyebabkan pelepasan blokade ion magnesium ( $Mg^{2+}$ ) dari reseptor NMDA, dan memicu mobilisasi ion  $Ca^{2+}$  dalam jumlah banyak menuju sitosol sebagai sinyal apoptosis.<sup>10</sup>

Stres kronik dapat mengganggu keseimbangan oksidan dan antioksidan di otak.<sup>11</sup> Peningkatan katabolisme esensial oleh glukokortikoid memicu produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang menandakan stres oksidatif. Otak diyakini sangat sensitif terhadap stres oksidatif karena tingginya kebutuhan oksigen. Stress terbukti dapat menurunkan aktivitas antioksidan enzimatis, seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT) dan glutathion S-transferase (GST), dimana hal tersebut memicu produksi anion superoksida ( $O_2^{\cdot-}$ ), radikal hidroksil ( $\cdot OH$ ) dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).<sup>12</sup> Stres juga meningkatkan oksidasi lipid, protein dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang ditandai oleh adanya peningkatan kadar malondialdehid (MDA) dan protein karbonil.<sup>3</sup>



**Gambar 1.** Stres kronik mempengaruhi sel glia dan metabolisme glutamat. (1) Stres kronik menurunkan ekspresi *glial fibrillary acid protein* (GFAP) di hippocampus dan cortex prefrontalis. (2) Stres kronik menurunkan aktivitas *excitatory amino acid transporters* (EAATs) yang berperan dalam *uptake* glutamat pada sinaps. Hal ini menyebabkan peningkatan glutamat ekstraseluler (3), dan memicu eksitotoksitas (4). Terjadi mobilisasi sejumlah besar ion  $Ca^{2+}$  melalui reseptor NMDA dan AMPA, serta kanal  $Ca^{2+}$  tipe-L. (5) Stres kronik menghambat sintesis glutamin dan menurunkan siklus glutamat-glutamin.<sup>10</sup>

Cerebellum sangat sensitif terhadap stres karena memiliki banyak reseptor glukokortikoid.<sup>4</sup> Stres mampu meningkatkan permeabilitas sawar darah-otak, dan menurunkan ekspresi reseptor glukokortikoid di cerebellum. Hal ini menandakan terjadi peningkatan kadar kortikosteron di cerebellum, sekaligus sebagai penanda kerentanan terhadap stres oksidatif/nitrosatif.<sup>8</sup> Hormon glukokortikoid terbukti dapat menyebabkan apoptosis sel granular dan menghambat proliferasi prekursor sel granular imatur di cerebellum.<sup>4</sup>

Eksitotoksitas glutamat menyebabkan *delayed Ca<sup>2+</sup> deregulation* (DCD) pada kultur sel granular cerebellum. Pengaktifan reseptor NMDA oleh glutamat dalam jangka waktu lama menyebabkan influx ion Ca<sup>2+</sup>, dan akumulasi ion Ca<sup>2+</sup> pada matriks mitokondria. DCD juga disebabkan oleh penurunan efluks ion Ca<sup>2+</sup> dari sitosol. Hal ini memicu produksi ROS yang merupakan prediktor kematian sel pada stres oksidatif. Respon terhadap pemberian antioksidan membuktikan adanya produksi radikal bebas di cerebellum.

## PENGARUH STRES TERHADAP BDNF

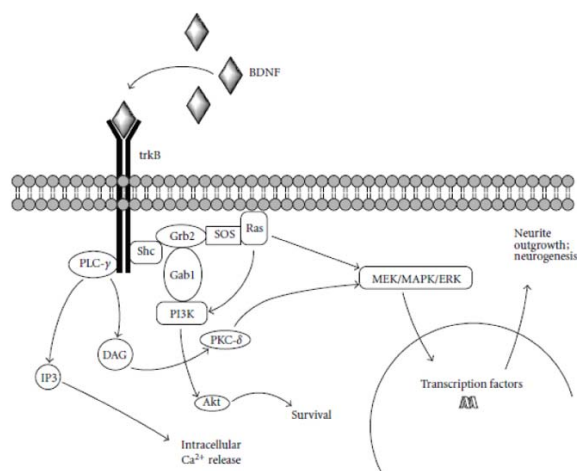
### Efek Neuroprotektif BDNF

BDNF merupakan salah satu famili neurotropin yang memiliki struktur mirip dengan faktor pertumbuhan, dan berperan dalam proliferasi, diferensiasi dan kelangsungan hidup sel saraf.<sup>13</sup> BDNF disintesis, disimpan dan dilepaskan oleh neuron-neuron glutamatergik, dimana ekspresi BDNF pada otak paling banyak ditemukan di hippocampus. Gen BDNF pada manusia berada pada kromosom 11p, tersusun dari empat *non-coding exon-5'* (I-IV) dan satu *coding exon-3'* (V) yang mengkode BDNF dari promotor yang berbeda. Ekspresi gen BDNF berbeda pada tiap jaringan, dimana pada otak sangat dipengaruhi oleh stimulus, seperti latihan fisik, kejang, iskemik, stres osmotik dan obat antidepresan.

BDNF terlokalisasi somatodendritik, baik pada neuron presinaps maupun postsinaps. ProBDNF (berat molekul ~32 kDA) dipotong intraseluler oleh enzim prokonvertase (furin) menjadi BDNF matur (~14 kDA). Hal tersebut juga terjadi ekstraseluler oleh protease, seperti metalloproteinase dan

plasmin. Sekresi BDNF dipicu oleh depolarisasi sel saraf yang bergantung pada ion Ca<sup>2+</sup>. BDNF diangkut secara *retrograde* maupun *anterograde* tergantung pada distribusi reseptor BDNF.

Neurotropin berikatan pada satu atau lebih *tropomyosin-receptor kinase* (Trk) dengan afinitas lebih kuat daripada *p75 neurotrophin receptor* (p75<sup>NTR</sup>). Ikatan dengan Trk mengaktifkan beberapa kaskade sinyal, meliputi *phospholipase C* (PLC), PI3K dan *Raf binding protein* (Ras), dimana ketiga kaskade tersebut berperan dalam kelangsungan hidup sel saraf dan pertumbuhan neurit.<sup>14</sup> Paparan akut BDNF meningkatkan ekspresi dan insersi TrkB di hippocampus. Sebaliknya, p75<sup>NTR</sup> justru berperan dalam proses pro- dan antitropik, antara lain pertumbuhan neurit dan apoptosis.<sup>14</sup>



**Gambar 2.** Mekanisme transduksi sinyal oleh reseptor TrkB. Ikatan BDNF dengan TrkB menyebabkan dimerisasi dan autofosforilasi residu tirosin yang mengikat *src homology 2 domain-containing adapter protein* (Shc) dan PLC-γ, dimana keduanya menginduksi sinyal intraseluler, seperti Ras, PI3K dan PLC-γ. Ras akan mengaktifkan kaskade *mitogen-activated protein kinase* (MAPK)/*extracellular signal regulated kinase* (ERK) yang berperan dalam neurogenesis, dan menghambat protein proapoptosis melalui PI3K. PI3K mengaktifkan Akt, dan menyingkirkan protein proapoptosis di sitoplasma. PLC-δ mengkatalisis pemecahan lipid menjadi *inositol 1,4,5 triphosphate* (IP3) dan *diacyl-glycerol* (DAG). IP3 memicu pelepasan cadangan Ca<sup>2+</sup> intraseluler, sedangkan DAG melalui *protein kinase C* (PKC-α) mempengaruhi sinyal MAPK/ERK dalam neurogenesis dan pertumbuhan neurit.<sup>14</sup>

BDNF diyakini memiliki efek neuroprotektif, dan terlibat dalam plastisitas sinaps dan fungsi kognitif.<sup>15</sup> Efek neuroprotektif BDNF diperantarai oleh kaskade sinyal intraseluler melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan PI3K. BDNF dapat memicu fosforilasi faktor transkripsi *cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP)-responsive element-binding* (CREB) yang akan berikatan dengan gen tertentu pada sintesis protein. Efek antiapoptosis, antiinflamasi, antiepilepsi dan neuroprotektif terhadap toksisitas glutamat ditunjukkan oleh BDNF. Proliferasi, dan meningkatkan aktivitas fagositosis mikroglia juga dipicu oleh BDNF. Selain itu, BDNF melindungi sel saraf dari eksitotoksitas glutamat dan NO, dimana hal tersebut juga melibatkan aktivitas reseptor TrkB.<sup>15</sup>

Pada cerebellum, BDNF terlibat dalam neurogenesis sel granular.<sup>16</sup> Pertumbuhan neurit, maturasi dan diferensiasi sel saraf, serta menjaga kelangsungan hidup sel granular dapat ditingkatkan oleh BDNF. Ekspresi mRNA faktor transkripsi *c-fos* dan *c-jun* melalui jalur MAPK yang diperantarai oleh reseptor TrkB juga ditingkatkan oleh BDNF. Hambatan pemotongan dan aktivitas enzimatis dari caspase-3 sebagai protein proapoptosis juga dilakukan oleh BDNF. Selain itu, BDNF diketahui melindungi sel granular cerebellum dari apoptosis yang diinduksi oleh kehilangan glukosa. BDNF juga melindungi sel granular cerebellum dari apoptosis akibat hipokalemia.<sup>15</sup>

### Regulasi BDNF dipengaruhi oleh Hormon Stres

Stres, baik akut maupun kronik, mempengaruhi sintesis BDNF di otak. Paparan stres kronik menurunkan ekspresi protein BDNF dan CREB terfosforilasi di gyrus dentatus, tetapi tidak terjadi di formatio hippocampi lainnya. Ekspresi mRNA dan protein BDNF di hippocampus tikus menurun secara signifikan pada menit ke-60, ke-120 dan ke-720 pascastres kronik ringan berulang.<sup>17</sup> Paparan stres pada tikus di awal kehidupan dengan metode *maternal separation* menurunkan ekspresi BDNF, serta menyebabkan atrofi dan neurodegenerasi pada hippocampus dan cortex.<sup>18</sup>

Glukokortikoid sangat berperan dalam regulasi BDNF.<sup>19</sup> Glukokortikoid menurunkan aktivitas

*activator protein-1* (AP-1) dan CREB yang diperlukan dalam transkripsi gen BDNF. Glukokortikoid mengganggu stabilitas, sekaligus memicu degradasi mRNA BDNF. Selain itu, glukokortikoid juga menghambat sintesis dan sekresi BDNF dengan menurunkan aktivitas faktor inisiasi translasi, molekul eksositosis (annexin-1) dan enzim proteolitik, seperti furin dan metalloproteinase.<sup>20</sup>

Pengaruh glukokortikoid terhadap sintesis dan sekresi BDNF diperantarai oleh reseptor glukokortikoid dan mineralokortikoid.<sup>20</sup> Pemberian deksametason sebagai agonis reseptor glukokortikoid menurunkan kadar BDNF pada kultur sel saraf kortikal, sedangkan aldosteron sebagai agonis reseptor mineralokortikoid menunjukkan hal yang berlawanan. *Cyclin-dependent kinase 5* (CDK5) yang diperlukan dalam transkripsi reseptor glukokortikoid ikut mempengaruhi ekspresi BDNF. Pemberian inhibitor CDK5 atau *knockdown* gen CDK5 menghilangkan pengaruh reseptor glukokortikoid terhadap sintesis BDNF.

Glukokortikoid mempengaruhi kaskade sinyal BDNF melalui reseptor TrkB dan p75<sup>NTR</sup>. Pemberian kortikosteron jangka panjang diyakini menurunkan kadar protein TrkB di hippocampus dan cortex prefrontalis.<sup>20</sup> Glukokortikoid menurunkan influks ion Ca<sup>2+</sup> pada membran postsinaps, dan menghambat kaskade sinyal yang diperantarai oleh TrkB. Terjadi penurunan ekspresi *phospho-TrkB* (pTrkB), dan fosforilasi ERK 1,2 (pERK 1,2) di gyrus dentatus setelah pemberian kortikosteron jangka panjang. Hal tersebut disebabkan oleh hambatan interaksi protein *Src homology-2 domain-containing phosphatase-2* (Shp2) dengan TrkB. Selain itu, penurunan kadar pTrkB juga diyakini meningkatkan kerentanan otak terhadap eksitotoksitas glutamat.<sup>19</sup> Glukokortikoid menghambat pertumbuhan neurit, dan ekspresi protein sinaps yang diinduksi oleh BDNF.

Glukokortikoid dapat mempengaruhi regulasi kaskade sinyal PLC- $\alpha$  oleh BDNF.<sup>20</sup> Glukokortikoid mempengaruhi sinyal BDNF melalui jalur PI3K-Akt dengan cara meningkatkan ekspresi *phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase 1* (SHIP1) sebagai regulator negatif pada jalur tersebut. Pengaruh glukokortikoid terhadap BDNF melalui reseptor p75<sup>NTR</sup> melibatkan

kaskade sinyal *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), aktivasi NF- $\kappa$ B, sinyal *ceramide* dan *Rho family GTPase*.<sup>20</sup> Pemberian kortikosteron meningkatkan aktivitas JNK dan NF- $\kappa$ B di hippocampus dan cortex prefrontalis. Pengaruh glukokortikoid terhadap reseptor p75<sup>NTR</sup> hingga saat ini belum banyak diteliti, meskipun diyakini terlibat dalam patofisiologi penyakit neurodegeneratif.<sup>20</sup>

## KESIMPULAN

Sebagai organ utama yang merespon stres sekaligus menjadi target stres, otak mengalami perubahan struktur maupun kimiawi. Hal tersebut merupakan bentuk adaptasi otak dalam mempertahankan homeostasis. Meskipun otak mampu beradaptasi, paparan stres kronik menyebabkan abnormalitas plastisitas, sekaligus mengganggu respon stres di otak, terutama cerebellum. Hal tersebut didasari oleh tingginya kandungan lipid dan besi, serta rendahnya kadar antioksidan endogen di cerebellum. Sebagai salah satu mekanisme neuroprotektif, BDNF pada cerebellum diyakini dapat meningkatkan pertumbuhan neurit, proliferasi dan diferensiasi sel saraf, serta mencegah apoptosis sel granular. Gangguan cerebellum akibat paparan stres kronik diduga dilatarbelakangi oleh penurunan ekspresi protein BDNF pasca stres kronik.

## UCAPKAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Dwi Cahyani Ratna Sari, M.Kes., PA(K), Dr. dr. Djoko Prakosa, PA(K), dr. Nur Arfian, Ph.D dan dr. Muhammad Masyur Romi, SU., PA(K) yang telah banyak mendukung dan memberi bimbingan selama penyusunan tinjauan pustaka ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- McEwen, B.S. Central Effects of Stress Hormones in Health and Disease: Understanding the Protective and Damaging Effects of Stress and Stress Mediators. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 583(2-3):174-85.
- Joëls, M., Karst, H., Krugers, H.J. & Lucassen, P.J. Chronic Stress: Implications for Neuronal Morphology, Function and Neurogenesis. *Front. Neuroendocrinol.* 2007; 28(2-3):72-96.
- Tsigos, C. & Chrousos, G.P. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Neuroendocrine Factors and Stress. *J. Psychosom. Res.* 2002; 53(4):865-71.
- Biran, V., Verney, C. & Ferriero, D.M. Perinatal Cerebellar Injury in Human and Animal Models. *Neurol. Res. Int.* 2012; 2012:858929.
- Schwartz, P.M., Borghesani, P.R., Levy, R.L., Pomeroy, S.L. & Segal, R.A. Abnormal Cerebellar Development and Foliation in BDNF<sup>-/-</sup> Mice Reveals a Role for Neurotrophins in CNS Patterning. *Neuron* 1997; 19:269-81.
- Grønli, J., Bramham, C., Murison, R., Kanhema, T., Fiske, E., Bjorvatn, B., *et al.* Chronic Mild Stress Inhibits BDNF Protein Expression and CREB Activation in the Dentate Gyrus but Not in the Hippocampus Proper. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006; 85(4):842-9.
- Li, X.-H., Liu N.-B., Zhang, M.-H., Zhou, Y.-L., Liao, J.-W., Liu, X.-Q., *et al.* Effects of Chronic Multiple Stress on Learning and Memory and the Expression of Fyn, BDNF, TrkB in the Hippocampus of Rats. *Chin. Med. J.* 2007; 120(8):669-74.
- Pérez-Nievas, B.G., García-Bueno, B., Caso, J.R., Menchén, L. & Leza, J.C., Corticosterone as a Marker of Susceptibility to Oxidative/ Nitrosative Cerebral Damage after Stress Exposure in Rats. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(6):703-11.
- Musazzi, L., Milanese, M., Farisello, P., Zappettini, S., Tardito, D., Barbiero, V.S., *et al.* Acute Stress Increases Depolarization-Evoked Glutamate Release in the Rat Prefrontal/ Frontal Cortex: the Dampening Action of Antidepressants. *PloS ONE.* 2010; 5(1):e8566.
- Popoli, M., Yan, Z., McEwan, B. & Sanacora, G. The Stressed Synapse: the Impact of Stress and Glucocorticoids on Glutamate Transmission. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 13(1):22-37.
- Zafir, A. & Banu, N. Modulation of In Vivo Oxidative Status by Exogenous Corticosterone and Restraint Stress in Rats. *Stress.* 2009;12(2):167-77.

12. Aahin, E. & Gümürlü, S. Immobilization Stress in Rat Tissues: Alterations in Protein Oxidation, Lipid Peroxidation and Antioxidant Defense System. *Comp. Biochem. Physiol. C.* 2007; 144(4):342-7.
13. Bekinschtein, P., Cammarota, M., Izquierdo, I. & Medina, J.H. BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist.* 2008; 14(2):147-56.
14. Murray, P.S. & Holmes, P. V. An Overview of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Implications for Excitotoxic Vulnerability in the Hippocampus. *Int. J. Pept.* 2010; 654085.
15. Yamada, K. & Nabeshima, T. Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in Memory Processes. *J. Pharmacol. Sci.* 2003; 91:267-70.
16. Gao, W.-Q., Zheng, J.L. & Karihaloo, M. Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Act at Later Stages of Cerebellar Granule Cell Differentiation. *J. Neurosci.* 1995; 15(4): 2656-67.
17. Shi, S.-S., Shao, S.-H., Yuan, B.-P., Pan, F. & Li, Z.-L. Acute Stress and Chronic Stress Change Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Tyrosine Kinase-Coupled Receptor (TrkB) Expression in Both Young and Aged Rat Hippocampus. *Yonsei Med. J.* 2010; 51(5):661-71.
18. Murakami, S., Imbe, H., Morikawa, Y., Kubo, C. & Senba, E. Chronic Stress, as well as Acute Stress, Reduces BDNF mRNA Expression in the Rat Hippocampus but Less Robustly. *Neurosci. Res.* 2005; 53(2):129-39.
19. Pluchino, N., Russo, N.M., Santoro, A.N., Litta, P., Cela, V. & Genazzani, A.R. Steroid Hormones and BDNF. *Neuroscience.* 2013; 239:271-9.
20. Suri, D. & Vaidya, V. Glucocorticoid Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor: Relevance to Hippocampal Structural and Functional Plasticity. *Neuroscience.* 2013; 239:196-213.