

Efecto del Estrés crónico sobre la remodelación dendrítica en la región CA3 del hipocampo

Effect of chronic stress on the dendritic remodeling in the region CA3 hippocampal

Tzintli Meraz M.¹, Jacinto Bañuelos P.¹

tzintlim@gmail.com / jpineda@cucba.udg.com

Recibido: septiembre 25, 2008 / Aceptado marzo 03, 2009/ Publicado marzo 25, 2009

RESUMEN. El estrés produce la activación de varios sistemas fisiológicos, incluyendo el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), el sistema nervioso autónomo y el inmune. La magnitud de la respuesta fisiológica al estrés puede representar la diversidad de la amenaza y consecuentemente el grado de adaptación. La secreción de ACTH desde la pituitaria y de los glucocorticoides desde la corteza adrenal, son los pasos finales para la activación del eje HPA, que por su efecto sobre el metabolismo restaura la homeostasis del organismo. El estrés crónico produce cambios consistentes y reversibles dentro del árbol dendrítico de las neuronas de CA3 en el hipocampo, caracterizado por un decremento en la longitud de las dendritas y en el número de ramas. Por su parte la retracción dendrítica inducida por el estrés crónico ha sido tradicionalmente atribuida a los efectos de glucocorticoides y aminoácidos excitatorios sobre los receptores tipo NMDA en el hipocampo. Sin embargo, hallazgos recientes han despertado dudas de cómo la retracción dendrítica de CA3 es suficiente para comprometer la función del hipocampo. El propósito de esta revisión es describir el mecanismo bajo el cual el estrés crónico induce la retracción dendrítica. Los diversos estudios realizados hasta el momento proponen la hipótesis en la que el estrés crónico es propuesto para inducir la retracción dendrítica de CA3, para después interrumpir la actividad del eje HPA, permitiendo un aumento desmedido de los glucocorticoides, que en conjunto producen daños en el comportamiento del individuo.

PALABRAS CLAVE: estrés, glucocorticoides, remodelación, dendritas.

ABSTRACT. Stress produce the activation of several physiological systems include de hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA), the autonomic nervous system and the immune system. The physiological response can represent threatens diversity and the adaptation degree. Pituitary secretion of ACTH and glucocorticoids from the adrenal cortex are the finally steps for the HPA activation and the homeostasis recover y. Chronic stress may produce strong and reversible changes on the CA3 neuronal dendritic tree in hippocampus, these are characterized for a decrement in dendritic length and diminution on the number of branches. Dendritic retraction induced for chronic stress traditionally is attributed to glucocorticoid and excitatory aminoacids effect over the hippocampus NMDA receptors. Nevertheless recently foundings increase the dude of how CA3 dendritic retraction is sufficient to comprise hippocampus function. This review purpose is to describe the chronic stress mechanism that induce dendritic retraction, several studies propose a hypothesis where chronic stress can induce CA3 dendritic retraction and then interrupt the HPA

¹ Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Km. 15.5 Carretera Guadalajara-Nogales, Predio las Agujas, Nextipac, Zapopan, Jalisco, Tel. 01(33) 3777-1150, Fax 01 (33)3777-1159. <http://www.cucba.udg.mx/>.

axis activity and extremely increasing the glucocorticoids levels these produce individual behavior impairments.

KEYWORDS: stress, glucocorticoids, remodeling, dendrites.

Introducción

El término *estrés* fue utilizado por primera vez por Hans Selye en 1936, para describir aquella situación en que factores medioambientales agresivos o estresantes desencadenan una respuesta fisiológica y de comportamiento en el individuo que tienen como finalidad preparar al organismo a confrontar estos estímulos que se presentan al interactuar con su medio ambiente [93].

La reacción fisiológica ante un estímulo estresante se caracteriza por un aumento en la actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) [127, 32], la activación del sistema neuroendócrino, el autonómico y el inmune, que median la adaptación a dichos estímulos; este proceso es referido como *alostasis*, término que significa *el mantenimiento de la estabilidad a través del cambio*. Selye consideró el funcionamiento de las glándulas adrenales como las responsables de la respuesta de estrés, puesto que liberan hacia el torrente sanguíneo diversos mediadores fisiológicos como la adrenalina y los glucocorticoides (cortisol o corticoesterona) que actúan sobre receptores específicos en diversos órganos para producir efectos adaptativos a corto plazo, pero también pueden producir daño si el mediador no cesa en un largo tiempo [94]. Este proceso ha sido llamado *carga alostática* que se refiere al precio que paga el órgano por una sobreactivación o un manejo ineficiente de la respuesta alostática.

El sistema nervioso autónomo participa, mediante determinadas acciones, de las ramas simpáticas y parasimpáticas. La acción de la rama simpática resulta en un muy rápido aumento de las catecolaminas (segundos): la noradrenalina del nervio simpático y la adrenalina de la médula adrenal. Estas acciones incrementan el ritmo cardíaco, permitiendo al organismo hacer un rápido ajuste fisiológico ante una amenaza repentina [10, 23].

El estrés induce cambios en la actividad inmune que afectan parámetros neuroendócrinos y a neurotransmisores; sin embargo, los componentes humorales de la respuesta inmune tienen efectos sobre los componentes centrales y periféricos de la respuesta al estrés. La respuesta del sistema inmune hacia un estresor puede diferir, por lo general el estrés agudo aumenta reacciones específicas, como la elevación del número de células fagocitarias en sangre y la actividad fagocitaria [115], mientras que reacciones que normalmente sirven como defensa contra patógenos invasores, otras respuestas envuelven la proliferación de linfocitos y la producción de anticuerpos que forman parte de una segunda línea de defensa, aunque también pueden ser suprimidos, para proteger al cuerpo contra una sobreactivación de los mecanismos de defensa [101]. Las catecolaminas parecen ser el principal mediador en el aumento de aspectos de la respuesta inmune [28] mientras que los glucocorticoides tienen efectos inmunosupresores y anti-inflamatorios [101, 136].

La comunicación entre estos sistemas permite que el eje HPA sea un sistema integrativo que puede ser alterado y adaptar sus respuestas al tipo y duración del estresor al que un organismo es expuesto. La magnitud de la respuesta fisiológica puede representar la diversidad de la amenaza y, por consecuencia, de los grados de adaptación.

Eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA)

El eje hipotálamo-pituitario- adrenocortical (HPA) se requiere para la adaptación de los organismos a los cambios en los ambientes tanto interno como externo; funciona como un lazo neuroendócrino, inicia en el núcleo paraventricular parvocelular medial (PVN), donde las neuronas sintetizan secretagogos de ACTH, hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de la arginina vasopresina (AVP) [7]. Sin duda la CRH y la AVP tienen efectos sinérgicos sobre el aumento de ACTH en la pituitaria [55], pues cuando aumenta es transportada por la circulación sistémica hacia la corteza adrenal donde promueve la síntesis y secreción de los glucocorticoides.

Los glucocorticoides tienen un poderoso efecto catabólico en el organismo, que controla la magnitud y duración de la respuesta al estrés. Este control es acompañado de un mecanismo de *retroalimentación negativa* del eje HPA a través del hipocampo, hipotálamo, pituitaria y otros sitios [16, 69, 118]; los esteroides pueden limitar su propio aumento y así terminar la respuesta inicial de manera eficiente, [69] la retroalimentación negativa está controlada primariamente por el cerebro [80]; sin embargo, como se ha visto, es probable que no sea sólo un *locus* en el cerebro el que realice esta función.

La limitación de la respuesta al estrés es claramente una prioridad. Todos los vertebrados tienen una respuesta de retroalimentación negativa [21, 22, 9] que al ser interrumpida puede ser acumulativa, provocando que los glucocorticoides produzcan efectos degenerativos en el cuerpo y cerebro.

El control adecuado de los glucocorticoides en respuesta al estrés es la mayor prioridad para todos los organismos y ha sido seleccionada como una defensa hormonal en contra de los cambios externos e internos en el medio ambiente.

Por otro lado, los glucocorticoides promueven la glucogénesis: al incrementar la presión sanguínea suprimen aspectos de las funciones inmunes y reproductivas, además de inhibir la síntesis y secreción de otras hormonas endócrinas [93]. La elevación resultante en las concentraciones de glucocorticoides produce alteraciones en la regulación de la energía y el metabolismo [101, 121].

Hipocampo y su respuesta al estrés

El hipocampo es parte de la formación hipocámpica y se subdivide en campos designados como *Cuerno de Amón* (CA) 1, 2, 3, y 4 [1]. Dentro del sistema límbico-hipofisiario-adrenal (LPHA) el hipocampo juega un papel central, ya que es importante en el funcionamiento neuroendócrino y contiene una alta concentración de receptores para corticoesteroides [49].

Esta área tiene dos tipos de receptores para esteroides adrenales: los tipo I o para mineralocorticoides (MR), que tienen una alta afinidad pero baja capacidad hacia el cortisol, están influidos por fluctuaciones diurnas del sistema de glucocorticoides; y los receptores de tipo II o para glucocorticoides (GR), que tienen una baja afinidad pero una gran capacidad de unión del cortisol. Estos dos receptores median la regulación del crecimiento de ramas dendríticas en las neuronas piramidales del hipocampo [93].

El hipocampo es el primer blanco para los esteroides adrenales (glucocorticoides), que son las principales hormonas durante el estrés y que han demostrado tener efectos en la plasticidad y pérdida de las neuronas hipocámpales [75, 121, 122]. Los glucocorticoides pueden llegar a modular la plasticidad sináptica neuronal en 30 minutos. Las hormonas adrenales junto con los receptores NMDA y el aumento de glutamato, modulan los cambios en la formación sináptica y en la estructura dendrítica así como también regulan el volumen del giro dentado durante el desarrollo de la vida adulta [94].

Uno de los medios por los que las hormonas del estrés modulan funciones dentro del cerebro es el cambio de la estructura de las neuronas mediante la retracción dendrítica del árbol dendrítico apical, aunque también se presenta en las dendritas basales, pero ésta sólo ocurre bajo condiciones extremas, como cuando se combina un estímulo estresante de tipo crónico con periodos de depravación de comida. El estrés crónico induce el decremento en la complejidad del árbol dendrítico la cual ocurre en conjunto con el decremento de la densidad de excrescencias y espinas dendríticas [132].

Dentro del hipocampo los impulsos vienen de la corteza entorrinal al giro dentado que a su vez se ramifica por conexiones a las células piramidales de CA3. Algunas neuronas granulares inervan un promedio de 12 neuronas de CA3, y cada una de éstas inerva un promedio de otras 50 neuronas de CA1 vía los axones colaterales, así como 25 células inhibitorias vía otros axones colaterales [45]. Los resultados son 600 amplificaciones excitatorias y 300 amplificaciones inhibitorias, que proveen algunos grados de control del sistema [94].

Remodelación dendrítica por efecto del estrés

La remodelación dendrítica se caracteriza por un acortamiento reversible y una pérdida de ramas dendríticas apicales, mediada por mecanismos que envuelven altos niveles de secreción de glucocorticoides y la activación de secreción de aminoácidos excitatorios [85, 86].

El incremento en la capacidad de liberación de transmisores o la degeneración presináptica genera cambios que pueden aumentar o disminuir el número de sitios postsinápticos, repercutiendo en el tamaño del árbol dendrítico y en la densidad de espinas dendríticas [50].

Los cambios plásticos que ocurren en las neuronas pueden a su vez ser a largo o a corto plazo, degenerativos o protectores [36]. Están mediados principalmente por la

liberación de hormonas glucocorticoideas que trabajan junto con los aminoácidos excitatorios (AE) y con los receptores *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) [53,74]. La activación de los receptores a NMDA y el incremento de calcio intracelular puede hacer que el citoesqueleto dendrítico se despolimerice o sufra proteólisis.

Existen algunos otros factores que contribuyen a la remodelación dendrítica, CREB (*cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein*) es un mediador activado por el estrés crónico, que lo relaciona con la plasticidad neuronal y la neurogénesis [102]; mientras el *Rac/Rho guanósín trifosfato* (GTPase) está relacionado con proteínas como guanósín trifosfato (GTP) factor de cambio y kalirin; que tienen un papel importante en la regulación de la modificación del citoesqueleto durante el desarrollo y en la vida adulta [84, 89].

El factor neurotrófico derivado (BDNF) tiene un papel importante en la actividad dependiente de sinapsis y la remodelación dendrítica [17, 57], pues regula el aumento del activador de plasminógeno (tPA) en las neuronas [48]. Este aumento se da en las terminales nerviosas del hipocampo y de otras áreas del cerebro, tales como la amígdala [117, 118]. La actividad de tPA aumenta durante situaciones de estrés, por lo que está asociada con la plasticidad neuronal [105] y el aumento de la potenciación a largo plazo (83).

La habilidad del proceso neural para expandirse, conectarse o formar nuevas neuronas para hacer conexiones es dependiente del medio ambiente extracelular en el que la molécula *Poly-Sialic de adhesión a neuronas* (PSA-NCAM) juega un rol importante [113], ya que está asociada a regiones del cerebro que muestran plasticidad como la capa de células granulares internas del DG y las fibras musgosas terminales de CA3 [125]. El estrés crónico durante 21 días causa incremento de la expresión de PSA-NCAM en el giro dentado, aún cuando la supresión de la proliferación celular ha sido detenida y estos cambios desaparecen después de 42 días de tratamiento [106].

Los cambios estructurales en las dendritas son el resultado de la modificación del sistema de microtúbulos del citoesqueleto [15], las modificaciones postranslacionales de la tubulina [15] y la fosforilación de los microtúbulos asociadas a proteínas *tau* [8] que, junto con los cambios del citoesqueleto de actin [84], producen la reorganización de las dendritas.

En el hipocampo, corteza prefrontal media y la amígdala se ha demostrado que diversas condiciones estresantes son capaces de remodelar el árbol dendrítico, así como de alterar la forma y número de espinas dendríticas [137].

El neurotransmisor serotonina puede estar implicado en la retracción dendrítica, el estrés incrementa los niveles de serotonina en el cerebro [31] y disminuye la regulación del mecanismo de transporte que remueve la serotonina del sitio sináptico. Este proceso puede aumentar el nivel extracelular de serotonina [98].

Vía y mecanismos de acción

Los axones excitatorios de la corteza entorrinal inervan las neuronas granulares del giro dentado (vía perforante); las neuronas granulares del giro dentado envían fibras musgosas hacia las neuronas piramidales e interneuronas del hilus, las cuales envían proyecciones de naturaleza inhibitoria hacia las neuronas piramidales de CA3. Por su parte, las *colaterales de Schaffer* se originan en las neuronas de CA3 y se conectan con las neuronas piramidales de CA1 que a su vez se proyectan sobre el subículo que se conecta de regreso al área entorrinal, cerrando el circuito, por lo que es nombrado *circuito trisináptico* [1].

El estrés y los glucocorticoides alteran la morfología presináptica de las fibras musgosas en el *estratum lucidum* de la región CA3, las terminales de fibras musgosas están en las regiones proximales de las dendritas apicales de las neuronas de CA3 [88]. Las aferencias distales al soma de las neuronas forma la sinapsis en las *espinas* e incluyen las fibras comisurales de el hipocampo colateral, axones colaterales recurrentes de las neuronas CA3 y de la vía perforante de la corteza entorrinal [90].

Durante largos periodos de estrés se liberan altos niveles de glucocorticoides (GCs) y aminoácidos excitatorios (AE), que son transportados por el camino de las fibras musgosas hasta la región CA3 en el hipocampo donde participan en la remodelación dendrítica [82, 67, 139, 85]. El glutamato es el principal AE liberado durante el estrés crónico, ya que su transportador Glt-1 se encuentra elevado en el área de CA3 durante este periodo. [139, 85, 140, 86]. Evidencia reciente indica que los receptores presinápticos que contienen subunidades de receptores a kainato como GluR6 son importantes para el glutamato en las fibras musgosas terminales [27].

El estrés crónico produce una drástica remodelación en el árbol apical de las dendritas de CA3 [68], que corresponde al sitio de expresión de los receptores glutamatérgicos tipo *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) [71]. Como consecuencia, diversos estudios implican la asociación de las fibras comisurales del hipocampo colateral, como contribución para la retracción dendrítica de CA3. Otro estudio muestra que las lesiones en la corteza entorrinal, las cuales se proyectan hacia las porciones distales de la región apical de CA3, las protegen contra la retracción dendrítica después de un estímulo de estrés crónico [132]. Sin embargo, la retracción dendrítica típica ocurre sobre la región apical de CA3 y no en el árbol dendrítico basal [28, 87, 86]; la región anterior recibe la mayoría de impulsos de las fibras musgosas desde el giro dentado, indicando que el daño selectivo para el dentado puede también prevenir la remodelación dendrítica inducida por el estrés.

Los glucocorticoides son protagonistas de esta remodelación dendrítica ya que afectan el sistema de AE: primero los esteroides adrenales modulan la expresión de los receptores a NMDA en el hipocampo [11], la exposición crónica a glucocorticoides permite el incremento de la expresión de los sitios de unión para receptores tipo NMDA en ambas de sus subunidades de NR2A y NR2B; después, los glucocorticoides afectan la expresión de los niveles de mRNA para subunidades específicas de los receptores de glutamato en el área CA3 y giro dentado [92], lo que sugiere que la glucocorticoides puede alterar la

excitabilidad de las neuronas hipocampales a través de la regulación de la expresión del receptor tipo NMDA.

En conjunto, estos análisis indican que el estrés crónico interactúa de forma sinérgica con la variedad de aferentes glutamatérgicos para remodelar la morfología de CA3 [123], de tal manera que la atrofia de las dendritas apicales puede ser una adaptación para limitar el impulso excitatorio, incrementado en las corrientes axonales colaterales que se proyectan en las neuronas piramidales de la región CA3 [79, 63].

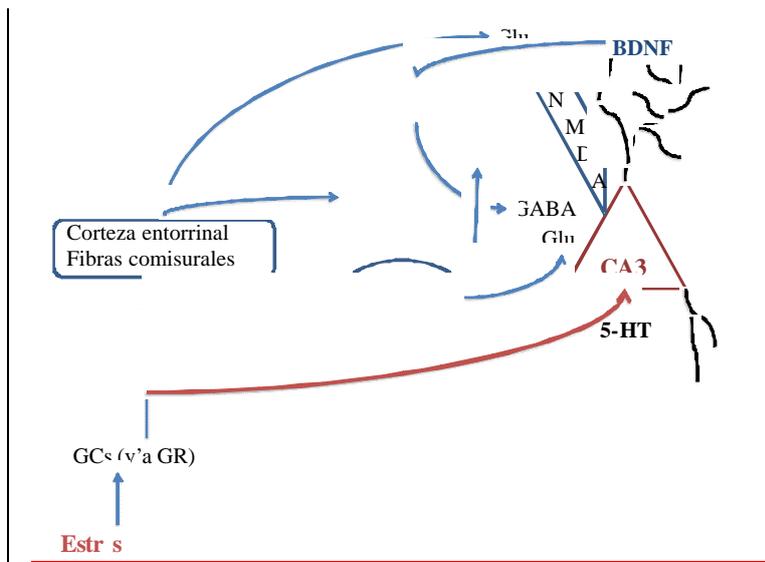


Fig.1.- Mecanismo de retracción dendrítica consecuencia del estrés crónico. La repetida elevación de los glucocorticoides (GCs) debido a un estrés de tipo crónico, influye directamente a las células piramidales de CA3 y sus aferencias (células granulares del giro dentado, fibras comisurales y corteza entorrinal), ya que todas expresan receptores de glucocorticoides. Los receptores de glucocorticoides (GR) median la retracción dendrítica, el exceso de glutamato (Glu) que es captado por los receptores *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) y de serotonina (5-HT), altera el tono inhibitorio proveniente de las interneuronas y del ácido gamma-aminobutírico (GABA) modulando la retracción dendrítica de CA3. Al reducirse los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), puede permitir la remodelación dendrítica de CA3 (Conrad C.D. 2006).

Espinas y excrescencias dendríticas

Las espinas dendríticas se encuentran en los sitios postsinápticos y reciben impulsos excitatorios. Se clasifican por categorías según su forma: a) *espinas de hongo*, con cabeza larga y cuello más delgado; b) *espinas delgadas*, con cabeza pequeña, distinguible y un cuello alargado; c) *filopodium*, que son protusiones de filamentos largos sin una cabeza distinguible; y d) *espinas rechonchas*, que no tiene una cabeza distinguible que se confunde con el cuello.

La densidad de las excrescencias y el área ocupada por ellas están sujetas a fluctuaciones dependientes de una variedad de factores como la desnutrición [50] hormonas [57], estrés [131], *kindling* [24, 99, 110, 133] y el aprendizaje.

Sunanda y colaboradores [91] han demostrado que el estrés crónico por inmovilidad induce aumento en el número de excrescencias y sugiere que estos cambios pueden representar una respuesta compensatoria a la pérdida de ramas dendríticas de las neuronas piramidales de CA3 [57].

Las sinapsis están casi siempre localizadas en la superficie de las protusiones espinosas, en la punta de las dendritas de las neuronas. La forma de las espinas está relacionada con el arreglo de actina dentro de los microfilamentos de las fibras del citoesqueleto [20]. Las espinas pueden formarse rápidamente bajo la influencia de la actividad sináptica [13].

Las espinas dendríticas y sus excrescencias son afectadas por los glucocorticoides y por el estrés, lo que produce la activación de los receptores tipo NMDA que inician los cambios en la proteína actina para cambiar la estructura del citoesqueleto, que estabiliza la sinapsis [19].

Las espinas dendríticas tienen como propósito constituir el principal *locus* de las modificaciones sinápticas a largo tiempo asociadas con la plasticidad funcional en el hipocampo.

Efecto del estrés crónico sobre el cerebro de un organismo

Diversos estudios han mostrado que las situaciones de estrés crónico en ratas, inducen una regresión en el crecimiento de las ramas dendríticas en neuronas piramidales del hipocampo en especial en la región CA3 [88, 91, 58], y CA1 del *cuerno de Ammon* [129], suprime la neurogénesis de las neuronas granulares del giro dentado, tratamientos con estrés por 21 días suprime la neurogénesis y por 42 días causa decremento en el número de neuronas y volumen total del giro dentado [106]; produce decremento en el crecimiento, número de ramas y espinas dendríticas de las neuronas piramidales de las neuronas piramidales de la capa II/III de la corteza media prefrontal así como también causa hipertrofia dendrítica en las neuronas del complejo baso lateral de la amígdala (BLA) [95,96].

Al aplicar un modelo de estrés crónico se producen cambios adaptativos en la función de HPA a nivel de pituitaria o suprapituitaria e incrementa la sensibilización de las células adrenocorticotropas, aumentando así la circulación de ACTH e incrementando los niveles basales de las concentraciones de cortisol [115].

Existe evidencia que indica que el estrés crónico aumenta el impacto del sistema de opioides endógenos, los cuales mitigan la respuesta de la pituitaria-adrenocortical hacia un estresor agudo adicionado al estrés crónico. Los cambios en la función de los opioides pueden proteger a los animales de la respuesta excesiva por estrés, lo que tiene un valor adaptativo para el animal [28, 38, 27, 131, 109].

La exposición continua a un estresor homotípico resulta en un decremento en los niveles de glucocorticoides debido al truncamiento en el eje HPA, aunque se siguen

presentando altos títulos de adrenalina, frecuencia cardíaca y un comportamiento altamente activo [64].

Los títulos de cortisol y ACTH en plasma decrecen continuamente con la repetición del estresor, lo que sugiere un proceso de adaptación. Los niveles bajos de cortisol circulante se deben al truncamiento del ritmo circadiano del cortisol, el cual es un indicador sensible del estrés crónico [36, 68].

De este modo la exposición repetitiva a un estrés de clase homotípico (eje. exposición repetida a un solo tipo de estresor como el frío) generalmente permite la habituación a la respuesta hormonal de glucocorticoides para un estrés repetitivo [2,3].

La habilidad de un animal para tener una respuesta de adaptación a su medioambiente depende del balance de la función de los receptores a mineralocorticoides (MR) y los receptores a glucocorticoides (GR). Un disturbio en el balance puede permitir la reducción o el aumento en la respuesta y promover la susceptibilidad al estrés, alternado la conducta de adaptación (33).

El estrés crónico produce adaptación en la expresión de receptores a mineralocorticoides en hipocampo y de receptores a glucocorticoides en corteza frontal, núcleo preaventricular (PVN).

Junto con los aminoácidos excitatorios [60] y los receptores a NMDA, los esteroides adrenales participan en la regulación de la estructura plástica en neuronas piramidales del hipocampo adulto, así como en la remodelación de las dendritas apicales de CA3 en hipocampo.

Los receptores tipo NMDA son receptores ionotrópicos para glutamato. La exposición crónica a glucocorticoides afecta el sistema de AE y modula la expresión de estos receptores en el hipocampo [116, 41, 11, 46], aumenta los niveles de serotonina y potencia la expresión y actividad de mRNA de las subunidades NR2A y NR2B [62] y la unión a los receptores NMDA en las dendritas de CA3 [38, 55, 77].

Un cambio en el número total de receptores tipo NMDA produce alteraciones en su comportamiento o modificaciones en la estequiometría de las subunidades, lo que implica un alto impacto en la excitabilidad postsináptica. Este tipo de cambios en neuronas localizadas en estructuras relacionadas con la regulación del eje HPA puede causar la prolongación de la respuesta al estrés, resultando en cambios de tipo patológicos [80].

El aumento de glutamato y la activación de los receptores para glutamato de tipo NMDA aumentan la entrada de calcio, que activa la proteína cinasa dependiente de Ca^{+2} /calmodulin (CaM Kinase) II y IV y por la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK).

El decremento en la densidad de espinas dendríticas producido por el estrés provoca una reducción en el impulso axo-espinal en las neuronas. Se estima que cerca de una tercera parte de las sinapsis axo-espinales de las dendritas apicales se pierden durante el estrés,

cuando hay decremento en el número de espinas dendríticas disminuye la población total de sinapsis axoespinales, produciendo daños en la capacidad neuronal de compartimentalización bioquímica y de plasticidad dendrítica, lo que contribuye a un daño selecto en la atención [81]. Estos datos coinciden con reportes recientes donde se ha demostrado una asociación entre la corticoesterona y la atrofia de las neuronas en la capa II de mPFCm, así como daño en la flexibilidad [25].

Los cambios inducidos por el estrés en la densidad de espinas dendríticas están correlacionados con un cambio neto en las sinapsis excitatorias, ya que el 95% de todas las que existen en la corteza son producidas por las espinas en neuronas piramidales [62]. El cambio en el número de espinas representa una disminución en el índice de impulsos excitatorios totales.

Las sinapsis excitatorias se pierden a través de la retracción de las dendritas apicales y la disminución de su número de espinas. Esto puede ser una reacción compensatoria para equilibrar los niveles de aminoácidos excitatorios en la mPFC, pues ha sido demostrado que el estrés crónico está asociado con un incremento sustancial del neurotransmisor glutamato en la mPFC [100], dando como resultado la pérdida de espinas dendríticas por daño citotóxico [65].

Las espinas dendríticas juegan un papel importante en el secuestro de Ca^{2+} , ya que el cuello de las espinas previene el intercambio de calcio entre la cabeza y la dendrita. El secuestro de Ca^{2+} por las espinas también tiene un efecto neuroprotector, pues previene la citotoxicidad para las dendritas y neuronas mediante la restricción de la entrada de un flujo excesivo de Ca^{2+} dentro de la región sináptica [124].

En este contexto, el estrés crónico resulta en cambios morfológicos de las espinas dendríticas en mPFC, que puede volverlos más resistentes a la exotoxicidad causada por la entrada excesiva de Ca^{2+} ; y la reducción en el número de espinas puede ayudar a aminorar los efectos del aumento prolongado del glutamato [45].

El flujo de calcio, a través de los NMDA-Rs, dispara la plasticidad sináptica, la transcripción de genes, la citotoxicidad [135] y morfogénesis neuronal [42].

Los cambios producidos en la composición sináptica de los subtipos de NMDARs, pueden estar dirigidos por actividades [12] experiencias o aprendizaje [107].

Amígdala y remodelación dendrítica en el hipocampo.

Se ha encontrado que el complejo amigdalino es importante en la respuesta monoaminérgica (serotonina, adrenalina, noradrenalina, dopamina), frecuentemente asociada a estímulos estresantes [55].

En varias líneas de investigación que pretenden establecer un vínculo entre la amígdala e hipocampo, se ha atribuido al complejo amigdalino un papel modulador sobre la plasticidad hipocampal [68, 5].

A su vez, se ha observado que lesiones de la amígdala medial reducen la activación de células productoras de CRH en el núcleo paraventricular del hipocampo como consecuencia de estrés [4], lo que sugiere una acción excitatoria de este núcleo sobre el eje HPA. En contraparte, se ha demostrado que la estimulación eléctrica del núcleo central de la amígdala activa la respuesta de estrés adrenocortical [112, 55]; como también desencadena un patrón complejo de comportamiento y respuestas autónomas que se asemejan a las del miedo en los seres humanos, por lo que la amígdala ha sido involucrada recientemente en el mecanismo de activación del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal y en la mediación de la respuesta al estrés de tipo emocional.

La amígdala es responsable del aprendizaje del miedo y de la memoria [18, 111, 43, 76], además, el incremento de las emociones debe ser soportado por los cambios correspondientes en la plasticidad de la amígdala. Ha sido mostrado que emociones fuertes, como ocurre durante las experiencias que provocan miedo, aumentan la inducción de plasticidad sináptica en la amígdala [97, 111, 136]. Se ha descubierto también que la exposición tanto a estresores agudos como crónicos puede posiblemente afectar el condicionamiento clásico de las tareas, incluyendo el miedo [128, 14, 30].

El estrés puede provocar efectos opuestos en el hipocampo, a los que suceden en la amígdala, tales como el aumento en la plasticidad y arborización de los procesos dendríticos. Debe recalcar que estos aparentes efectos del estrés sobre el funcionamiento de las neuronas de la amígdala, al final son altamente deteriorantes [123].

Los efectos encontrados sobre el comportamiento provocados por estrés.

Niveles muy altos o muy bajos de cortisol circulante vía los MRs y GRs dañan el aprendizaje espacial [33,103], el desempeño del trabajo y la memoria [39].

El cerebro es un blanco para la acción de las hormonas del estrés, en particular de los glucocorticoides y de las catecolaminas que facilitan la formación de memoria de eventos asociados con emociones fuertes [52, 104]. Crónicamente los glucocorticoides contribuyen a la debilitación de las funciones cognoscitivas y causa atrofia en el proceso dendrítico del hipocampo [134, 6, 127]. El estrés crónico por 21 días o más provoca daño en las funciones cognitivas del hipocampo como [83, 27]:

- Daño del conocimiento espacial, reconocimiento y memoria (hipocampo) [83,27].
- Aumento en la condición de miedo e incremento de la ansiedad (amígdala).
- Incremento de la agresión (amígdala) [28].

El incremento moderado y de corto plazo de las catecolaminas y el cortisol pueden aumentar la memoria, el aprendizaje y los procesos cognitivos, lo que puede dar a los animales la eficacia de las reacciones y de la adaptación en cuanto encuentran amenazas potenciales.

Bibliografía.

1. McEwen B.S. (2006). Stress induced alteration in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional st-shifting. *J. Neurosci.* **26**(30):7870-4.
2. Shors T.J., Weiss C., Thompson R.F.(1992). Stress-induced facilitation of classical conditioning. *Science.* **257**(5069):537-9.
3. Chaouloff F.(1993). Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic system. *Brain Research Reviews*; **181**:1-32.
4. McEwen B.S.(2004). Protector and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci.* **1032**:1-7.
5. Andrea R. Marti O, Armario A. (1999). Direct evidence of acute stress-induced facilitation of ACTH responses to subsequent stress in rats. *Am. J. Physiol*; **277**:R863-8.
6. Brambilla R. Bnesutta N, Minichiello. L, White G, Roylance Aj, Herron CE, Ramsey M, Wolfer DP, Cestari V, Rossi-Arbaud C, Grant SG, Chapman PF, Lipp HP, Sturani E, Klein R.(1997). Role for the Ras signaling pathway in synaptic transmission and long-term memory. *Nature*, **390**: 281-286.
7. Rushen J., Ladewig J. Stress-induced hypoalgesia and opioid inhibition of pig's responses to restraint. *Physiol Behav.* **50**(6): 1093-6.
8. Mohapel P., Armitage L.L., Hannesson D.K., Corcorane M.E.(1997). The effect of fimbria/fornix transections on perforant path kindling and mossy fiber sprouting. *Brain Res.* **778**(1):186-93.
9. Butler, D.G., E.M. Donaldson, y W.C. Clarke.(1969). Physiological evidence for a pituitary-adrenocortical feedback mechanism in the cel (*Anguilla rostrata*). *Gen. Com. Endocrinol.* **12**:173-176.
10. McKittrick CR., Magariños AM., Blanchard DC., Blanchard RJ., McEwen BS., Sakai RR.(2000). Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 hippocampus and decreases binding serotonin transporter sites. *Synapse.* **36**:85-94.
11. Vyas Ajai, Rupshi Mitra, B.S. Shankaranarayana Rao., Sumatra Chattrji. (2002). Chronic Stress Induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and Amygdaloid neurons. *The Journal of Neuroscience.* **22** (15): 6810-6818.
12. Antoni, E.A.(1986). Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: Advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocrine Rev.* **7**:351-378 (1986).
13. Weiland NG., Orikasa C., Hayashi S., McEwen BS.(1993). Distribution and hormone regulation of estrogen receptor immunoreactive cells in the hippocampus of male and female rats. *J Comp. Neurol.* **388**: 603-612.
14. Greenwood PL. Shutt DA.(1992). Salivary and plasma cortisol as an index of stress in goats. *Aust Vet.* **69**:161-3.
15. Black PH., Garbutt LD.(2002). Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J. Psychosom Res.*, **52**:1-23.
16. Sapolsky R., Krey L., McEwen B.S.(1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr.Rev.* **7**:284-301.

17. Keller-Wood Me., Dallman MF. (1984). Corticoesteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine Rev.* **5**:1-24.
18. Li J.M., Kong L.D., Wang Y.M., Cheng C.H., Zhang W.Y., Tan W.Z. (2003). Behavioral and biochemical studies on chronic mild stress models in rats treated with a Chinese traditional prescription Banxia-houpu decoction. *Life Sci.* **74**(1):55-73.
19. Butler, D.G., E.M. Donaldson, y W.C. Clarke. (1969). Physiological evidence for a pituitary-adrenocortical feedback mechanism in the cel (*Anguilla rostrata*). *Gen. Com. Endocrinol.* **12**:173-176.
20. Callard, G.V., S.W. Chan, and I.P. Callard. (1975). Negative feed-back control of the lizard adrenal gland by corticoesterone and aldosterone. *Gen. Comp. Endocrinol.* **25**:387-390.
21. Astheimer, L.B., W.A. Buttermer, and J.C. Wingfield. (1994). Gender and seasonal differences in the adrenocortical response to ACTH challenge in an arctic passerine. *Zonotrichia leucophrys gambelii*. *Gen. Somp. Endocrinol.* **94**:33-43.
22. McEwen B.S. (2006). Stress induced alteration in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional st-shifting. *J. Neurosci.* **26**(30):7870-4.
23. Nakagawa K., Ishizuka T., Shimizu C., Ito Y., Wakabayashi I. (1992). Increased hypothalamic somatostatin mRNA following dexamethasone administration in rats. *Acta Endocrinol (Copenh).* **127**(5): 416-9.
24. Sapolsky R. (2003). Stress and plasticity in the limbic system, *Neurochemical Research.* **28**:1735-1742.
25. Afifi Adel K, Ronald A, Bergman (1999). *Neuroanatomia funcional. Texto y atlas*. Decima edición. 423-446, 727. McGraw Hill. New York.
26. Fontella FU, Vendite DA, Tabajara AS, Porciuncula LO, da Silva Torres IL, Jardim FM, Martini L, Souza DO, Netto CA, Dalmaz C. (2004). Repeated restraint stress alters hippocampal glutamate uptake and release in the rat. *Neurochem Res.* **29**(9):1703-9.
27. Lanfield P.W., Eldridge J.C. (1994). Evolving aspects of the glucocorticoids hipótesis of brain aging: hormonal modulation of neuronal calcium homeostasis. *Neruobiol. Aging.* **15**: 579-88.
28. Sapolsky R. (2003). Stress and plasticity in the limbic system, *Neurochemical Research.* **28**:1735-1742.121
29. Segal M. (1995). Dendritic spines for neuroprotection: a hypothesis. *Trens Neurosci.* **18**(11):468-71.122
30. Yuste R., Majewska A. (2001). On the function of dendritic spines. *Neuroscientist.* **7**(5):387-95.145
31. McDonald AJ. (1982). Neurons of the lateral and basolateral amygdaloid nuclei: a Golgi study in the rat. *J comp Neurol.* **212**:293-312.94
32. Sylverter SP, Mellor DJ, Bure RA, Ward RN. (1998). Acute cortisol responses of calves to scoop dehoming using local anesthesia and/or cautery of the wound. *Aust. Vet J.* **76**:118-22.132
33. Feng R, Rampon C, Tang YP. (2001). Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 Knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron.* **32**:911-926.45

- [34.](#) Magarinos AM, McEwen BS.(1995b). Stress induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. **69**: 89-98.85
- [35.](#) Magariños AM., McEwen BS., Flüge G., Fusch E.(1996). Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *Neuroscience*.**16**:3534-3540.86
- [36.](#) Gould E, Tanapat P.(1999c). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. **46**:1472-1479.
- [37.](#) Fuchs Eberthard, Boldizsár Czéh, Maarten H.P Kole. (2004).Homeostatic maintenance in Excitability of tree shrew hippocampal CA3 pyramidal neurons alter chronic stress. *Hippocampus*. **14**:724-751.50
- [38.](#) Giald G.M., Giald V.H., Wyatt R.J. and Tizabi T.(1990). Region-selective stress-induced increase of glutamate uptake and release in rat forebrain. *Brain Res*, **525**:335-338.
- [39.](#) Landfield P.W., Bassin R. And Pitler T.(1981). Brain aging correlatos: Retardation by hormonal pharmacological treatments. *Science*. **214**: 581-584 .
- [40.](#) Oitzl M., De Kloet ER. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulatespecific aspects of sapatial orientation learnng. *Behav Neurosci*.**106**:62-71.
- [41.](#) Magarinos AM, McEwen BS.(1995a). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*. **69**:83-88.
- [42.](#) Martinez J. L., Jr., y Barea-Rodriguez, E.J.(1997). How the brain stores information: *Hebbian mechanisms*. In G. Lueer y U. Lass (Eds.) *Erinnern und Behatlen Wege zur Erforschung des menshilchen gedaechtnisses*. *Vandenhoeck y Ruprecht*: 39-59 *Goettingen, Germany*.
- [43.](#) Bonhoeffer T.(1996). Neurotrophins and acrivity dependent development of the neocortex. *Curr Opin Neurobiol*. **6**:119-126.
- [44.](#) Gould E. Beylin A., Tanapat P., Reeves A., Shors T.J.(199b). Learning enhances adult neruogenesis in the hippocampal formation. *Nat. Neurosci*. **2**:260-265.
- [45.](#) Fiumelli H, Jabaundon D, Magistretti PJ, Martin JL.(1999). BDNF stimulates expression, activity and release of tissue type plasminogen activator in mouse cortical neurons. *Eur J Neurosci*. **11**:1639-1646.
- [46.](#) Sapolsky RM., Krey LC., McEwen BS.(1984). Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc Natl Acad Sci USA*. **81**:6174-6177.
- [47.](#) Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS.(2003). Repeated restrain stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci*. **17**:879-886.
- [48.](#) Luo L. Rho. (2000). GTPases in neuronal morphogenesis. *Nat Rev Neurosci*. **1**:173-180.
- [49.](#) Rushen J., Ladewig J. Stress-induced hipoalgesia and opioid inhibition of pig's responses to restraint. *Physiol Behav*. **50**(6): 1093-6.
- [50.](#) Schonreiter S., Lohmuller V., Huber H., Zanella A., Unshelm J., Frhrardt W. (2000).Effects of the CO2/O2-anesthesia on behaviour beta-endorphin and cortisol concentration of male piglets after castration, *KTBL-Shcr*: 137-45.

- [51.](#) Quinlan E.M., Lebel D., Brosh I., Brakai E. (2004). A molecular mechanism for stabilization of learning induced synaptic modifications. *Neuron*. **41**(2): 185-92.
- [52.](#) Bianchi M., Heidbreder C., Crespi F.(2003). Cytoskeletal changes in the hippocampus following restrain stress: role of serotonin and microtubules. *Synapse* **49**:188-194.
- [53.](#) Arendt T., Stieler J., Striijksstra AM.(2003). Reversible paired helical filament-like phosphorylation of tau is an adaptative process associated with neuronal plasticity in hibernating animals. *J Neurosci*. **23**:6972-6981.
- [54.](#) Magarinos AM, McEwen BS.(1995a). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*. **69**:83-88.
- [55.](#) Watanabe Y., Gould E., Cameron HA., Daniels DC., McEwen BS.(1992a). Phenytoin prevents stress and corticosterone induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus* **2**:431-436.
- [56.](#) Chaouloff F.(1993). Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic system. *Brain Research Reviews*; **181**:1-32.
- [57.](#) Mohapel P., Armitage L.L., Hannesson D.K., Corcorane M.E.(1997). The effect of fimbria/fornix transections on perforant path kindling and mossy fiber sprouting. *Brain Res*. **778**(1):186-93.
- [58.](#) Ma Mx, Mains RE, Eipper BA. (2002). Plasticity in hippocampal peptidergic systems induced by repeated electroconvulsive shock. *Neuropharmacology*. **27**:55-71.
- [59.](#) McEwen, B.S. y E. Stellar.(1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch. Intern. Med*. **153**:2093-2101.
- [60.](#) Yoshimasa K., Gen M., Tomodazu T., Hidea M., Nobuaki T., Kenji M., Mitsuhiro K., Tetsuya K., Yuuki O., Suguru K. (2005). Rapid spinogenesis of pyramidal neurons induced by activation of glucocorticoid receptors in adult male rat hippocampus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **335**:1002-1007.
- [61.](#) Luine V., Villegas M., Martinez C., McEwen BS.(1994). Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res*. **639**:167-170.
- [62.](#) Joels M., Bosma A., Hendriksen H., Diegenbach P., Kamphuis W.(1996). Corticosteroid actions on the expression of kainite receptor subunit mRNAs in rat hippocampus. *Mol Brain Res*. **37**:15-20.
- [63.](#) Weiland NG., Orchinik M., McEwen BS.(1995). Corticosterone regulates mRNA levels of specific subunits of the NMDA receptors in the hippocampus but not in cortex of rats. *Abstr. Soc. Neurosci*. **207**:12 21-502.
- [64.](#) Magarinos AM, McEwen BS.(1995b). Stress induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. **69**: 89-98.
- [65.](#) Weiland NG., Orikasa C., Hayashi S., McEwen BS.(1993). Distribution and hormone regulation of estrogen receptor immunoreactive cells in the hippocampus of male and female rats. *J Comp. Neurol*. **388**: 603-612.
- [66.](#) Whitnall, M.H.(1993). Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Prog. Neurobiol*. **40**:573-629.
- [67.](#) Magariños AM., McEwen BS., Flüge G., Fusch E.(1996). Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *Neuroscience*.**16**:3534-3540.

- [68.](#) Conrad CD, Galea LAM, Kuroda Y, McEwen BS.(1996). Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y-maze and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav Neurosci.* **110** : 1321-1334 (1996).
- [69.](#) Kole MHP, Costoli T., Koolhaas JM., Fusch E. (2004). Bidirectional shift in the cornu ammonis 3 pyramidal dendritic organization following brief stress. *Neuroscience.* **125**:337-347.
- [70.](#) Sylverter SP, Mellor DJ, Bure RA, Ward RN.(1998). Acute cortisol responses of calves to scoop dehorning using local anesthesia and/or cautery of the wound. *Aust. Vet J.* **76**:118-22.
- [71.](#) Conrad CD, Magarinos AM, LeDoux JE, McEwen BS.(1999). Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci.* **113**:902-913.
- [72.](#) Magarinos AM, McEwen BS. (1997). Stress effects on morphology and function of the hippocampus. *Ann N Y Acad Sci.* **821**:271-84.
- [73.](#) Bartanusz V., Aubry JM., Pagliusi S., Jexova D. , Baffi J.(1995) Stress induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-D-aspartate and Ampa receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *Neuroscience.* **66**:247-52.
- [74.](#) Witter M.P., y Amaral D.G.(2004). Hippocampal formation. *The rat nervous system.* In. G. Paxinos (eds). *Elsevier*; pp.635-704. New York .
- [75.](#) McEwen B.S.(2004). Protector and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci.* **1032**:1-7.
- [76.](#) Seki T, Arai Y.(1991). The persistent expression of a highly polysialylated NCAM in the dentate gyrus of the adult rat. *Neurosci Res.* **12**:503-513.
- [77.](#) Li XG. (1994). Somogyi P., Ylinen A., Buzsáki G. The hippocampal CA3 network: an in vivo intracellular labeling study. *J. Comp. Neurol.* **339**:7-181-208.
- [78.](#) Harris KM, Stevens JK.(1989). Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J Neurosci.* **9**: 2982-2997.
- [79.](#) Fuchs Eberthard, Boldizsár Czéh, Maarten H.P Kole. (2004). Homeostatic maintenance in excitability of tree shrew hippocampal CA3 pyramidal neurons alter chronic stress. *Hippocampus.* **14**:724-751.
- [80.](#) Gorski JA, Zeiler SR, Tamowski S, Jones KR.(2003). Brain derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J Neurosci.* **23**:6856-6865.
- [81.](#) Sutula T., He X.X., Cavazos J., Scott G.(1988). Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science.* **439** (4844):1147-50.
- [82.](#) Cavazos J.E., Golarai G., Sutula T.P.(1991). Mossy fiber synaptic reorganization induced by kindling: time course of development, progression, and permanence. *J Neurosci.* **11**(9):2795-803.
- [83.](#) Moghaddam ML., Boliano B., Stein-Bhernes., Sapolsky R.(1994). Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res.* **655**:251-254.
- [84.](#) Roozendaal B, Koolhaas JM, Bohus B. (1991). Central amygdala lesions affect behavioral and autonomic balance during stress in rats. *Physiol Behav.* **50**(4):777-81.

- [85.](#) Vanhoutte P., Bading H.(2003). Opposing roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in neuronal calcium signaling and BDNF gene regulation. *Curr Opin Neurobiol.***13**(3):366-71.
- [86.](#) Bulloch K.(2000). Regional neural regulation of immunity: anatomy and function. In: McEwen BS, ed. *Handbook of physiology. Coping with the Environment: Neural and Endocrine Mechanism.* Oxford University Press. 353-379 pp. New York, NY: New York, NY.
- [87.](#) Berczi I, Chalmers IM, Nagy E, Warrington RJ.(1996). The immune effects of neuropeptides. *Baillieres Clin Rheumatol.* **10**:227-257.
- [88.](#) Bulloch K, Parasad A, Conrad CD, McEwen BS, Miller TA.(1996). Calcitonin gene related peptide level in the rat dentate gyrus increases after damage. *Neuroreport.* **7**:1036-1040.
- [89.](#) McEwen B.(2000). Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology.* **22**:108-124.
- [90.](#) Gould E.(1999a). Serotonin and hippocampal neurogenesis., *Neuropsychopharmacology.* **21**:46S-51S.
- [91.](#) Sunanda MSR, Raju TR.(1995). Effects of chronic restraint stress on dendritic spines and excrescences of hippocampal CA3 pyramidal neurons- a quantitative study. *Brain Res.* **639**:312-317.
- [92.](#) McDonald AJ. (1992). *Cell types and intrinsic connections of the amygdala.* Aggleton JP, ed. 67-96. New York: Wiley.
- [93.](#) McKernan M.G., Shinnick-Gallagher P. (1997). Fear conditioning induces a lasting potentiation of synaptic currents in vitro. *Nature.***390**(6660):552-3.
- [94.](#) Salles FJ, Strickland S.(2002). Localization and regulation of the tissue plasminogen activator plasmin system in the hippocampus. *J Neurosci.* **22**:2125-2134.
- [95.](#) Déstautés C., Sarrieau A., Caritez JC., Morméde P.(1999). Behaviour and pituitary-adrenal function in large white and Meishan pigs. *Domest Anim Endocrinol.* **16**: 193-205.
- [96.](#) Yuste R., Majewska A. (2001). On the function of dendritic spines. *Neuroscientist.* **7**(5):387-95.
- [97.](#) Rogan M.T., Stäubli U.V., Le Doux J.E.(1997). AMPA receptor facilitation accelerates fear learning without altering the level of conditioned fear acquired. *J. Neurosci.* **17**(15):5928-35.
- [98.](#) Izhizuka N., Weber J., Amaral DG.(1990). Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. *J. Comp. Neurol.* **295**:580-623.
- [99.](#) De Kloet ER, Otzil MS, Joëls M.(1999). Stress and cognition : are corticosteroids good or bad guys ? *Trends Neurosci.* **22**:422-426.
- [100.](#) Kanitz E., Manteuffel G., Otten W.(1998). Effects of weaning and restraint stress on glucocorticoid receptor binding capacity in limbic areas of domestic pig. *Brain Res.* **804**(2):311-5.
- [101.](#) Akana SF., Dallman MF., Bradbury MJ., Scribner KA., Strack AM., Walker CD (1992). Feedback and facilitation in the adrenocortical system: unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress. *Endocrinology.* **131**:57-68.
- [102.](#) Akil H., Watson SJ., Young e., Lewis Me., Khachaturian H., Walker JM.(1984) Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci.* **7**:223-255.

- [103.](#) De Kloet E.R., Oitzl M.S., Joels M.(1993). Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell Mol Neurobiol.* 13:433-455.
- [104.](#) Gould E, Tanapat P.(1999c). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry.* **46**:1472-1479.
- [105.](#) Sappino A-P, Madani R, Huarte J.(1993). Extracellular proteolysis in the adult murine brain. *J clin Invest.* 92:679- 685.
- [106.](#) Dunlap SE., Kiser TE., Vallner JJ., Rampacek GB., Kraeling RR. Benyshek LL.(1981). Clearance of serum cortisol in suckled and nonsuckled postpartum beef cows. *J. Anim. Sci.* **53**:1082-7.
- [107.](#) Fiala JC, Spaceck J, Harris KM. (2002). Dendrotoc spine pathology: cause or consequence of neurological disorders? *Brain Res Brain Rev.* **39**:29-54.
- [108.](#) Gwazdauskas FC., Paape MJ., McGilliard MJ.(1997). Milk and plasma glucocorticoid alterations after injections of hydrocortisone and adrenocorticotropin. *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* **154**:543-5.
- [109.](#) Greenwood PL. Shutt DA.(1992). Salivary and plasma cortisol as an index of stress in goats. *Aust Vet.* **69**:161-3.
- [110.](#) Lee I.T., Sheu W.H. Liao Y.J., Lin S.Y., Lee W.J., Lin C.C.(2003). Relationship of stressful life events anxiety and depression to hyperthyroidism in an asian population. *Horm. Res.* **60**(5): 247-51.
- [111.](#) Li J.M., Kong L.D., Wang Y.M., Cheng C.H.Zhang W.Y., Tan W.Z.(2003). Behavioral and biochemical studies on chronic mild stress models in rats treated with a Chinese traditional prescription Banxia-houpu decoction. *Life Sci.* **74**(1):55-73.
- [112.](#) Lowy MT., Gault L., Yamamoto BK. (1993). Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *J. Neurochem.* **61**:1957-1960.
- [113.](#) Cerqueiras JJ, Pego JM, Taipa R, Bessa JM, Almeida OFX, Sousa N. (2005).Morphological correlates of corticoesteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors.*J Neurosci.* **25** :7792-7800.
- [114.](#) Munck A., Guyre PM., Holbrook NJ.(1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation tonpharmacological actions. *Endocrine Rev.* **5**:25-44.
- [115.](#) Jassen CJJG, Helmond FA, Wiegant VM.(1995). The effecto of chronic stress on plasma cortisol concentrations in cyclin female pigs depends on the time of day. *Domest Anim Endocrinol.* **12**:167-177.
- [116.](#) Selye H.(1956). *The stress of life*. McGraw Hill. New York.
- [117.](#) Feng R, Rampon C, Tang YP.(2001). Deficient neurogenesis in gorebrian-specific presenilin-1 Knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron.* **32**:911-926.
- [118.](#) Vyas Ajai, Rupshi Mitra, B.S. Shankaranarayana Rao., Sumatra Chattrji. (2002). Chronic Stress Induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and Amygdaloid neurons. *The Journal of Neuroscience.* **22** (15): 6810-6818.
- [119.](#) Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ.(2000). Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* **97**: 7579-7584.
- [120.](#) Barria A., Malinow R.(2002) Subunit-specific NMDA receptor trafficking to synapses. *Neuron.* **35**(2):345-53.

- [121.](#) Reichardt HM, Schutz G. (1998). Glucocorticoid signalling- multiple variations of a common theme. *Mol Cell Endocrinol.* **146**: 1-6.
- [122.](#) Akirav Irit and Gal Richter-Levin (2002). Mechanisms of Amygdala Modulation of Hippocampal Plasticity. *The Journal of Neuroscience.* **22**(22): 9912-9921.
- [123.](#) Akirav Irit and Gal Richter-Levin.(1999) Biphasic modulation of hippocampal plasticity by behavioral stress and basolateral amygdala stimulation in the rat. *The Journal of Neuroscience,* **19** (23): 10530-10535.
- [124.](#) Rutishauser U, Landmesser L.(1996). Polysialic acid in the vertebrate nervous system: a promoter of plasticity in cell-cell interactions. *Trends Neurosci.* **19**:422-427.
- [125.](#) Brambilla R, Bnesutta N, Minichiello. L, White G, Roylance Aj, Herron CE, Ramsey M, Wolfer DP, Cestari V, Rossi-Arbaud C, Grant SG, Chapman PF, Lipp HP, Sturani E, Klein R.(1997). Role for the Ras signaling pathway in synaptic transmission and long-term memory. *Nature,* **390**: 281-286.
- [126.](#) Ruis MA, Te Brake JH, Engel B, Ekkel ED, Buist WG, Blokhuis HJ, Koolhaas JM. (1997). The circadian rhythm of salivary cortisol in growing pigs: effects of age, gender, and stress. *Physiol Behav.* **62**:623-630.
- [127.](#) Engert. F., Bonhoeffer T. (1999). Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature.* **399** (6731): 19-21.
- [128.](#) Le Doux J.E.(2000). Emotional brain. *Annu. Rev. Neurosci.* **23**:155-184.
- [129.](#) McKittrick CR., Magariños AM., Blanchard DC., Blanchard RJ., McEwen BS., Sakai RR.(2000). Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 hippocampus and decreases binding serotonin transporter sites. *Synapse.* **36**:85-94.
- [130.](#) Wallgren P., Wilén I.L.(1994). Fossum C., Influence of experimentally induced endogenous production of cortisol on the immune capacity in swine. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* **24**:301-316.
- [131.](#) Sterkubg P., Eyer J.(1988). *Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology.* In: Fisher S, Reason J, (eds.) Handbook of life stress. Cognition and Health. John Wiley y Sons. 629-649. New York, NY.
- [132.](#) Beylin A.V., Shors T.J.(1998).Stress enhances excitatory trace eyeblink conditioning and opposes acquisition of inhibitory conditioning. *Behav Neurosci.,* **112**(6):1327-38.
- [133.](#) Cordero MI, Venero C, Kruyt NM, Sandi C.(2003). Prior exposure to a single stress session facilitates subsequent contextual fear conditioning in rats. Evidence for a role of corticosterone. *Horm Behav.* **44**: 338-345.
- [134.](#) Parrot RF. Misson BH., Baldwin BA.(1989). Salivary cortisol in pigs following adrenocorticotropic hormone stimulation: comparison with plasma levels, *Br. Vet. J.* **145**: 362-6.
- [135.](#) Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM.(1992). Inverted- U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus.* **2**: 421-430.
- [136.](#) Gertz BJ, Contreras I.N, McComb DJ, Kovacs K, Tyrrell JB., Dallman MF.(1987). Chronic administration of corticotropin-releasing factor increases pituitary corticotroph number. *Endocrinology.***120**:381-8.

- [137.](#) Pawiak R., Magariños AM., Melchor J., McEwen BS., Strickland S.(2003). Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior. *Nat Neuosci.* **6**:168-174.
- [138.](#) Vouimba R.M., Yaniv D., Diamond D., Richter-Levin G.(2004). Effects of inescapable stress on LTP in the amygdala versus the dentate gyrus of freely behaving rats. *Eur J. Neurosci.* **19**(7):1887-94.
- [139.](#) Andrea R. Marti O, Armario A. (1999). Direct evidence of acute stress-induced facilitation of ACTH responses to subsequent stress in rats. *Am. J. Physiol*; **277**:R863-8.
- [140.](#) Sousa N., Lukoyanov NV., Madeira MD., Almeida OFX., Paula-Barbosa MM.(2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neuritis and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience.* **97**:253-266.