

# Efectos del estrés sobre los procesos de plasticidad y neurogénesis: una revisión\*

## Effects of Stress on Plasticity and Neurogenesis: A Review

Recibido: marzo 8 de 2014 | Revisado: abril 8 de 2014 | Aceptado: abril 8 de 2014

SANTIAGO ZÁRATE

FERNANDO CARDENAS PARRA \*\*

Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

CÉSAR ACEVEDO-TRIANA \*\*\*

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

MARIA JIMENA SARMIENTO-BOLAÑOS \*\*\*\*

Universidade Federal de Paraná, Curitiba, Brasil

LAURA ANDRÉA LEÓN \*\*\*\*\*

Universidade de São Paulo, Brasil

Pontificia Universidade Católica de Rio de Janeiro, Brasil

doi:10.11144/Javeriana.UPSY13-3.eepp

Para citar este artículo: Zárate, S., Cardenas, F. P., Acevedo-Triana, C., Sarmiento-Bolaños, M. J., & León, L. A. (2014): Efectos del estrés sobre los procesos de plasticidad y neurogénesis: una revisión. *Universitas Psychologica*, 13(3), 1181-1214. <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.UPSY13-3.eepp>

\* Artículo original de revisión.

\*\* Laboratorio de Neurociencia y Comportamiento de la Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: lucarden@uniandes.edu.co

\*\*\* Facultad de Psicología. ResearcherID: E-1472-2011, ORCID: 0000-0002-1296-9957. Correo electrónico: cesar.acevedo@javeriana.edu.co

\*\*\*\* Programa de Educação.

\*\*\*\*\* Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. Programa de Psicobiología, Departamento de Psicología da Universidade de São Paulo, - Laboratorio de Neurociencia y Comportamiento, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. Laboratório de Psicofarmacologia, Programa de Psicobiologia de la Universidade de São Paulo. Brasil. Laboratório de Neurociência e Comportamento, Departamento de Psicologia, Pontificia Universidade Católica de Rio de Janeiro, Brasil.

### RESUMEN

Grandes esfuerzos han sido llevados a cabo para entender los componentes psicobiológicos del estrés y de algunas de las psicopatologías relacionadas con él, tales como los trastornos de ansiedad (ansiedad generalizada o crisis de pánico) e incluso la depresión. Existen evidencias de que procesos como la neurogénesis y la plasticidad se ven enormemente afectados por muchos factores, entre ellos el estrés. En esta revisión se presentan algunos de los principales conceptos sobre la relación entre estrés, plasticidad y neurogénesis, a los que se ha llegado a partir de investigaciones realizadas –principalmente en modelos animales–, desde hace algunas décadas. Se realizará una diferenciación entre los efectos ocasionados por estrés crónico y agudo, tratando de establecer las interacciones que sobre estos efectos ejercen algunas variables tales como el género o el rango de edad, se enfatizarán los efectos comportamentales para finalmente revisar algunas de las formas de intervención actualmente más usadas para el tratamiento del estrés.

### Palabras clave

estrés; plasticidad; neurogénesis

### ABSTRACT

There is a growing interest in the comprehension of psychobiological mechanisms underlying stress and its relationships with many psychopathologies such as anxiety (i.e. generalized anxiety and panic attacks) or depression. There are several reports on the effects of stress on neurogenesis and plasticity. This review will discuss some of the core concepts on the relation between stress, plasticity and neurogenesis obtained during the last decades from research – mainly based in the use of animal models. The distinguishable effects between acute and chronic stress will also be discussed in relation to other factors as genre and age with an emphasis on behavioral effects. Some current therapeutic approaches will be reviewed as well.

### Keywords

stress; plasticity; neurogenesis

## Hitos históricos en el estudio del estrés

Quizá fue el fisiólogo Walter Cannon quien por primera vez utilizó el término estrés, en 1914 (Cannon, 1914). Cannon lo describió como una respuesta adaptativa del organismo ante una situación adversa (p. 201). De esa forma, cuando un animal se ve amenazado, por alguna situación externa, genera una respuesta fisiológica dirigida a canalizar todas sus energías para el comportamiento adaptativo más importante: sobrevivir. Las reacciones necesarias para concluir ese impulso pueden ser el ataque o la fuga. Normalmente, al finalizar el estímulo amenazante, cesa la respuesta. Este tipo de estrés es denominado, agudo.

En 1936 Hans Selye adaptó esa definición al descubrir que, bajo ciertas condiciones, el estrés puede llegar a ser dañino: por ejemplo, cuando se trata de una situación que genere una activación fisiológica prolongada en el tiempo (Selye, 1936). Se sabe hoy en día que uno de los efectos deletéreos de la exposición prolongada a estímulos percibidos como amenazantes (estrés crónico) es, a largo plazo, la pérdida de la posibilidad de inactivar adecuadamente al eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y al sistema nervioso autónomo (SNA), una vez retirado el estímulo estresor (Sapolsky, Krey & McEwen, 1986).

En la década del 60, Thomas Holmes y Richard Rahe, en la Universidad de Washington, desarrollaron la primera escala para medir el estrés en humanos, en función de la presencia de eventos de cambio de las actividades rutinarias. Muchas críticas fueron realizadas a esta forma de medir el estrés, fundamentadas principalmente en el hecho de que no todas las situaciones resultan igualmente inductoras de estrés en todas las personas, con lo cual se fue desarrollando el concepto de vulnerabilidad al estrés (Alferi, Antoni, Ironson, Kilbourn & Carver, 2001; Antoni, 1985; Antoni & Goodkin, 1988, 1989; Chan, 2011; McIntosh, Seay, Antoni & Schneiderman, 2013). A partir de algunas de esas críticas se desarrollaron estrategias terapéuticas cognoscitivas que dieron lugar a la utilización del concepto de resiliencia como posible punto de partida para otras líneas de abordaje del problema.

Posteriormente, en la década del 70, nuevos estudios fueron realizados por muchos autores, entre los cuales se cuenta Richard Lazarus, de la Universidad de California en Berkeley. A partir de ellos, se propuso que además de ser el medio ambiente la variable fundamental en el desarrollo del estrés, era crucial también la propia percepción del individuo. De esta forma, la definición de estrés empieza a incluir, además de la presencia de estímulos amenazantes, la condición de que esa situación sea efectivamente percibida como amenazante por el sujeto a ella expuesto. Es entonces la interpretación personal de la situación la que le confiere la característica de inductora de estrés o no (Lazarus, 1979). Así, puede haber una sumatoria de efectos provenientes de situaciones inductoras de estrés externas e internas que potenciarían la evaluación del estrés. A partir de esta concepción teórica, se abrió el camino para la propuesta de aproximaciones terapéuticas basadas en la modificación de las atribuciones y de las valoraciones realizadas a las situaciones junto con el aprendizaje de estrategias para sobreponerse a las situaciones generadoras de estrés.

En las décadas del 70 y del 80 hubo una explosión de investigaciones sobre el efecto del estrés en diferentes esferas del desarrollo, siendo quizá la investigación sobre los efectos en los ambientes laborales, la que más auge mostró (Benson & Allen, 1980; Dawkins, Depp & Selzer, 1984; Gable, 1989; Gupta & Beehr, 1979; Levinson, 1981; Medearis, 1973; Powell, 1975; Schaefer, 1974; Shimmin, 1979; Steele, 1990; Veninga, 1979; Zaleznik, Kets de Vries & Howard, 1977). En ese período, gracias principalmente al gran desarrollo de las técnicas de neuroimagenología, se dio inicio a la concientización de la necesidad de incluir las variables fisiológicas y en especial neurofisiológicas en la explicación del estrés, tanto en términos causales como en la comprensión de sus efectos sistémicos (Richardson, 1984). Fue en 1981 cuando Robert Adler introdujo el término psiconeuroinmunología para referirse al estudio de las relaciones entre el funcionamiento del sistema nervioso y el sistema inmune, mediadas por factores cognoscitivos. En la actualidad, se poseen evidencias claras de la comunicación bidireccional

entre estos dos sistemas (Giuffre, Udelsman, Listwak & Chrousos, 1988; Khansari, Murgu & Faith, 1990; Khorram, Bedran de Castro & McCann, 1985; Laue, Loriaux & Chrousos, 1988; Linton et al., 1985; Marques-Deak & Sternberg, 2004; Szafarczyk, Malaval, Laurent, Gibaud & Assenmacher, 1987). Toda esta investigación, ha permitido el desarrollo de aproximaciones farmacológicas de gran impacto para el tratamiento de los diversos tipos de estrés.

Las décadas de los 80 y los 90 fueron particularmente prolíficas en la creación de diversas escalas, cuestionarios y otras formas de evaluación y medición de los niveles percibidos de estrés, principalmente dentro de los ambientes clínicos (Brantley, Waggoner, Jones & Rappaport, 1987; Dobson & Alban Metcalfe, 1983; Gottschalk & Rey, 1990; Halvorsen, 1991; Heszen-Niejodek, Gottschalk & Januszek, 1999; Hirst & Bradshaw, 1983; Hovens, van der Ploeg, Bramsen & Reuling, 2000; Hovens et al., 1994; Ireton, LaFond & Kunian, 1989; Liljequist, Kinder & Schinka, 1998; Matheny, Aycock, Curlette & Junker, 1993; Newton, Sherrard & Glavac, 1999; Waters, Rubman & Hurry, 1993; Wolfgang, 1988).

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el estrés como el conjunto de reacciones fisiológicas que en su conjunto preparan al organismo para la acción (World Health Organization, 1995). La versión quinta del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5a. ed.; *DSM-5*; American Psychiatric Association [APA], 2013) incluye, dentro de trastornos de ansiedad, cuadros como el desorden por ansiedad por separación, las fobias específicas, el desorden por ansiedad social (fobia social), el desorden de pánico y el desorden por ansiedad generalizada, además de los cuadros de ansiedad debidos a uso de drogas y otros cuadros médicos (APA, 2013). De igual manera, el *DSM-5* incluye con especial relevancia las alteraciones en los sistemas endocrinos y neuroquímicos asociadas a cambios en la exposición a factores inductores de estrés, como mecanismos relacionados con el surgimiento y la predisposición a trastornos del ánimo, llegando incluso a considerar las diferencias individuales

(asociadas a grupo racial o nivel cultural) en la vulnerabilidad para sufrir mayores o menores efectos. Algunas de las disfunciones que se asocian específicamente con eventos estresores, en el *DSM-5* incluyen el trastorno reactivo del apego, el trastorno de compromiso social desinhibido, el estrés postraumático y los desórdenes de adaptación (APA, 2013; Kupfer, First & Rieger, 2002).

### Modificaciones fisiológicas asociadas al estrés

Por definición, las respuestas fisiológicas emitidas ante situaciones de estrés están relacionadas con la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). Tanto en el caso del estrés agudo como del estrés crónico, el efecto inicial es mediado por la rama simpática (noradrenérgica) del SNA. Esta activación inicial es seguida, luego de un corto período de tiempo, por la activación del eje HPA. Si esta activación es pasajera –por ejemplo, al resolverse la demanda ambiental– se considerará un fenómeno agudo. Estos dos momentos del estrés median el denominado síndrome general de adaptación (Selye, 1936, 1973). Sin embargo, cuando el estímulo estresor persiste, la activación del HPA es mantenida en el tiempo, en cuyo caso se considerará un fenómeno crónico (Graeff, 2011; Graeff & Zangrossi, 2010).

Esos dos tipos de estrés pueden incidir tanto positiva como negativamente sobre los procesos de neurogénesis y de plasticidad sináptica (Henkens, Hermans, Pu, Joels & Fernandez, 2009; Kim & Diamond, 2002; von Dawans, Fischbacher, Kirschbaum, Fehr & Heinrichs, 2012). Debido a que muchos estímulos diferentes pueden activar el eje HPA, Koolhaas y sus colaboradores proponen que el término estrés deba ser restringido para aquellas condiciones en las cuales las demandas ambientales exceden la capacidad de regulación del organismo, es decir, circunstancias en las cuales el individuo no puede predecir ni controlar los estímulos (Koolhaas et al., 2011).

McEwen y Gianaros (2011) relacionan estrés agudo con procesos de *alostasis*, término propuesto

inicialmente por Sterling y Eyer en 1981. En oposición a la noción de *homeostasis*, alostasis no implica que el cuerpo intente mantener niveles fisiológicos constantes; en lugar de esto, los niveles fisiológicos deben variar continua y dinámicamente de acuerdo a la situación que el individuo enfrente (Sapolsky, 2004). En ese sentido, los estímulos generadores de estrés ocasionan toda suerte de procesos alostáticos a fin de que el cuerpo se adapte a las nuevas situaciones y cuente con las condiciones óptimas para enfrentarlas. El eje HPA es el principal responsable de realizar estos rápidos ajustes. Gran parte de las aferencias sinápticas que median la actividad del eje HPA provienen de amígdala e hipocampo, estructuras relacionadas con la discriminación de la aversividad de los estímulos que rodean al animal, bien sea a partir de la información genética característica de la especie a la que pertenezca o bien a partir de la memoria adquirida y almacenada por

el animal a lo largo de su vida (Amorapanth, Nader & LeDoux, 1999; Angulo, Printz, Ledoux & McEwen, 1991; Armony, Quirk & LeDoux, 1998; Blair, Sotres-Bayon, Moita & LeDoux, 2005). Como resultado, el eje HPA ajusta el comportamiento acorde a la demanda del ambiente (por ejemplo, secretando hormonas específicas o generando respuestas de ansiedad). Sin embargo, esas respuestas solo serán benéficas en tanto que su duración sea consecuente con el tiempo que persista el problema.

Estructuras como la amígdala y el hipocampo estimulan en el núcleo paraventricular del hipotálamo la síntesis y la liberación de corticotropina (CRF), la cual llega a la glándula hipófisis y estimula en ella la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que al ser liberada en el torrente sanguíneo, llega a la corteza de las glándulas suprarrenales, estimulando en ellas la producción y liberación de glucocorticoides.

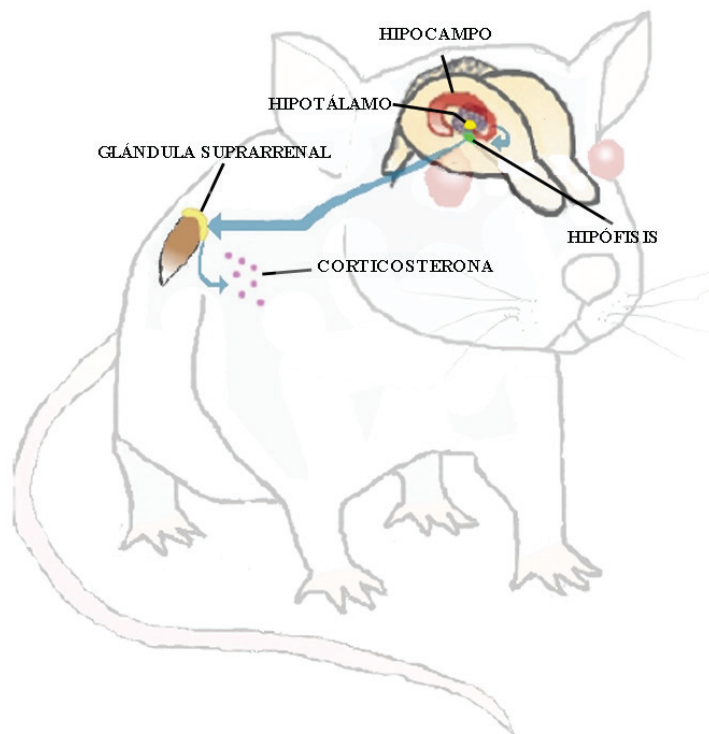


Figura 1. Representación de los pasos para la liberación de corticosterona. Estructuras como la amígdala y el hipocampo estimulan en el núcleo paraventricular del hipotálamo la síntesis y la liberación de corticotropina (CRF), la cual llega a la glándula hipófisis y estimula en ella la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que al ser liberada en el torrente sanguíneo, llega a la corteza de las glándulas suprarrenales, estimulando en ellas la producción y liberación de glucocorticoides.

Fuente: Diseñado y realizado por L. A. León (2013)

Los glucocorticoides son el producto final de la activación del eje HPA (como se ilustra en el esquema presentado en la Figura 1). Su producción y liberación depende de la activación del núcleo paraventricular del hipotálamo que recibe aferencias de diferentes estructuras como la amígdala y el hipocampo y sintetiza el factor liberador de corticotropina (CRF). El CRF es liberado en la adenohipófisis—denominación que recibe la porción anterior de la glándula hipófisis— que sintetiza y secreta la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH liberada en la corriente sanguínea llega a la corteza de las glándulas suprarrenales, estimulando en ellas la producción y liberación de glucocorticoides (De Moor, Hendrix & Hinnekens, 1961; Donald & Espiner, 1975; Pivonello et al., 2002; Jansen, Nguyen, Karpitskiy, Mettenleiter & Loewy, 1995).

### Efectos del estrés sobre la plasticidad neuronal y la neurogénesis

La neurogénesis es un proceso característico de las etapas iniciales del desarrollo de los organismos. Hasta hace algún tiempo, se pensaba que el sistema nervioso adulto (específicamente las neuronas adultas) era estático y no renovable. Sin embargo, en la década del sesenta fueron presentados los primeros reportes de la existencia de neurogénesis en algunas regiones del cerebro adulto en ratas (Altman & Das, 1965, 1966). Esta generación de nuevas neuronas es espontánea y hace parte de un proceso fisiológico normal que parece ocurrir de forma restringida en dos regiones cerebrales que son remanentes de zonas germinativas—y que por lo tanto son ricas en células madre—: la zona subventricular y la zona subgranular del giro dentado (Altman & Das, 1965; Arias-Carrion, Olivares-Bunuelos & Drucker-Collin, 2007; Cameron & McKay, 1999; Christie & Cameron, 2006; Curtis, Low & Faull, 2012; Eriksson et al., 1998; Gage, 2002; Gage, Kempermann, Palmer, Peterson & Ray, 1998; Gage et al., 1995; Jaholkowski et al., 2009; Katsimpardi et al., 2008; Kempermann & Gage, 2000; Kempermann, Kuhn & Gage, 1997; Komitova, Mattsson, Johansson & Eriksson, 2005; Kuhn, Dickinson-Anson & Gage, 1996; Lenington, Yang & Conover, 2003; Luo,

Daniels, Lenington, Notti & Conover, 2006; Matarredona, Murillo-Carretero, Moreno-Lopez & Estrada, 2004; McGinn, Colello & Sun, 2012; Sohur, Emsley, Mitchell & Macklis, 2006).

La neurogénesis adulta puede dividirse en tres etapas importantes: proliferación, diferenciación y supervivencia celular (Cameron & Dayer, 2008; Christie & Cameron, 2006; Snyder, Ferrante & Cameron, 2012; Schoenfeld & Gould, 2013).

La proliferación celular adulta se refiere a la división de las células. En el caso de la proliferación en hipocampo adulto, se sabe que las células progenitoras que son originadas en la zona subgranular del giro dentado tienen características morfológicas de células gliales (Seri et al., 2006), es decir, aún no son neuronas propiamente dichas (Cameron & McKay, 1999; Christie & Cameron, 2006; Gould & Tanapat, 1997; Gould, Tanapat, McEwen, Flugge & Fuchs, 1998; Jankovski, Garcia, Soriano & Sotelo, 1998; Kang et al., 2013; Pham, McEwen, LeDoux & Nader, 2005; Schoenfeld & Gould, 2013; Toriumi et al., 2012; Yau et al., 2011). El mecanismo de proliferación puede ser modificado por varios factores entre los cuales se pueden contar determinados fármacos y compuestos (Bachstetter et al., 2010; Fujita et al., 2008; Huang et al., 2012; Kauffman, 1969; Kippin, Kapur & van der Kooy, 2005; Kudo et al., 2003; Rice, Bullock & Shelton, 2004; Tung, Herrera, Fornal & Jacobs, 2008; Zusso et al., 2008), el ejercicio (Crews, Nixon & Wilkie, 2004; Itoh et al., 2011; Nam et al., 2013; Wu et al., 2008), la nutrición (Goussard-Langelier, Koch, Lavielle & Heberden, 2013; Liu & Mori, 2005), la privación de sueño y en general las alteraciones del ritmo sueño-vigilia (Guzman-Marin et al., 2003; Junek, Rusak & Semba, 2010; McEwen, 2006; Roman, van der Borght, Leemburg, Van der Zee & Meerlo, 2005; Tung, Takase, Fornal & Jacobs, 2005). Existen evidencias de que la proliferación neuronal hipocampal está relacionada con aprendizaje de tareas de condicionamiento y con enriquecimiento comportamental (Kempermann, Gast & Gage, 2002; Segovia, Yague, Garcia-Verdugo & Mora, 2006; Ueda, Sakakibara & Yoshimoto, 2005).

El proceso de diferenciación neuronal se refiere a la distinción celular, en el cual las células inician



la expresión fenotípica de las características particulares del tipo celular en que se convertirán, en este caso, neuronas o células gliales. El giro dentado es el lugar en que se da la mayor parte de la diferenciación. Estudios en roedores sugieren que alrededor de un 80 a 95% de células se convierten en neuronas, mientras que el resto en glía, principalmente astrocitos (Cameron & McKay, 2001; Snyder et al., 2009). Las células inmaduras empiezan a sufrir cambios bioquímicos, dejando de expresar proteínas como nestina y proteína ácida fibrilar glial (GFAP), características de células gliales y empiezan a expresar algunas otras proteínas tales como doblecortina –proteína que se unirá a los microtúbulos–, proteína neuronal nuclear (NeuN) y molécula de adhesión nerviosa celular (NCAM), desarrollando características histológicas y fisiológicas típicas de neuronas (Kempermann, Jessberger, Steiner & Kronenberg, 2004; Kempermann, Wiskott & Gage, 2004). El tiempo requerido para que una de estas neuronas nuevas alcance la madurez y pueda, eventualmente, vincularse a circuitos preexistentes, es de entre cuatro y siete semanas (Lledo, Alonso & Grubb, 2006). Existen evidencias de que la mejora en los procesos cognoscitivos y comportamentales asociadas a neurogénesis adulta está relacionada con la capacidad de las nuevas neuronas para integrarse a los circuitos ya existentes, sin embargo, este es un mecanismo que aún no está completamente comprendido (Becker & Wojtowicz, 2007; Inokuchi, 2011; Li, Mu & Gage, 2009; Li et al., 2009; Schoenfeld & Gould, 2013; Snyder, Kee & Wojtowicz, 2001; Snyder et al., 2009).

Por su parte, la plasticidad cerebral hace referencia a los cambios morfológicos, estructurales y funcionales que ocurren tanto al interior de las neuronas como en las conexiones sinápticas que ellas establecen. Por esto, existen varios mecanismos distintos por los cuales se puede generar plasticidad cerebral, algunos de ellos llevados a cabo en la neurona postsináptica y otros en la presináptica. En general, los procesos de plasticidad pueden ser comprendidos a través de los fenómenos de potenciación a largo plazo (LTP) y de depresión a largo plazo (LTD). A pesar de que hay algún debate sobre el tema, esos dos fenómenos parecen facilitar proce-

dos como el aprendizaje y la memoria y son necesarios para una adecuada adaptación de los animales (Holscher, 1999; Huang, Hu, Liu, Zhou & Zhang, 2013; Matynia, Kushner & Silva, 2002). Existe una relación estrecha entre neurogénesis y plasticidad, en la cual el aumento de neurogénesis beneficia el desarrollo de plasticidad pues nuevas neuronas implicarían nuevas conexiones (Deng, Aimone & Gage, 2010; Faivre, Hamilton & Holscher, 2012; Li et al., 2010; Massa et al., 2011; Mongiat & Schinder, 2011; Schaffer & Gage, 2004; Yau et al., 2011; Yirmiya & Goshen, 2011). No obstante, es necesario tener en cuenta que la plasticidad adulta, vinculada a la neurogénesis es un proceso de gran complejidad que depende de muchos elementos, entre los cuales se pueden incluir la frecuencia de aparición de nuevas neuronas, la supervivencia de estas neuronas recientemente formadas, la posibilidad de establecimiento real de conexiones funcionales y principalmente la experiencia del organismo, en términos de exposición ante estímulos y asociaciones de estímulos.

### Estrés agudo

Se sabe que la actividad aguda y prolongada (crónica) del eje HPA ocasiona alteraciones mantenidas de ciertos sistemas metabólicos, pudiendo llegar a suprimir la neurogénesis e incluso a disminuir la plasticidad neuronal (Abush & Akirav, 2013; Bennur et al., 2007; Bloss, Janssen, McEwen & Morrison, 2010; Bremner, Elzinga, Schmahl & Vermetten, 2008; Gould, McEwen, Tanapat, Galea & Fuchs, 1997; Gray, Milner & McEwen, 2013; Kim & Diamond, 2002; McEwen, 1999, 2001; McEwen & Magarinos, 2001; Sapolsky et al., 1986; Yau et al., 2011). El valor adaptativo del estrés agudo es mejor comprendido al analizar enfermedades que le impiden al organismo emitir una respuesta adecuada de estrés ante las situaciones cambiantes. Tal es el caso de patologías como el síndrome de Shy-Drager o la enfermedad de Addison, patologías en las cuales hay alteración en la secreción de adrenalina y de noradrenalina o insuficiencia crónica de la liberación de glucocorticoides, respectivamente. En ambos casos, los organismos

no pueden responder de forma adecuada ante el peligro. Algunas de estas deficiencias se hacen evidentes en situaciones en las cuales un animal, al ser expuesto a un predador, puede llegar a perder el sentido en lugar de escapar, o en las cuales una persona pierde el conocimiento en la calle cuando se aproxima un vehículo a gran velocidad (Ley & Corson, 1973; Sapolsky, 2004; Thijs, Bloem & van Dijk, 2009; Warmuz-Stangierska, Baszko-Blaszcyk & Sowinski, 2010).

El incremento agudo de la liberación suprarrenal de glucocorticoides puede inducir plasticidad sináptica, pues aumenta la liberación de glutamato al unirse a los receptores para mineralocorticoides expresados en la membrana de las neuronas glutamatérgicas hipocampales. Las interacciones de los corticoides con las células presinápticas glutamatérgicas también inducen modificaciones en la regulación de los procesos de recaptación y metabolismo del glutamato (Popoli, Yan, McEwen & Sanacora, 2012). Estos procesos inducen en la neurona postsináptica, un aumento de actividad que a su vez induce los cambios moleculares necesarios para el incremento de la expresión en su membrana de receptores de tipo NMDA y AMPA y por tanto aumentará la probabilidad de tener una mayor frecuencia de potenciales de acción. Como se mencionó antes, las sinapsis glutamatérgicas están estrechamente relacionadas con el aprendizaje y la plasticidad. En este sentido, el estrés agudo actuaría en pro de los procesos de aprendizaje y plasticidad (Kim & Diamond, 2002; Lowy, Gault & Yamamoto, 1993; McEwen & Morrison, 2013; Popoli et al., 2012; Venero & Borrell, 1999).

Estudios realizados tanto en humanos como en roedores han permitido avanzar sobre la comprensión de los efectos del estrés sobre la neurogénesis adulta. A pesar de que el estrés agudo mejora el desempeño del individuo y lo prepara para tener respuestas adaptativas, existe también un efecto negativo. Se ha demostrado que la exposición a diferentes estímulos generadores de estrés, tales como el olor de un depredador, la presión social de un miembro dominante del grupo o un choque eléctrico, entre otros, disminuye la supervivencia de las células recién creadas, pero no la proliferación, en

el giro dentado del hipocampo adulto (Dagyte et al., 2009; Falconer & Galea, 2003; Kozorovitskiy & Gould, 2004). El proceso de diferenciación tampoco parece verse afectado (Schoenfeld & Gould, 2013; Thomas, Hotsenpiller & Peterson, 2007). Al parecer, la disminución en la supervivencia de las nuevas células se debe al efecto de la corticosterona sobre los receptores de glucocorticoides ubicados intracelularmente en las neuronas piramidales del giro dentado. La activación de estos receptores induce un aumento de la actividad celular y por consiguiente aumenta la liberación de glutamato, lo que a su vez ocasiona un efecto excitotóxico mediado por receptores de tipo NMDA presentes en las células post sinápticas (Gould & Tanapat, 1999; Gould et al., 1997). Cameron y colaboradores reportaron que la aplicación de antagonistas NMDA aumenta la proliferación y la supervivencia neuronal hipocampal tanto en ratas adultas (Cameron, McEwen & Gould, 1995) como en neonatas (Gould, Cameron & McEwen, 1994). De esta forma, es posible que el efecto del estrés agudo sobre el proceso de neurogénesis sea dual, aumentando la proliferación y la diferenciación, pero disminuyendo parcialmente la supervivencia de las nuevas neuronas. No es claro, sin embargo, si el efecto de disminución de la supervivencia se deba exclusivamente a los eventos agudos o si pueda ser parte de un efecto crónico.

De otro lado, se ha encontrado que la adrenalectomía en ratas adultas aumenta la proliferación y la diferenciación celular en comparación con ratas intactas (Cameron & Gould, 1994; Cameron & McKay, 1999; Gould, Woolley & McEwen, 1991).

Sin embargo, es preciso mencionar reportes que indican que los efectos de la exposición a factores que aumentan la liberación aguda de corticoides (estrés agudo) no se presentan cuando se trata de estímulos inductores de estrés físico, pero que no son percibidos como aversivos o amenazantes tales como ejercicio, apareamiento o autoestimulación intracerebral, actividades todas que también activan el eje HPA (Schoenfeld & Gould, 2013), sugiriendo que deben existir mecanismos capaces de amortiguar los efectos de los glucocorticoides sobre los procesos de neurogénesis.

## Estrés crónico

En relación con el estrés crónico, existe una gran cantidad de evidencias sobre su efecto deletéreo sobre la neurogénesis y sobre la plasticidad sináptica (Bennur et al., 2007; Bremner et al., 2008; Cerqueira, Mailliet, Almeida, Jay & Sousa, 2007; Emack & Matthews, 2011; Ghosh, Laxmi & Chattarji, 2013; Henckens et al., 2009; Hulshof, Novati, Luiten, den Boer & Meerlo, 2012; Karten, Olariu, & Cameron, 2005; Kim & Diamond, 2002; Lucassen et al., 2006; McEwen, 1999, 2000, 2012; Mineur, Belzung, & Crusio, 2007; Moghaddam & Jackson, 2004; Oomen et al., 2010; Pavlides, Nivon & McEwen, 2002; Pittenger & Duman, 2008; Radley & Morrison, 2005; Schoenfeld & Gould, 2012; Yeh, Huang, & Hsu, 2012). Específicamente, se han realizado numerosas investigaciones en muchas especies de mamíferos en las que se ha demostrado la relación causal entre esta forma de estrés y problemas de salud física y mental. Una revisión realizada por McEwen (2012) recopila muchas evidencias que indican que los efectos sobre el hipocampo, debidos al estrés, son similares a los ocasionados por enfermedades tales como el Alzheimer o la enfermedad de Cushing, llevando principalmente a la reducción de su volumen. Otros autores han demostrado que la exposición crónica a eventos generadores de estrés induce un incremento en el volumen de la amígdala (Ghosh et al., 2013; Lupien et al., 2011; Malter et al., 2013; Tottenham et al., 2010). Este incremento podría ser debido a un aumento en la plasticidad en esta área y al consecuente aumento en las conexiones sinápticas (Mitra, Jadhav, McEwen, Vyas & Chattarji, 2005; Vyas, Bernal & Chattarji, 2003; Vyas, Jadhav & Chattarji, 2006). Por tanto, reacciones dependientes de las conexiones de esta área, tales como ansiedad, miedo y agresividad, estarían aumentadas y, en general, incrementarían la susceptibilidad del animal a padecer alteraciones de mayor complejidad como depresión o alteraciones emocionales diversas (Bennett, 2008; Bianchi, Hagan & Heidbreder, 2005; Charney & Manji, 2004).

Los estímulos que generan estrés crónico en animales de laboratorio y en humanos, ocasionan tanto desbalances en el eje HPA como disminución

en el volumen de diversas áreas cerebrales, además del hipocampo y de la amígdala, tales como el córtex pre frontal, principalmente en la región pre frontal medial (mCPF). Se reportaron cambios neuroanatómicos en áreas del córtex prefrontal al evaluar las diferencias existentes en mCPF y la región orbito frontal (OFC) luego de la exposición a distintos tipos de estrés crónico (Liston et al., 2006). Se encontraron dos resultados distintos. Por un lado, se encontró una reducción en la cantidad de espinas dendríticas presentes en las neuronas en mCPF y, por otro lado, un aumento en el número de ramificaciones dendríticas y de nuevas espinas dendríticas en OFC (Liston et al., 2006; Radley et al., 2006). Los cambios en las conexiones sinápticas generados en estas áreas se acompañaron de disminución en las funciones ejecutivas, tales como déficit en la toma de decisiones, baja autorregulación emocional y disminución en la focalización de la atención. La alteración de esos procesos afecta la capacidad de afrontamiento al estrés, un círculo que potencia y perpetúa sus efectos nocivos (McEwen & Gianaros, 2011).

Se ha reportado también que al someter a crías de conejillos de indias a un protocolo de estrés materno crónico (presentación aleatoria de cuatro eventos generadores de estrés distintos durante el segundo mes de gestación), estos presentan en su adultez un sistema HPA disfuncional y distinto a animales control (Emack & Matthews, 2011). Los animales que fueron estresados crónicamente son más susceptibles a manifestar cambios emocionales debido al mal funcionamiento del sistema de retroalimentación de los glucocorticoides. Esos cambios emocionales se entienden como una susceptibilidad a padecer desórdenes psicopatológicos como depresión o ansiedad (McEwen, 2012; Roth, Zoladz, Sweatt & Diamond, 2011). De esta forma, es posible que los efectos prolongados de niveles altos de glucocorticoides en las áreas del cerebro principalmente involucradas (hipocampo, amígdala y córtex prefrontal), pueden producir una disminución en los estados de alerta, falta de atención y vigilancia, pobre consolidación de la memoria y agresividad, alteraciones en el sueño, deficiencias cognoscitivas, falta de atención selectiva y altera-



ciones en las funciones ejecutivas (Roth, Zoladz, Sweatt & Diamond, 2011).

Por otra parte, Yuen y colaboradores encontraron que la exposición a distintos eventos generadores de estrés impredecible durante una semana, produjo en ratas una disminución en el número de receptores de tipo AMPA y NMDA en las neuronas piramidales del córtex prefrontal que establecen conexiones con el hipocampo (Yuen et al., 2011). Del mismo modo, se vio que el estrés crónico disminuye la potenciación a largo plazo (LTP) en las conexiones entre el córtex prefrontal y el hipocampo (Quan et al., 2011) y que estos efectos se asocian con un mal desempeño en tareas dependientes del córtex pre frontal tales como la memoria de trabajo y la flexibilidad comportamental (Cerqueira, Taipa, Uylings, Almeida & Sousa, 2007). Una serie de trabajos recientes han demostrado cambios epigenéticos asociados a estrés y a maltrato en ratas (Blaze & Roth, 2013; Blaze, Scheuing & Roth, 2013; Roth et al., 2011).

En otros estudios, Chen, Pandey y Dwivedi (2006) y Malberg y Duman (2003) demostraron un modelo de desesperanza aprendida –en el cual las ratas eran expuestas a estímulos inescapables generadores de estrés– la disminución significativa en la supervivencia y en la diferenciación de nuevas células en el hipocampo (Chen et al., 2006; Malberg & Duman, 2003). La mediación de los glucocorticoides en este proceso fue demostrada por varios estudios, entre ellos los de Oomen y colaboradores, quienes utilizando mifepristona –un antagonista de receptores para glucocorticoides–normalizaron la neurogénesis en hipocampos de ratas previamente sometidas a estrés crónico (Oomen, Mayer, de Kloet, Joels & Lucassen, 2007). En el mismo sentido, se demostró que la disminución en el proceso de neurogénesis, observada en estados de vejez, podría ser revertida luego de disminuir la concentración plasmática de corticoides inducida por adrenalectomía en ratas (Cameron & McKay, 1999).

De acuerdo con lo anterior, la plasticidad sináptica en áreas como el hipocampo, el córtex prefrontal y la amígdala se ve afectada debido a la presencia de eventos generadores de estrés crónico. La facilitación catecolaminérgica del LTP en la re-

gión infralímbica del córtex prefrontal está también disminuida por efectos del estrés crónico (Goldwater et al., 2009). Todas estas modificaciones en la plasticidad sináptica pueden deberse a alteraciones en la estructura de las sinapsis glutamatérgicas tales como atrofia, retracción o pérdida estructural y funcional de las espinas dendríticas (Andres et al., 2013; Bremner et al., 2008; Goldwater et al., 2009; Jedema & Moghaddam, 1994; Moghaddam, 2002; Yuen et al., 2011).

Recientemente, ha habido un gran interés en el estudio de los cambios inducidos por estrés sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). De acuerdo a estudios realizados por Smith y colaboradores (1995) los niveles de RNA mensajero para BDNF en el hipocampo de animales que han sido sometidos a distintos tipos de estrés son menores en comparación con animales que no fueron sometidos a estrés. Debido al conocido papel del BDNF sobre aspectos del aprendizaje y de la memoria, es posible que muchas de las consecuencias patológicas a las que conduce el estrés se deban a esta disminución de BDNF (Mu, Li, Yao & Zhou, 1999; Roth et al., 2011).

### Efectos del estrés dependientes del género y la edad

Resulta importante también entender las diferencias que existen entre géneros con respecto al estrés crónico (Carvalho-Netto, Myers, Jones, Solomon & Herman, 2011). Falconer y Galea (2003) demostraron que al exponer ratas machos adultas a un estímulo generador de estrés (olor de zorro), se ve una disminución en la proliferación celular, pero este efecto no se encontró en hembras. En otro estudio, Westenbroek y sus colaboradores (2004) demostraron que solamente ratas machos presentan disminución en la supervivencia de nuevas neuronas luego de una exposición crónica a choques eléctricos. También se ha demostrado que existen diferencias en la reacción al estrés en hembras y machos, tanto en la velocidad de aparición de los síntomas, como en la de recuperación tras la remoción de los estímulos aversivos (Lin et al., 2008; Westenbroek, den Boer, Veenhuis & Ter Horst, 2004). Incluso se ha

reportado que en modelos de estrés prenatal, son los machos los que se ven más afectados y de hecho presentarían menor neurogénesis hipocampal en la adultez (Zuena et al., 2008). Sin embargo, pese a que pareciera que los machos son más susceptibles a verse afectados por el estrés crónico, estas diferencias podrían ser disminuidas con un adecuado enriquecimiento ambiental (Schoenfeld & Gould, 2013). En síntesis, a pesar de que en general los machos presentan una mayor disminución en la neurogénesis que las hembras en respuesta a la presentación de algunos estímulos generadores de estrés, el mecanismo exacto que subyace a este fenómeno no está completamente comprendido.

A pesar de las dificultades éticas y tecnológicas para estudiar en profundidad y detalle algunas de las alteraciones asociadas al estrés humano, existen algunos reportes que en términos generales dan un panorama de similitud de procesos, pese a algunas diferencias. De esa forma, existen algunos estudios realizados en humanos que sugieren que los efectos del estrés agudo sobre la plasticidad sináptica y la neurogénesis que han sido encontrados en ratas y algunas otras especies, no siguen la misma dirección. Por ejemplo, el trabajo de Almela y colaboradores (2011) muestra que el sexo es una variable crucial para la expresión del efecto del estrés sobre la memoria a corto plazo. En su estudio, solamente las mujeres presentaron una disminución en el recobro de ítems adquiridos durante la interferencia de un estímulo inductor de estrés. Sin embargo, los resultados de este y otros estudios pueden ser cuestionables por el escaso control de las variables. Recuérdese por ejemplo el efecto de la percepción individual sobre el estímulo, que puede hacer que para algunos sujetos induzca estrés, pero no para otros, o el hecho de que algunos estímulos generan estrés, pero no aumentan la liberación de glucocorticoides. En este sentido, resultados como los obtenidos por el grupo de Almela no podrían ser comparables con los obtenidos en otros trabajos, por ejemplo los trabajos realizados por Duncko y colaboradores, quienes evaluaron también la memoria a corto plazo, interfiriendo la adquisición con un estímulo generador de estrés que no aumentaba los niveles sistémicos de corticoides, y encontraron una

correlación entre el estrés (medido en términos del aumento de la tasa cardíaca) y la falsa evocación (Duncko, Johnson, Merikangas & Grillon, 2009).

Todo lo anterior sugiere que las alteraciones encontradas en diferentes paradigmas de estudio y en diferentes condiciones fisiológicas correspondan a la interacción de muchos mecanismos implicados. En este sentido, es necesario el diseño de situaciones experimentales que tomen en cuenta las variables fisiológicas, así como la valoración previa de los estímulos que se van a utilizar. También es necesario determinar con claridad cuál es el tipo de memoria que se desea evaluar, por ejemplo, existen evidencias de que el incremento en la concentración de cortisol sistémico afecta tareas de memoria declarativa –dependientes de hipocampo–, pero no perjudica tareas de memoria no declarativa –no dependientes de hipocampo– (Lupien et al., 1997).

Las evidencias apuntan a que los mismos mecanismos que regulan los efectos de estrés crónico sobre los patrones de neurogénesis y de plasticidad en las diversas especies de mamíferos estudiados, ocurren en humanos y otros primates con una distribución por género similar (Arango, Kirkpatrick, & Koenig, 2001; Aydemir & Deveci, 2009; Bremner, 2006; Bremner et al., 2008; Brown, Rush & McEwen, 1999; Chambers et al., 1999; Cheniaux, Zusman, de Freitas, de Carvalho & Landeira-Fernandez, 2011; Coe et al., 2003; Lupie, King, Meaney & McEwen, 2001; Lupien et al., 1997; Lupien et al., 1999; Lyons et al., 2010; McEwen & Sapolsky, 1995; Mitoma et al., 2008). Se sabe, por ejemplo, que jóvenes sometidos a abuso y maltrato infantil o criados por madres con sintomatología depresiva presentan amígdalas de mayor volumen (sin cambios en el volumen del cuerpo estriado o del hipocampo), en comparación con jóvenes que han crecido en condiciones normales (Lupien et al., 2011; Tottenham et al., 2010). Adicionalmente, estas diferencias se encontraban acompañadas de un incremento en la ansiedad y agresividad en aquellos jóvenes que presentaban amígdalas mayores. Hubo, además, correlación positiva entre la edad a la que habían sido adoptados los niños y el volumen de las amígdalas. Fue también detectada la tendencia a padecer psi-

copatologías como depresión, estrés postraumático y ansiedad (Tottenham et al., 2010). Del mismo modo, los jóvenes que habían sido sometidos a abuso infantil presentaban una disminución en el tamaño de OFC –estructura relacionada con el control y la regulación de las respuestas emocionales–. Estos resultados muestran el efecto del estrés crónico sobre la plasticidad de ciertas áreas del cerebro y, por ende, sobre la presencia y alta frecuencia de ciertos comportamientos.

### **Estrategias para el manejo de los efectos del estrés**

#### *Enriquecimiento ambiental, ejercicio y actividad física*

En estudios realizados en muchas especies animales, se ha evaluado la utilización de varias estrategias para minimizar el efecto ocasionado por el estrés. Entre ellas, los efectos del enriquecimiento ambiental y del ejercicio físico han sido bastante investigados (Davidson & McEwen, 2012; Kempermann et al., 2002; Mirescu & Gould, 2006; Schoenfeld & Gould, 2012; Segovia et al., 2006). Los estudios iniciales con enriquecimiento ambiental mostraron que su utilización ayuda a la recuperación postquirúrgica en ratas y en humanos (Bennett, McRae, Levy & Frick, 2006; Bennett, Rosenzweig & Diamond, 1969; Carughi, Carpenter & Diamond, 1989; Diamond, Rosenzweig, Bennett, Lindner & Lyon, 1972; Por, Bennett & Bondy, 1982; Renner & Rosenzweig, 1987; Will, Rosenzweig, Bennett, Hebert & Morimoto, 1977).

También se ha demostrado que el deporte y la actividad física (incluida la actividad sexual) resultan benéficos para reducir los efectos del estrés crónico y para generar un aumento en la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo (McEwen, 2006). Una posible explicación estribaría en el hecho de que al realizar actividad física se genera un aumento agudo de la concentración sistémica de glucocorticoides, que sería útil para estimular la actividad de áreas como el hipocampo, específicamente de las sinapsis glutamatérgicas (Brazel, Nunez, Yang & Levison, 2005).

Adicionalmente, se ha reportado que existen efectos desde el nivel molecular hasta el anatómico, que podrían relacionarse con un mejoramiento de la función celular en estructuras tales como el hipocampo (Acevedo-Triana, Ávila-Campos, & Cardenas, 2014). Así, varios estudios muestran que la actividad física genera una disminución de procesos de estrés oxidativo, fragmentación de ADN y apoptosis relacionadas con envejecimiento y neurodegeneración (Ben et al., 2009; Kim, Kim et al., 2010; Kim, Ko et al., 2010; Marques-Aleixo, Oliveira, Moreira, Magalhaes & Ascensao, 2012; Rutten et al., 2007; Seo et al., 2010; Tsakiris, Parthimos, Parthimos, Tsakiris & Schulpis, 2006). También se ha reportado aumento y eficacia en varias vías de señalización a corto plazo, tráfico de vesículas, factores de transcripción y factores de crecimiento que favorecen los procesos de neurogénesis (Berchtold, Castello & Cotman, 2010; Ferreira, Real, Rodrigues, Alves & Britto, 2011; Sartori et al., 2011).

Uno de los efectos comúnmente reportados como resultado de la actividad física es el aumento en la expresión de BDNF en hipocampo (Berchtold et al., 2010; Rothman & Mattson, 2013; Kwon et al., 2013). Los efectos de BDNF han sido particularmente importantes al explicar la forma como la actividad física puede modificar la plasticidad sináptica. Se sabe, por ejemplo, que el BDNF es crucial para los procesos de señalización por calcio en neuronas glutamatérgicas que posteriormente exhiben fenómenos de plasticidad (Cechetti et al., 2008; Farmer et al., 2004; van Praag, 2008; van Praag, Kempermann & Gage, 1999; Zheng et al., 2006). También se ha demostrado que el uso de antagonistas de BDNF o la alteración en su expresión disminuyen la supervivencia neuronal y el aprendizaje (Abel & Rissman, 2013; Berchtold et al., 2010; Bertoldi et al., 2012; Elsner et al., 2011; Elsner et al., 2013; Gomez-Pinilla, Zhuang, Feng, Ying & Fan, 2011; Kaliman et al., 2011; Kong et al., 2010; Zajac et al., 2010). De acuerdo a lo anterior, es claro que muchas de las modificaciones estructurales y funcionales ocasionadas por actividad física estarían mediadas por interacciones tanto a nivel celular como posiblemente genético.

Otros efectos que han sido asociados a la actividad física incluyen el aumento en la proliferación y diferenciación celular (Clelland et al., 2009; Hotting & Roder, 2013; Li et al., 2005; O'Dell et al., 2007) y el aumento en la densidad de sinapsis a nivel de hipocampo (Pereira et al., 2007; van Praag, 2008; van Praag, Christie, Sejnowski & Gage, 1999; van Praag, Kempermann & Gage, 1999; van Praag et al., 2002). Estos efectos parecen estar relacionados con el aumento de neurotransmisores en respuesta a este tipo de actividad. La serotonina, por ejemplo, parece mediar varios de los efectos antidepresivos del ejercicio (Helmich et al., 2010; Sigwalt et al., 2011). Se ha reportado que la fluoxetina ocasiona aumento tanto en la supervivencia y proliferación neuronal (Chen et al., 2006; Guirado et al., 2012; Hotting & Roder, 2013; Ivy, Rodriguez, Garcia, Chen & Russo-Neustadt, 2003; Manev, Uz, Smalheiser & Manev, 2001; Zusso et al., 2008) como en los niveles de BDNF (Doron et al., 2014; Ivy et al., 2003; Ladea & Bran, 2013; Quesseveur et al., 2013). Asimismo, existen algunos efectos indirectos del ejercicio físico sobre el estatus cognoscitivo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Cotman, Berchtold & Christie, 2007) o en envejecimiento en general (Rogers, Meyer & Mortel, 1990) y posiblemente uno de los mecanismos por los cuales se ejerce este efecto es el aumento del BDNF hipocampal (Cui, Hofer, Rani, Leeuwenburgh & Foster, 2009; Eyre & Baune, 2012; Hotting & Roder, 2013; Knochel et al., 2012; Macrae, Spirduso, Walters, Farrar & Wilcox, 1987).

### *Estrés y psicoterapia*

Desde la perspectiva de la práctica clínica humana, diversas estrategias de intervención han sido aplicadas en el campo del estrés. La terapia psicológica ha sido por excelencia el instrumento más utilizado en el tratamiento de este trastorno. El creciente cuerpo de investigación soportando la efectividad de la terapia psicológica en relación con las manifestaciones clínicas de un problema particular (como el estrés u otros) y de los posibles mecanismos cerebrales que le subyacen, acentúan la importancia de privilegiar enfoques basados en

la evidencia. Un ejemplo de esto se encuentra en el estudio de Goldapple y colaboradores, en el cual se evidencia que la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) logra la recuperación de pacientes modulando el funcionamiento de sitios específicos en regiones límbicas y corticales, específicamente en hipocampo, cíngulo dorsal y córtex frontal dorsal, ventral y medial (Goldapple et al., 2004).

Específicamente, el manejo del estrés desde la clínica psicológica ha ido evolucionando paralelamente con el desarrollo de las diferentes corrientes o generaciones de terapias particularmente, desde la corriente comportamental: la terapia conductual tradicional (década del cincuenta), la terapia cognoscitivo-conductual (década del setenta) y las terapias de tercera generación (desde la década del noventa hasta nuestros días). La primera generación incluye aquellas terapias donde la modificación del comportamiento es resultado directo de la manipulación de contingencias. Las terapias de segunda generación involucran el componente cognitivo derivando en la conocida TCC y las terapias de tercera generación surgen a partir de desacuerdos teóricos con las terapias anteriores. Estas terapias redirigen el interés desde la modificación conductual o cognoscitivo hacia la aceptación y la posterior incorporación a la vida, sin centrarse en cambiar los contenidos de los pensamientos, sino en la relación que tiene la persona con estos y su experiencia como un todo (Sarmiento-Bolaños & Gómez-Acosta, 2013).

Dentro de las terapias de segunda generación, una con amplia difusión y aceptación para el manejo del estrés es el Entrenamiento en Inoculación del Estrés (EIE). Esta técnica, propuesta originalmente por Meichenbaum (1977) ha mostrado efectividad en reducir los niveles de estrés, alterando la forma en la cual los individuos procesan la información sobre las situaciones estresantes. Se vale de estrategias de afrontamiento cognitivas, emocionales y conductuales con el fin de cambiar las formas inadecuadas de reaccionar frente a dichas situaciones. Incluyendo la generación de conciencia acerca del estrés, la adquisición y el ensayo de estrategias adecuadas de afrontamiento y la aplicación a ambientes reales (Meichenbaum, 1985; Villani et

al., 2013). Estos últimos autores han encontrado que pacientes ansiosos sometidos a EIE muestran significativas mejorías en las manifestaciones de ansiedad y estrés y aumentos en las estrategias de afrontamiento aprendidas: menor evitación al afrontamiento y mayor afrontamiento activo (comportamientos dirigidos a cambiar la situación estresante). Un meta-análisis realizado en 1996 por el Instituto de Investigación para el Comportamiento y las Ciencias Sociales de la Armada de los Estados Unidos encontró que EIE es efectivo para disminuir el estrés tanto en población normal como en población con altos niveles de ansiedad, incluyendo combatientes de la Armada (Saunders, Driskell, Johnston & Salas, 1996).

También muy utilizado en la clínica del manejo del estrés es el entrenamiento en relajación autogénica o autógena a través de bio-retroalimentación (ABT) (Fahrion, 1991). Este tratamiento representa una integración de dos técnicas de autorregulación distintas; el entrenamiento autogénico (AT) y el biofeedback (BF). Así pues, el ABT intenta entrenar a las personas para que puedan tener una consciencia de autorregulación fisiológica y puedan, de esa forma, manejar situaciones que son estresantes para ellas y que pueden desencadenar problemas psicológicos más severos (Green, Green, Walters, Sargent & Meyer, 1975). El principal mecanismo por el cual actúa el ABT es por medio de una autorregulación voluntaria del sistema nervioso autónomo, que llevaría a una disminución del cortisol producido por el circuito HPA. En la bio-retroalimentación se busca que la persona conozca inicialmente la forma en que su cuerpo reacciona ante situaciones inductoras de estrés y pueda llegar paulatinamente a niveles adecuados de activación.

Entre las terapias de tercera generación, se encuentra la Terapia de Aceptación y Compromiso (TAC). Esta terapia es la única estrategia de intervención psicológica basada en la evidencia, que usa aceptación, atención plena, compromiso y estrategias de cambio conductual para incrementar la flexibilidad psicológica (Flaxman, Blackledge & Bond, 2011). La TAC se enfoca en la utilidad de las experiencias psicológicas (pensamientos, sentimientos, memorias y sensaciones físicas) para

crear consciencia de la función del comportamiento y de la aceptación de cosas regularmente evitadas con el fin de llegar a la denominada “flexibilidad psicossocial” (Woidneck, Morrison & Twohig, en prensa). Existen múltiples evidencias de la efectividad de TAC en el manejo del estrés (Happonen et al., 2009; Lappalainen et al., 2013; Woidneck et al., en prensa). Se ha evaluado la efectividad del uso de TAC a través de P4Well, tecnología basada en TAC de intervención grupal con mediciones periódicas, acompañamiento por medios virtuales (celular y aplicaciones de red) y seguimiento hasta 6 meses, lo que ha mostrado un efecto positivo sobre las medidas totales de depresión y otros síntomas psicológicos (Lappalainen et al., 2013).

Actualmente, en las terapias de tercera generación, existe una gran influencia de prácticas orientales, específicamente de la meditación lo que ha llevado a la aproximación conocida como “*mindfulness*”. Existen amplias evidencias de los beneficios de estas prácticas sobre muchos eventos que comúnmente se hayan alterados a consecuencia del mal manejo del estrés, incluyendo: inflamación (Rosenkranz et al., 2013), presión arterial (Anderson, Liu & Kryscio, 2008), actividad del sistema inmune (Davidson et al., 2003), regulación emocional (Davis & Hayes, 2011), memoria de trabajo (Chambers, Gullone & Allen, 2009; Jha, Stanley, Kiyonaga, Wong & Gelfand, 2010), focalización de la atención (Kozasa et al., 2012) y depresión y ansiedad (Delui, Yari, Khouyinezhad, Amini & Bayazi, 2013; Edenfield & Saeed, 2012; Srivastava, Talukdar & Lahan, 2011), entre otros.

Estudios con resonancia magnética funcional (fMRI) han permitido conocer parte de los mecanismos cerebrales de la meditación. En general, parece existir una desactivación de algunos circuitos perceptuales habituales (posiblemente relacionados con experiencias negativas o generadoras de malestar) y activación de circuitos “nuevos” que posiblemente permitirían reinterpretar de manera diferente las mismas percepciones o experiencias (Ives-Deliperi, Solms & Meintjes, 2011; Lutz et al., 2013). Esta creación de nuevos circuitos podría explicarse por plasticidad neuronal en aquellas regiones que son permanentemente activadas du-



rante la meditación tales como la corteza cingulada anterior, la ínsula, la corteza temporo-parietal y la red fronto-límbica (Brewer et al., 2011; Holzel et al., 2010; Holzel et al., 2011; Holzel et al., 2013; Kerr, Sacchet, Lazar, Moore & Jones, 2013; Kerr et al., 2011; Lazar et al., 2005; Singleton et al., 2014; Vanhaudenhuyse et al., 2011). Desde el punto de vista comportamental, estos nuevos circuitos podrían servir al aumento del control de las respuestas emocionales y la consecuente disminución de la activación del eje HPA.

Otro tipo de intervención que igualmente busca instaurar estilos de vida saludables como medio de prevención y manejo del estrés, es el yoga. Con un mecanismo probablemente similar al de las técnicas de meditación, los programas de intervención basados en esta práctica han ido en aumento en las últimas décadas. Yadav y colaboradores realizaron un estudio con 86 pacientes con enfermedades crónicas y sobrepeso a quienes se les incluyó en un programa de intervención, basado en yoga (posturas y respiraciones), información sobre manejo de estrés y discusiones grupales. Medidas iniciales y finales de cortisol y betaendorfina (marcadores de estrés), así como de interleukinas (IL) y de factor de necrosis tumoral (TNF) (marcadores de inflamación) fueron tomadas a todos los participantes. Los resultados mostraron un importante decremento en el nivel de cortisol, aumento de betaendorfinas y reducción en los niveles tanto de interleukinas como de factor de necrosis tumoral después de diez días de intervención. Los autores discuten estos resultados en términos de los beneficios del yoga como actividad que genera “*mindfulness*” (Yadav, Magan, Mehta, Sharma & Mahapatra, 2012).

Una técnica que también ha sido utilizada para el manejo del estrés, y que ha sido de alguna manera controversial, es la desensibilización y reprocesamiento mediante movimientos oculares (EMDR). Existen varios estudios empíricos que muestran sus efectos positivos sobre el trastorno de estrés post-traumático y otros trastornos de ansiedad. Se basa en el tratamiento cognitivo de afectos, sensaciones, imágenes y comportamientos. El individuo tiene que estar consciente de su tratamiento y es responsable de su propio cuidado. Durante la estimulación

de los movimientos oculares, se busca reactivar la memoria de miedo y agregar nueva información (Menon & Jayan, 2010; Nijdam, Gersons, Reitsma de & Olff, 2012; Stergiopoulos, Cimo, Cheng, Bonato & Dewa, 2011). Existen pocas investigaciones que expliquen el mecanismo mediante el cual podría estar operando esta técnica (Lamprecht et al., 2004; Nardo et al., 2010; Pagani et al., 2012; Samara, Elzinga, Slagter & Nieuwenhuis, 2011; Stickgold, 2002). Una de las explicaciones plausibles sería que los movimientos oculares en EMDR pueden estar imitando los movimientos espasmódicos del sueño REM (*rapid eye movements*), al inducir un estado neurobiológico similar al de este tipo de sueño, permitiendo un acceso a redes corticales de memorias (traumáticas) y vinculándolas a otras redes de interpretación.

### Abordaje farmacológico

Para finalizar esta revisión sobre el estrés, se hace necesario mencionar también la aproximación farmacológica para su manejo, la cual ha recibido muchas críticas al ser acusada de ser un método “facilista” y paliativo, que no cura pero que sí puede llevar a la dependencia y que además impide (o al menos compite con) el aprendizaje y el cambio cognitivo. Durante varias décadas, se permitió el uso de tranquilizantes menores tanto benzodiazepínicos como barbitúricos, para el tratamiento de síntomas asociados a cuadros de ansiedad. Sin embargo, los graves efectos secundarios sobre los sistemas perceptuales y cognoscitivos, e incluso el desarrollo de tolerancia y de adicción, imposibilitaban la realización de psicoterapia en estos pacientes. De hecho, en 2013 la Organización Mundial de la Salud desaconsejó la utilización de benzodiazepínicos en el tratamiento de la ansiedad, sobre todo en el tratamiento de eventos altamente traumáticos y sobre todo en el primer mes después del evento. La razón estriba en que su uso en esas condiciones podría facilitar la fijación de la memoria emocionalmente perturbadora.

El advenimiento de la buspirona –un agonista específico del receptor 5-HT<sub>1A</sub>– a mediados de la década del ochenta y del incremento de su uso tera-

peúptico en el manejo de los episodios de ansiedad, representó un paso importante, pues al no poseer un mecanismo GABAérgico de acción, carece de los efectos secundarios arriba mencionados y, de esa forma, posibilita el abordaje psicoterapéutico simultáneo (Bandelow et al., 2013; Gorman, 2003). A pesar de que la buspirona no parece ser muy efectiva en el manejo de otros trastornos asociados, tales como pánico, existen reportes que indican su utilidad en la disminución de efectos asociados a estrés (Barros, Maior, Huston & Tomaz, 2008; Butkevich, Mikhailenko, Vershinina, Otellin & Aloisi, 2011; Kumar, Kaur, Kalonia & Rinwa, 2013).

Otros compuestos muy utilizados para los trastornos asociados al estrés son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs). Debido a que existen datos contradictorios acerca de los resultados de las terapias farmacológicas con SSRIs, no existen muchos reportes que indiquen con precisión la interacción de la aplicación conjunta de tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos (Marshall & Cloitre, 2000; Pratchett, Daly, Bierer & Yehuda, 2011; Sonne, Carlsson, Elklit, Mortensen & Ekstrom, 2013). Sin embargo, hasta el momento, no ha sido posible reducir completamente los efectos secundarios asociados a las dosis y a la eventual tolerancia que pueden generar los tratamientos farmacológicos. Debido a que las terapias farmacológicas son más específicas y limitadas en el tiempo, en comparación con la psicoterapia, parece evidente que la integración de los dos tipos de tratamiento puede ser la mejor alternativa (Choi, Rothbaum, Gerardi & Ressler, 2010).

Dentro de la misma perspectiva farmacológica, es importante mencionar el uso del fármaco agonista parcial de los receptores de tipo NMDA, D-cicloserina. La D-cicloserina ha sido utilizada en el tratamiento de diferentes trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia (Farber, Newcomer & Olney, 1999), adicciones (Uys & LaLumiere, 2008), trastorno de ansiedad social (Westenberg, 2009), trastorno obsesivo compulsivo (McGuire et al., 2012; Wilhelm et al., 2008), fobias específicas (Guastella, Dadds, Lovibond, Mitchell & Richardson, 2007; Guastella et al., 2008) y trastorno por estrés postraumático (Difede et al., 2013), entre otros.

Tal como fue mencionado antes, uno de los aspectos relacionados con el aumento de los niveles de estrés es la alteración de los patrones de ritmo sueño-vigilia (Guzman-Marin et al., 2003; Junek et al., 2010; McEwen, 2006; Roman et al., 2005; Tung et al., 2005). En relación con los niveles de actividad, se ha reportado que algunas drogas psicoestimulantes modulan la neurogénesis hipocampal. Entre ellos, el modafinilo (cuyo mecanismo de acción no se conoce aun perfectamente, pero parece ser el agonismo de los receptores de orexina) y la cafeína (antagonista de los receptores de adenosina). Estudios en roedores han mostrado que la cafeína y el modafinilo aumentaron la neurogénesis en ratas que fueron sometidas a privación de sueño por 48 horas. La cafeína aumentó en particular la proliferación celular y la presencia de neuroblastos que expresaban doblecortina. Los dos compuestos también aumentaron la concentración hipocampal de BDNF (Mueller, 2014, Sahu, 2013, Sompol, 2011, Guzman, 2007). Es importante resaltar que algunos estudios han demostrado que los efectos de la administración crónica de dosis bajas de cafeína inducen una disminución de la proliferación celular hipocampal y que la administración de dosis elevadas de cafeína, a pesar de que inducen un aumento de la proliferación, da lugar a un gran número de neuronas de baja sobrevivencia (Han, 2007; Kochman, 2009; Wentz, 2009).

En cualquier caso, el uso de alternativas farmacológicas es recomendado en pacientes que sufren de sintomatología crónica que les inhabilita para llevar vidas normales (Choi et al., 2010).

## Conclusiones

El fenómeno conocido como estrés hace referencia a la respuesta adaptativa dada por un organismo frente a situaciones que de alguna forma le demandan una modificación de su nivel de activación. El estrés se encuentra acompañado de un incremento de la activación del sistema HPA, que a su vez ocasiona un aumento en la concentración plasmática de corticoides y por ende implica una serie de cambios fisiológicos, comportamentales y cognoscitivos que

pueden ser de corta duración o mantenidos en el tiempo. Los resultados obtenidos en investigaciones con modelos animales no humanos, pueden ser extrapolados a humanos, pues los mecanismos subyacentes son iguales y satisfacen los parámetros de continuidad evolutiva. Sin embargo, en el caso de estudios con humanos, es necesario fortalecer tanto la rigurosidad de los métodos de estudio usados como la precisión de los procesos evaluados, para evitar que una misma situación pueda llevar a dos resultados diferentes o viceversa (falsos positivos o falsos negativos)

Los efectos del estrés sobre hipocampo, córtex prefrontal y amígdala, ocasionan alteraciones comportamentales que pueden incidir de forma negativa en varias esferas de la vida de los organismos, haciéndoles más susceptibles a enfermedades y a sufrir con mayor intensidad los deterioros asociados a la vejez. Específicamente, la disminución en los procesos de neurogénesis y plasticidad sináptica hipocampal varían, dependiendo de si se trata de estrés agudo o crónico, del sexo del animal y de algunos otros factores que pueden predisponerlo para reaccionar con intensidad variable, incluyendo entre ellos la experiencia propia en la historia previa del individuo, su conformación genética o su reciente exposición a drogas u otros agentes. En cualquier caso, estas alteraciones están relacionadas de forma directa e indirecta con las disfunciones cognoscitivas y comportamentales características de la exposición al estrés (alteraciones de la memoria a corto plazo, inestabilidad emocional, inhabilidad para el autocontrol o control inhibitorio del comportamiento, alteraciones del sueño, sensación de fatiga, decremento de la funcionalidad ejecutiva, entre otras).

La importancia de conocer los efectos del estrés sobre el funcionamiento del cerebro, radica entre otras, en que se podrían proponer abordajes e intervenciones adecuados que permitan un bienestar psicológico de los individuos afectados. Adicionalmente, el control del estrés y de sus consecuencias fisiológicas podría servir como un punto de partida para el tratamiento de enfermedades que se ven potenciadas por estos factores, tales como la depresión, trastornos de ansiedad o cuadros demenciales.

Debido a que el estrés depende de la evaluación subjetiva realizada por cada organismo, no es posible pensar en la existencia de mecanismos de abordaje terapéuticos de valor universal. En lugar de ello, cada caso habría de tener sus propias estrategias particulares, pero buscando siempre la amortiguación de los efectos deletéreos resultantes del incremento descontrolado de la actividad suprarrenal. Se ha demostrado que el valor que un determinado organismo otorga a una situación ambiental no depende de la característica en sí de la situación, sino de la forma en que esta es interpretada por el organismo (Leon, Landeira-Fernandez & Cardenas, 2009). Así, el abordaje ideal, en el caso de la clínica del estrés, sería el tratamiento individualizado, en el cual la persona, con ayuda del psicólogo, pueda ser capaz de identificar su reacción personal frente a estímulos percibidos como generadores de estrés y entrenarse en la forma de minimizar los efectos fisiológicos de su exposición a esa situación, incluyendo, de ser necesario, el uso de algunos fármacos que puedan resultar de ayuda en su propio caso.

A partir de lo revisado en este trabajo, sería posible establecer que en los casos de estrés agudo, sería necesario disminuir o amortiguar los efectos de los corticoides, de forma que se pueda disminuir el efecto de pérdida de neurogénesis hipocampal que conlleva a la disminución de la plasticidad, lo que impide la correcta adquisición y almacenamiento de memorias, por ejemplo, de aquellas requeridas en la misma psicoterapia. También sería importante tener en consideración la necesidad de mantener adecuados niveles de descanso y específicamente de sueño, de forma que se contribuya al bloqueo del efecto de disminución de la neurogénesis. Según las investigaciones realizadas hasta la fecha, el uso de psicotrópicos estimulantes tales como modafinilo y cafeína (y eventualmente otras xantinas) podría ser recomendado dentro de ciertos parámetros; por ejemplo, sería preferible la utilización aguda de dosis elevadas versus la utilización crónica de dosis bajas. Sin embargo, aún no se tienen datos claros en este particular. Sería también plausible proponer la inclusión de actividades físicas como parte de las estrategias terapéuticas en el manejo del estrés, no por

su efecto directo sobre la valoración realizada sobre el mismo, sino por su posible efecto amortiguador de los efectos perjudiciales, y una vez más, dentro de ciertos parámetros y estableciendo con claridad qué tipo de actividades físicas no serán consideradas como generadoras de estrés en cada caso.

A pesar de que aún permanecen muchas inquietudes frente a la manera en que se puede lograr la mayor eficacia y eficiencia terapéutica en el control del estrés y de sus efectos, se ha recorrido un gran camino hacia la comprensión de los mecanismos biológicos asociados al fenómeno del estrés. Se augura que en un futuro próximo, sea posible establecer con mayor precisión en cada caso la dinámica de los factores presentes y se pueda realizar una intervención multidimensional simultánea capaz de disminuir o frenar el deterioro a que es sometido el individuo.

## Referencias

- Abel, J. L., & Rissman, E. F. (2013). Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(5), 382-390.
- Abush, H., & Akirav, I. (2013). Cannabinoids ameliorate impairments induced by chronic stress to synaptic plasticity and short-term memory. *Neuropsychopharmacology*, 38, 1521-1534.
- Acevedo-Triana, C. A., Ávila-Campos, J. E., & Cardenas, F. P. (2014). Efectos del ejercicio y la actividad motora sobre la estructura y función cerebral. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 15 (1), 36-53.
- Alferi, S. M., Antoni, M. H., Ironson, G., Kilbourn, K. M., & Carver, C. S. (2001). Factors predicting the use of complementary therapies in a multi-ethnic sample of early-stage breast cancer patients. *Journal of the American Medical Womens Association*, 56(3), 120-3, 126.
- Almela, M., Hidalgo, V., Villada, C., Espin, L., Gomez-Amor, J., & Salvador, A. (2011). The impact of cortisol reactivity to acute stress on memory: Sex differences in middle-aged people. *Stress*, 14, 117-127.
- Altman, J., & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 124, 319-335.
- Altman, J., & Das, G. D. (1966). Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *Journal of Comparative Neurology*, 126, 337-389.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5a. ed.). Washington, DC: Autor.
- Amorapanth, P., Nader, K., & LeDoux, J. E. (1999). Lesions of periaqueductal gray dissociate-conditioned freezing from conditioned suppression behavior in rats. *Learning & Memory*, 6, 491-499.
- Anderson, J. W., Liu, C., & Kryscio, R. J. (2008). Blood pressure response to transcendental meditation: A meta-analysis. *American Journal of Hypertension*, 21, 310-316.
- Andres, A. L., Regev, L., Phi, L., Seese, R. R., Chen, Y., Gall, C. M., et al. (2013). NMDA receptor activation and calpain contribute to disruption of dendritic spines by the stress neuropeptide CRH. *The Journal of Neuroscience*, 33(43), 16945-16960.
- Angulo, J. A., Printz, D., Ledoux, M., & McEwen, B. S. (1991). Isolation stress increases tyrosine hydroxylase mRNA in the locus coeruleus and mid-brain and decreases proenkephalin mRNA in the striatum and nucleus accumbens. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 11(3-4), 301-308.
- Antoni, M. H. (1985). Temporal relationship between life events and two illness measures: A cross-lagged panel analysis. *Journal of Human Stress*, 11(1), 21-26.
- Antoni, M. H., & Goodkin, K. (1988). Host moderator variables in the promotion of cervical neoplasia-I. Personality facets. *Journal of Psychosomatic Research*, 32(3), 327-338.
- Antoni, M. H., & Goodkin, K. (1989). Host moderator variables in the promotion of cervical neoplasia-II. Dimensions of life stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 33(4), 457-467.
- Arango, C., Kirkpatrick, B., & Koenig, J. (2001). At issue: Stress, hippocampal neuronal turnover, and

- neuropsychiatric disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 477-480.
- Arias-Carrion, O., Olivares-Bunuelos, T., & Drucker-Colin, R. (2007). Neurogénesis en el cerebro adulto [Ejemplar especial]. *Revista de Neurología*, 44, 541-550.
- Armony, J. L., Quirk, G. J., & LeDoux, J. E. (1998). Differential effects of amygdala lesions on early and late plastic components of auditory cortex spike trains during fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 18(7), 2592-2601.
- Aydemir, O., & Deveci, A. (2009). BDNF measurement in stress-related mood disorders: A review of clinical studies. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20, 385-391.
- Bachstetter, A. D., Jernberg, J., Schlunk, A., Vila, J. L., Hudson, C., Cole, M. J., et al. (2010). Spirulina promotes stem cell genesis and protects against LPS induced declines in neural stem cell proliferation. *PLOS ONE*, 5, e10496.
- Bandelow, B., Boerner, J. R., Kasper, S., Linden, M., Wittchen, H. U., & Moller, H. J. (2013). The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110, 300-309.
- Barros, M., Maior, R. S., Huston, J. P., & Tomaz, C. (2008). Predatory stress as an experimental strategy to measure fear and anxiety-related behaviors in non-human primates. *Reviews in the Neurosciences*, 19(2-3), 157-169.
- Becker, S., & Wojtowicz, J. M. (2007). A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 70-76.
- Ben, J., Soares, F. M., Cechetti, F., Vuaden, F. C., Bonan, C. D., Netto, C. A., et al. (2009). Exercise effects on activities of Na(+),K(+)-ATPase, acetylcholinesterase and adenine nucleotides hydrolysis in ovariectomized rats. *Brain Research*, 1302, 248-255.
- Bennett, A. O. M. (2008). Stress and anxiety in schizophrenia and depression: Glucocorticoids, corticotropin-releasing hormone and synapse regression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(12), 995-1002.
- Bennett, E. L., Rosenzweig, M. R., & Diamond, M. C. (1969). Rat brain: Effects of environmental enrichment on wet and dry weights. *Science*, 163, 825-826.
- Bennett, J. C., McRae, P. A., Levy, L. J., & Frick, K. M. (2006). Long-term continuous, but not daily, environmental enrichment reduces spatial memory decline in aged male mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85, 139-152.
- Bennur, S., Shankaranarayana Rao, B. S., Pawlak, R., Strickland, S., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2007). Stress-induced spine loss in the medial amygdala is mediated by tissue-plasminogen activator. *Neuroscience*, 144, 8-16.
- Benson, H., & Allen, R. L. (1980). How much stress is too much? *Harvard Business Review*, 58(5), 86-92.
- Berchtold, N. C., Castello, N., & Cotman, C. W. (2010). Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience*, 167, 588-597.
- Bertoldi, K., Spindler, C., dos Santos, M. F., Vanzella, C., Lovatel, G. A., Elsner, V. R., et al. (2012). Effect of landfill leachate on oxidative stress of brain structures and liver from rodents: Modulation by photoelectrooxidation process. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 84, 319-324.
- Bianchi, M., Hagan, J. J., & Heidebreder, C. A. (2005). Neuronal plasticity, stress and depression: Involvement of the cytoskeletal microtubular system? *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 4(5), 597-611.
- Blair, H. T., Sotres-Bayon, F., Moita, M. A., & LeDoux, J. E. (2005). The lateral amygdala processes the value of conditioned and unconditioned aversive stimuli. *Neuroscience*, 133(2), 561-569.
- Blaze, J., & Roth, T. L. (2013). Exposure to caregiver maltreatment alters expression levels of epigenetic regulators in the medial prefrontal cortex. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(8), 804-810.
- Blaze, J., Scheuing, L., & Roth, T. L. (2013). Differential methylation of genes in the medial prefrontal cortex of developing and adult rats following exposure to maltreatment or nurturing care during infancy. *Developmental Neuroscience*, 35(4), 306-316.
- Bloss, E. B., Janssen, W. G., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2010). Interactive effects of stress and aging on structural plasticity in the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 30(19), 6726-6731.
- Brantley, P. J., Waggoner, C. D., Jones, G. N., & Rappaport, N. B. (1987). A Daily Stress Inventory:



- Development, reliability, and validity. *Journal of Behavioral Medicine*, 10(1), 61-74.
- Brazel, C. Y., Nunez, J. L., Yang, Z., & Levison, S. W. (2005). Glutamate enhances survival and proliferation of neural progenitors derived from the subventricular zone. *Neuroscience*, 131, 55-65.
- Bremner, J. D. (2006). Traumatic stress: Effects on the brain. *Dialogues of Clinical Neuroscience*, 8(4), 445-461.
- Bremner, J. D., Elzinga, B., Schmahl, C., & Vermetten, E. (2008). Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Progress in Brain Research*, 167, 171-186.
- Brewer, J. A., Worhunsky, P. D., Gray, J. R., Tang, Y. Y., Weber, J., & Kober, H. (2011). Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(50), 20254-20259.
- Brown, E. S., Rush, A. J., & McEwen, B. S. (1999). Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: Implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 21(4), 474-484.
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A., Otellin, V. A., & Aloisi, A. M. (2011). Buspirone before prenatal stress protects against adverse effects of stress on emotional and inflammatory pain-related behaviors in infant rats: Age and sex differences. *Brain Research*, 1419(1), 76-84.
- Cameron, H. A., & Dayer, A. G. (2008). New interneurons in the adult neocortex: Small, sparse, but significant? *Biological Psychiatry*, 63(7), 650-655.
- Cameron, H. A., & Gould, E. (1994). Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 61(2), 203-209.
- Cameron, H. A., McEwen, B. S., & Gould, E. (1995). Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*, 15(6), 4687-4692.
- Cameron, H. A., & McKay, R. D. (1999). Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature Neuroscience*, 2(10), 894-897.
- Cameron, H. A., & McKay, R. D. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, 435(4), 406-417.
- Cannon, W. B. (1914). *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. New York: D. Appleton & Company.
- Carughi, A., Carpenter, K. J., & Diamond, M. C. (1989). Effect of environmental enrichment during nutritional rehabilitation on body growth, blood parameters and cerebral cortical development of rats. *Journal of Nutrition*, 119(12), 2005-2016.
- Carvalho-Netto, E. F., Myers, B., Jones, K., Solomon, M. B., & Herman, J. P. (2011). Sex differences in synaptic plasticity in stress-responsive brain regions following chronic variable stress. *Physiology & Behavior*, 104(2), 242-247.
- Cechetti, F., Fochesatto, C., Scopel, D., Nardin, P., Gonçalves, C. A., Netto, C. A., et al. (2008). Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. *Brain Research*, 1188, 182-188.
- Cerqueira, J. J., Mailliet, F., Almeida, O. F., Jay, T. M., & Sousa, N. (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *Journal of Neuroscience*, 27(11), 2781-2787.
- Cerqueira, J. J., Taipa, R., Uylings, H. B., Almeida, O. F., & Sousa, N. (2007). Specific configuration of dendritic degeneration in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex induced by differing corticosteroid regimens. *Cerebral Cortex*, 17(9), 1998-2006.
- Chambers, R., Gullone, E., & Allen, N. B. (2009). Mindful emotion regulation: An integrative review. *Clinical Psychology Review*, 29(6), 560-572.
- Chambers, R. A., Bremner, J. D., Moghaddam, B., Southwick, S. M., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (1999). Glutamate and post-traumatic stress disorder: Toward a psychobiology of dissociation. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 4(4), 274-281.
- Chan, K. B. (1977). Individual differences in reactions to stress and their personality and situational determinants: Some implications for community mental health. *Social Science & Medicine*, 11(2), 89-103.
- Charney, D. S., & Manji, H. K. (2004). Life stress, genes, and depression: Multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Science's STKE*, re5.
- Chen, H., Pandey, G. N., & Dwivedi, Y. (2006). Hippocampal cell proliferation regulation by repeated

- stress and antidepressants. *NeuroReport*, 17(9), 863-867.
- Cheniaux, E., Zusman, J. A., de Freitas, S., de Carvalho, L. A. V., & Landeira-Fernandez, J. (2011). Psychoanalytic treatment: A neurobiological view. *Psychology and Neuroscience*, 4(3), 417-427.
- Choi, D. C., Rothbaum, B. O., Gerardi, M., & Ressler, K. J. (2010). Pharmacological enhancement of behavioral therapy: focus on posttraumatic stress disorder. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2, 279-299.
- Christie, B. R., & Cameron, H. A. (2006). Neurogenesis in the adult hippocampus. *Hippocampus*, 16(3), 199-207.
- Clelland, C. D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G. D., Jr., Fragniere, A., Tyers, P., et al. (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, 325(5937), 210-213.
- Coe, C. L., Kramer, M., Czeh, B., Gould, E., Reeves, A. J., Kirschbaum, C., et al. (2003). Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biological Psychiatry*, 54(10), 1025-1034.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30(9), 464-472.
- Crews, F. T., Nixon, K., & Wilkie, M. E. (2004). Exercise reverses ethanol inhibition of neural stem cell proliferation. *Alcohol*, 33(1), 63-71.
- Cui, L., Hofer, T., Rani, A., Leeuwenburgh, C., & Foster, T. C. (2009). Comparison of lifelong and late life exercise on oxidative stress in the cerebellum. *Neurobiology of Aging*, 30(6), 903-909.
- Curtis, M. A., Low, V. F., & Faull, R. L. (2012). Neurogenesis and progenitor cells in the adult human brain: A comparison between hippocampal and subventricular progenitor proliferation. *Developmental Neurobiology*, 72(7), 990-1005.
- Dagyte, G., Van der Zee, E. A., Postema, F., Luiten, P. G., den Boer, J. A., Trentani, A., et al. (2009). Chronic but not acute foot-shock stress leads to temporary suppression of cell proliferation in rat hippocampus. *Neuroscience*, 162(4), 904-913.
- Davidson, R. J., Kabat-Zinn, J., Schumacher, J., Rosenkranz, M., Muller, D., Santorelli, S. F., et al. (2003). Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosomatic Medicine*, 65(4), 564-570.
- Davidson, R. J., & McEwen, B. S. (2012). Social influences on neuroplasticity: Stress and interventions to promote well-being. *Nature Neuroscience*, 15(5), 689-695.
- Davis, D. M., & Hayes, J. A. (2011). What are the benefits of mindfulness? A practice review of psychotherapy-related research. *Psychotherapy (Chic.)*, 48(2), 198-208.
- Dawkins, J., Depp, F. C., & Selzer, N. (1984). Occupational stress in a public mental hospital: The psychiatrist's view. *Hospital & Community Psychiatry*, 35(1), 56-60.
- De Moor, P., Hendrix, A., & Hinnekens, M. (1961). Extra-adrenal influence of corticotropin (ACTH) on cortisol metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 21, 106-109.
- Delui, M. H., Yari, M., Khouyinezhad, G., Amini, M., & Bayazi, M. H. (2013). Comparison of cardiac rehabilitation programs combined with relaxation and meditation techniques on reduction of depression and anxiety of cardiovascular patients. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 7, 99-103.
- Deng, W., Aimone, J. B., & Gage, F. H. (2010). New neurons and new memories: How does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5), 339-350.
- Diamond, M. C., Rosenzweig, M. R., Bennett, E. L., Lindner, B., & Lyon, L. (1972). Effects of environmental enrichment and impoverishment on rat cerebral cortex. *Journal of Neurobiology*, 3(1), 47-64.
- Difede, J., Cukor, J., Wyka, K., Olden, M., Hoffman, H., Lee, F. S., et al. (2013). D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: A pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1052-1058.
- Dobson, C. B., & Alban Metcalfe, R. J. (1983). Reliability and validity of the Student Stress Inventory (Sixth Form Version). *British Journal of Educational Psychology*, 53(1), 121-125.
- Donald, R. A., & Espiner, E. A. (1975). The plasma cortisol and corticotropin response to hypogly-

- cemia following adrenal steroid and ACTH administration. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 41, 1-6.
- Doron, R., Lotan, D., Einat, N., Yaffe, R., Winer, A., Marom, I., et al. (2014). A novel herbal treatment reduces depressive-like behaviors and increases BDNF levels in the brain of stressed mice. *Life Sciences*, 94(2), 151-157.
- Duncko, R., Johnson, L., Merikangas, K., & Grillon, C. (2009). Working memory performance after acute exposure to the cold pressor stress in healthy volunteers. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(4), 377-381.
- Edenfield, T. M., & Saeed, S. A. (2012). An update on mindfulness meditation as a self-help treatment for anxiety and depression. *Journal of Psychology Research and Behavioral Management*, 5, 131-141.
- Elsner, V. R., Lovatel, G. A., Bertoldi, K., Vanzella, C., Santos, F. M., Spindler, C., et al. (2011). Effect of different exercise protocols on histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in rat hippocampus. *Neuroscience*, 192, 580-587.
- Elsner, V. R., Lovatel, G. A., Moyses, F., Bertoldi, K., Spindler, C., Cechinel, L. R., et al. (2013). Exercise induces age-dependent changes on epigenetic parameters in rat hippocampus: a preliminary study. *Experimental Gerontology*, 48(2), 136-139.
- Emack, J., & Matthews, S. G. (2011). Effects of chronic maternal stress on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function and behavior: No reversal by environmental enrichment. *Hormones and Behavior*, 60(5), 589-598.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., et al. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317.
- Eyre, H., & Baune, B. T. (2012). Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(2), 251-266.
- Fahrion, S. L. (1991). Hypertension and biofeedback. *Primary Care*, 18(3), 663-682.
- Faivre, E., Hamilton, A., & Holscher, C. (2012). Effects of acute and chronic administration of GIP analogues on cognition, synaptic plasticity and neurogenesis in mice. *European Journal of Pharmacology*, 674(2-3), 294-306.
- Falconer, E. M., & Galea, L. A. (2003). Sex differences in cell proliferation, cell death and defensive behavior following acute predator odor stress in adult rats. *Brain Research*, 975(1-2), 22-36.
- Farber, N. B., Newcomer, J. W., & Olney, J. W. (1999). Glycine agonists: what can they teach us about schizophrenia? *Archives of General Psychiatry*, 56(1), 13-17.
- Farmer, J., Zhao, X., van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H., & Christie, B. R. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, 124(1), 71-79.
- Ferreira, A. F., Real, C. C., Rodrigues, A. C., Alves, A. S., & Britto, L. R. (2011). Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, BDNF-independent hippocampal plasticity. *Brain Research*, 1425, 111-122.
- Flaxman, P., Blackledge, J., & Bond, F. (2011). *Acceptance and commitment therapy: Distinctive features*. Hove: Routledge.
- Fujita, Y., Hiroshima, M., Sanbe, A., Yamauchi, J., Murase, S., & Tanoue, A. (2008). ETOH inhibits embryonic neural stem/precursor cell proliferation via PLD signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 370(1), 169-173.
- Gable, G. K. (1989). Managing work-related stress, burnout, impairment. *Pennsylvania Medicine*, 92(6), 46-8, 50.
- Gage, F. H. (2002). Neurogenesis in the adult brain. *Journal of Neuroscience*, 22(3), 612-613.
- Gage, F. H., Coates, P. W., Palmer, T. D., Kuhn, H. G., Fisher, L. J., Suhonen, J. O., et al. (1995). Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(25), 11879-11883.
- Gage, F. H., Kempermann, G., Palmer, T. D., Peterson, D. A., & Ray, J. (1998). Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *Journal of Neurobiology*, 36(2), 249-266.
- Ghosh, S., Laxmi, T. R., & Chattarji, S. (2013). Functional connectivity from the amygdala to the hippocampus grows stronger after stress. *The Journal of Neuroscience*, 33(17), 7234-7244.

- Giuffre, K. A., Udelsman, R., Listwak, S., & Chrousos, G. P. (1988). Effects of immune neutralization of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and beta-endorphin in the surgically stressed rat. *Endocrinology*, *122*(1), 306-310.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S., et al. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: Treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Archives of General Psychiatry*, *61*(1), 34-41.
- Goldwater, D. S., Pavlides, C., Hunter, R. G., Bloss, E. B., Hof, P. R., McEwen, B. S., et al. (2009). Structural and functional alterations to rat medial prefrontal cortex following chronic restraint stress and recovery. *Neuroscience*, *164*(2), 798-808.
- Gomez-Pinilla, F., Zhuang, Y., Feng, J., Ying, Z., & Fan, G. (2011). Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *European Journal of Neuroscience*, *33*(3), 383-390.
- Gorman, J. M. (2003). Treating generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(Supl. 2), 24-29.
- Gottschalk, L. A., & Rey, F. (1990). Emotional effects of physical or mental injury on Hispanic people living in the U.S.A. as adjudged from the content of their speech. *Journal of Clinical Psychology*, *46*(6), 915-922.
- Gould, E., Cameron, H. A., & McEwen, B. S. (1994). Blockade of NMDA receptors increases cell death and birth in the developing rat dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, *340*(4), 551-565.
- Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A., & Fuchs, E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *Journal of Neuroscience*, *17*(7), 2492-2498.
- Gould, E., & Tanapat, P. (1997). Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, *80*(2), 427-436.
- Gould, E., & Tanapat, P. (1999). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, *46*(11), 1472-1479.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flugge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(6), 3168-3171.
- Gould, E., Woolley, C. S., & McEwen, B. S. (1991). Adrenal steroids regulate postnatal development of the rat dentate gyrus: I. Effects of glucocorticoids on cell death. *Journal of Comparative Neurology*, *313*(3), 479-485.
- Goustard-Langelier, B., Koch, M., Lavialle, M., & Heberden, C. (2013). Rat neural stem cell proliferation and differentiation are durably altered by the in utero polyunsaturated fatty acid supply. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *24*(1), 380-387.
- Graeff, F. G. (2011). Defense-related emotions in humans. *Psychology & Neuroscience*, *4*(2), 183-189.
- Graeff, F. G., & Zangrossi, H. (2010). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. *Psychology & Neuroscience*, *3*(1), 3-8.
- Gray, J. D., Milner, T. A., & McEwen, B. S. (2013). Dynamic plasticity: The role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience*, *239*, 214-227.
- Green, E. E., Green, A. M., Walters, E. D., Sargent, J. D., & Meyer, R. G. (1975). Autogenic feedback training. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *25*(1-6), 88-98.
- Guastella, A. J., Dadds, M. R., Lovibond, P. F., Mitchell, P., & Richardson, R. (2007). A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(6), 466-471.
- Guastella, A. J., Richardson, R., Lovibond, P. F., Rapee, R. M., Gaston, J. E., Mitchell, P., et al. (2008). A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, *63*(6), 544-549.
- Guirado, R., Sanchez-Matarredona, D., Varea, E., Crespo, C., Blasco-Ibanez, J. M., & Nacher, J. (2012). Chronic fluoxetine treatment in middle-aged rats induces changes in the expression of plasticity-related molecules and in neurogenesis. *BMC Neuroscience*, *13*, 5.
- Gupta, N., & Beehr, T. A. (1979). Job stress and employee behaviors. *Organizational Behavior & Human Performance*, *23*(3), 373-387.
- Guzman-Marin, R., Suntsova, N., Stewart, D. R., Gong, H., Szymusiak, R., & McGinty, D. (2003). Sleep



- deprivation reduces proliferation of cells in the dentate gyrus of the hippocampus in rats. *Journal of Physiology*, 549(2), 563-571.
- Halvorsen, J. G. (1991). The family stress and support inventory (FSSI). *Family Practice Research Journal*, 11(3), 255-277.
- Haponen, A. P., Kaipainen, K., Vaatanen, A., Kinnunen, M. L., Myllymaki, T., Lappalainen, P., et al. (2009). A concept to empower self-management of psychophysiological wellbeing: Preliminary user study experiences. *Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine And Biology Society*, 312-315.
- Helmich, I., Latini, A., Sigwalt, A., Carta, M. G., Machado, S., Velasques, B., et al. (2010). Neurobiological alterations induced by exercise and their impact on depressive disorders [corrected]. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 6, 115-125.
- Henckens, M. J., Hermans, E. J., Pu, Z., Joels, M., & Fernandez, G. (2009). Stressed memories: How acute stress affects memory formation in humans. *Journal of Neuroscience*, 29(32), 10111-10119.
- Heszen-Niejodek, I., Gottschalk, L. A., & Januszek, M. (1999). Anxiety and hope during the course of three different medical illnesses: A longitudinal study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68(6), 304-312.
- Hirst, M. A., & Bradshaw, J. R. (1983). Evaluating the Malaise Inventory: A comparison of measures of stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 27(3), 193-199.
- Holscher, C. (1999). Synaptic plasticity and learning and memory: LTP and beyond. *Journal of Neuroscience Research*, 58(1), 62-75.
- Holzel, B. K., Carmody, J., Evans, K. C., Hoge, E. A., Dusek, J. A., Morgan, L., et al. (2010). Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(1), 11-17.
- Holzel, B. K., Carmody, J., Vangel, M., Congleton, C., Yerramsetti, S. M., Gard, T., et al. (2011). Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Research*, 191(1), 36-43.
- Holzel, B. K., Hoge, E. A., Greve, D. N., Gard, T., Creswell, J. D., Brown, K. W., et al. (2013). Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. *Neuroimage: Clinical*, 2, 448-458.
- Hotting, K., & Roder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37, 2243-2257.
- Hovens, J. E., van der Ploeg, H. M., Bramsen, I., Klaarenbeek, M. T., Schreuder, J. N., & Rivero, V. V. (1994). The development of the Self-Rating Inventory for Posttraumatic Stress Disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(3), 172-183.
- Hovens, J. E., van der Ploeg, H. M., Bramsen, I., & Reuling, I. E. (2000). Test-retest reliability of the self-rating inventory for posttraumatic stress disorder. *Psychological Reports*, 87(3 Pt 1), 735-737.
- Huang, X., Kong, H., Tang, M., Lu, M., Ding, J. H., & Hu, G. (2012). D-Serine regulates proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells from postnatal mouse forebrain. *CNS. Neuroscience & Therapeutics*, 18, 4-13.
- Huang, Y., Hu, Z., Liu, G., Zhou, W., & Zhang, Y. (2013). Cytokines induced by long-term potentiation (LTP) recording: a potential explanation for the lack of correspondence between learning/memory performance and LTP. *Neuroscience*, 231, 432-443.
- Hulshof, H. J., Novati, A., Luiten, P. G., den Boer, J. A., & Meerlo, P. (2012). Despite higher glucocorticoid levels and stress responses in female rats, both sexes exhibit similar stress-induced changes in hippocampal neurogenesis. *Behavioural Brain Research*, 234(2), 357-364.
- Inokuchi, K. (2011). Adult neurogenesis and modulation of neural circuit function. *Current Opinion In Neurobiology*, 21, 360-364.
- Ireton, H. R., LaFond, N., & Kunian, A. (1989). Personal stress inventory in the screening and evaluation of family practice patients. *The Family Practice Research Journal*, 8(2), 62-74.
- Itoh, T., Imano, M., Nishida, S., Tsubaki, M., Hashimoto, S., Ito, A., et al. (2011). Exercise increases neural stem cell proliferation surrounding the area of damage following rat traumatic brain injury. *Journal of Neural Transmission*, 118(2), 193-202.



- Ives-Deliperi, V. L., Solms, M., & Meintjes, E. M. (2011). The neural substrates of mindfulness: An fMRI investigation. *Social Neuroscience*, 6(3), 231-242.
- Ivy, A. S., Rodriguez, F. G., Garcia, C., Chen, M. J., & Russo-Neustadt, A. A. (2003). Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant. *Pharmacology, Biochemistry, & Behavior*, 75(1), 81-88.
- Jaholkowski, P., Kiryk, A., Jedynak, P., Ben Abdallah, N. M., Knapska, E., Kowalczyk, A., et al. (2009). New hippocampal neurons are not obligatory for memory formation; cyclin D2 knockout mice with no adult brain neurogenesis show learning. *Learning & Memory*, 16, 439-451.
- Jankovski, A., Garcia, C., Soriano, E., & Sotelo, C. (1998). Proliferation, migration and differentiation of neuronal progenitor cells in the adult mouse subventricular zone surgically separated from its olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*, 10(12), 3853-3868.
- Jansen, A. S., Nguyen, X. V., Karpitskiy, V., Mettenleiter, T. C., & Loewy, A. D. (1995). Central command neurons of the sympathetic nervous system: Basis of the fight-or-flight response. *Science*, 270(5236), 644-646.
- Jedema, H. P., & Moghaddam, B. (1994). Glutamatergic control of dopamine release during stress in the rat prefrontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 63(2), 785-788.
- Jha, A. P., Stanley, E. A., Kiyonaga, A., Wong, L., & Gelman, L. (2010). Examining the protective effects of mindfulness training on working memory capacity and affective experience. *Emotion*, 10(1), 54-64.
- Junek, A., Rusak, B., & Semba, K. (2010). Short-term sleep deprivation may alter the dynamics of hippocampal cell proliferation in adult rats. *Neuroscience*, 170(4), 1140-1152.
- Kaliman, P., Parrizas, M., Lalanza, J. F., Camins, A., Escorihuela, R. M., & Pallas, M. (2011). Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing Research Reviews*, 10(4), 475-486.
- Kang, C., Yang, C. Y., Kim, J. H., Moon, S. K., Lee, S., Park, S. A., et al. (2013). The effect of continuous epidural electrical stimulation on neuronal proliferation in cerebral ischemic rats. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 37(3), 301-310.
- Karten, Y. J., Olariu, A., & Cameron, H. A. (2005). Stress in early life inhibits neurogenesis in adulthood. *Trends in Neurosciences*, 28(4), 171-172.
- Katsimpardi, L., Gaitanou, M., Malnou, C. E., Lledo, P. M., Charneau, P., Matsas, R., et al. (2008). BM88/Cend1 expression levels are critical for proliferation and differentiation of subventricular zone-derived neural precursor cells. *Stem Cells*, 26(7), 1796-1807.
- Kauffman, S. L. (1969). Cell proliferation in embryonic mouse neural tube following urethane exposure. *Developmental Biology*, 20(2), 146-157.
- Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neurogenesis in the adult hippocampus. *Novartis Foundation Symposia*, 231, 220-235.
- Kempermann, G., Gast, D., & Gage, F. H. (2002). Neuroplasticity in old age: Sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Annals of Neurology*, 52(2), 135-143.
- Kempermann, G., Jessberger, S., Steiner, B., & Kronenberg, G. (2004). Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends in Neuroscience*, 27(6), 447-452.
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(19), 10409-10414.
- Kempermann, G., Wiskott, L., & Gage, F. H. (2004). Functional significance of adult neurogenesis. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 186-191.
- Kerr, C. E., Jones, S. R., Wan, Q., Pritchett, D. L., Wasserman, R. H., Wexler, A., et al. (2011). Effects of mindfulness meditation training on anticipatory alpha modulation in primary somatosensory cortex. *Brain Research Bulletin*, 85(3-4), 96-103.
- Kerr, C. E., Sacchet, M. D., Lazar, S. W., Moore, C. I., & Jones, S. R. (2013). Mindfulness starts with the body: Somatosensory attention and top-down modulation of cortical alpha rhythms in mindfulness meditation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(1), 7-10.

- Khansari, D. N., Murgo, A. J., & Faith, R. E. (1990). Effects of stress on the immune system. *Immunology Today*, 11(5), 170-175.
- Khorram, O., Bedran de Castro, J. C., & McCann, S. M. (1985). Stress-induced secretion of alpha-melanocyte-stimulating hormone and its physiological role in modulating the secretion of prolactin and luteinizing hormone in the female rat. *Endocrinology*, 117(6), 2483-2489.
- Kim, D. H., Kim, J. M., Park, S. J., Lee, S., Yoon, B. H., & Ryu, J. H. (2010). Early-activated microglia play a role in transient forebrain ischemia-induced neural precursor proliferation in the dentate gyrus of mice. *Neuroscience Letters*, 475(2), 74-79.
- Kim, D. H., Ko, I. G., Kim, B. K., Kim, T. W., Kim, S. E., Shin, M. S., Kim, C. J., et al. (2010). Treadmill exercise inhibits traumatic brain injury-induced hippocampal apoptosis. *Physiology & Behavior*, 101(5), 660-665.
- Kim, J. J., & Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3, 453-462.
- Kippin, T. E., Kapur, S., & van der Kooy, D. (2005). Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs. *Journal of Neuroscience*, 25(24), 5815-5823.
- Knochel, C., Oertel-Knochel, V., O'Dwyer, L., Prvulovic, D., Alves, G., Kollmann, B., et al. (2012). Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Progress in Neurobiology*, 96(1), 46-68.
- Komitova, M., Mattsson, B., Johansson, B. B., & Eriksson, P. S. (2005). Enriched environment increases neural stem/progenitor cell proliferation and neurogenesis in the subventricular zone of stroke-lesioned adult rats. *Stroke*, 36(6), 1278-1282.
- Kong, K. H., Kim, H. K., Song, K. S., Woo, Y. S., Choi, W. S., Park, H. R., et al. (2010). Capsaicin impairs proliferation of neural progenitor cells and hippocampal neurogenesis in young mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 73(21-22), 1490-1501.
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flugge, G., Korte, S. M., et al. (2011). Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291-1301.
- Kozasa, E. H., Sato, J. R., Lacerda, S. S., Barreiros, M. A., Radvany, J., Russell, T. A., et al. (2012). Meditation training increases brain efficiency in an attention task. *Neuroimage*, 59(1), 745-749.
- Kozorovitskiy, Y., & Gould, E. (2004). Dominance hierarchy influences adult neurogenesis in the dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*, 24(30), 6755-6759.
- Kudo, C., Kori, M., Matsuzaki, K., Yamai, K., Nakajima, A., Shibuya, A., et al. (2003). Diclofenac inhibits proliferation and differentiation of neural stem cells. *Biochemical Pharmacology*, 66(2), 289-295.
- Kuhn, H. G., Dickinson-Anson, H., & Gage, F. H. (1996). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: Age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *Journal of Neuroscience*, 16(6), 2027-2033.
- Kumar, A., Kaur, G., Kalonia, H., & Rinwa, P. (2013). Evaluation of sesamol and buspirone in stress induced anxiety in mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 45(1), 49-53.
- Kupfer, D. J., First, M. B., & Rieger, D. A. (2002). *A research agenda for DSM-V*. Washington: American Psychiatric Association.
- Kwon, D. H., Kim, B. S., Chang, H., Kim, Y. I., Jo, S. A., & Leem, Y. H. (2013). Exercise ameliorates cognition impairment due to restraint stress-induced oxidative insult and reduced BDNF level. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 434(2), 245-251.
- Ladea, M., & Bran, M. (2013). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in depressed women treated with open-label escitalopram. *Psychiatria Danubina*, 25, 128-132.
- Lamprecht, F., Kohnke, C., Lempa, W., Sack, M., Matzke, M., & Munte, T. F. (2004). Event-related potentials and EMDR treatment of post-traumatic stress disorder. *Neuroscience Research*, 49(2), 267-272.
- Lappalainen, P., Kaipainen, K., Lappalainen, R., Hoffren, H., Myllymaki, T., Kinnunen, M. L., et al. (2013). Feasibility of a personal health technology-based psychological intervention for men with stress and mood problems: Randomized controlled pilot trial. *JMIR Research Protocols*, 2(1), e1.

- Laue, L., Loriaux, D. L., & Chrousos, G. P. (1988). Glucocorticoid antagonists and the role of glucocorticoids at the resting and stress state. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 245, 225-235.
- Lazar, S. W., Kerr, C. E., Wasserman, R. H., Gray, J. R., Greve, D. N., Treadway, M. T., et al. (2005). Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*, 16(17), 1893-1897.
- Lazarus, R. S. (1979). *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Matínez Roca.
- Lenington, J. B., Yang, Z., & Conover, J. C. (2003). Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1, 99.
- Leon, L. A., Landeira-Fernandez, J., & Cardenas, F. P. (2009). Effects of chronic intracerebroventricular 3,4-methylenedioxy-N-methamphetamine (MDMA) or fluoxetine on the active avoidance test in rats with or without exposure to mild chronic stress. *Behavioural Brain Research*, 205(1), 259-264.
- Levinson, H. (1981). When executives burn out. *Harvard Business Review*, 59(3), 73-81.
- Ley, K. F., & Corson, J. A. (1973). Effects of ACTH, adrenalectomy and time of day on emotional activity of the rat. *Behavioral Biology*, 9(1), 111-115.
- Li, B., Wanka, L., Blanchard, J., Liu, F., Chohan, M. O., Iqbal, K., et al. (2010). Neurotrophic peptides incorporating adamantane improve learning and memory, promote neurogenesis and synaptic plasticity in mice. *FEBS Letters*, 584(15), 3359-3365.
- Li, J., Ding, Y. H., Rafols, J. A., Lai, Q., McAllister, J. P., & Ding, Y. (2005). Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. *Neuroscience Letters*, 386(3), 160-164.
- Li, Y., Mu, Y., & Gage, F. H. (2009). Development of neural circuits in the adult hippocampus. *Current Topics in Developmental Biology*, 87, 149-174.
- Liljequist, L., Kinder, B. N., & Schinka, J. A. (1998). An investigation of malingering posttraumatic stress disorder on the Personality Assessment Inventory. *Journal of Personality Assessment*, 71(3), 322-336.
- Lin, Y., Westenbroek, C., Bakker, P., Termeer, J., Liu, A., Li, X., et al. (2008). Effects of long-term stress and recovery on the prefrontal cortex and dentate gyrus in male and female rats. *Cerebral Cortex*, 18(12), 2762-2774.
- Linton, E. A., Tilders, F. J., Hodgkinson, S., Berkenbosch, F., Vermes, I., & Lowry, P. J. (1985). Stress-induced secretion of adrenocorticotropin in rats is inhibited by administration of antisera to ovine corticotropin-releasing factor and vasopressin. *Endocrinology*, 116(3), 966-970.
- Liston, C., Miller, M. M., Goldwater, D. S., Radley, J. J., Rocher, A. B., Hof, P. R., Morrison, J. H., et al. (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *Journal of Neuroscience*, 26(30), 7870-7874.
- Liu, J., & Mori, A. (2005). Oxidative damage hypothesis of stress-associated aging acceleration: Neuroprotective effects of natural and nutritional antioxidants. *Research Communications in Biological Psychology, Psychiatry and Neurosciences*, 30-31, 103-119.
- Lledo, P. M., Alonso, M., & Grubb, M. S. (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(3), 179-193.
- Lowy, M. T., Gault, L., & Yamamoto, B. K. (1993). Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 61(5), 1957-1960.
- Lucassen, P. J., Heine, V. M., Muller, M. B., van der Beek, E. M., Wiegant, V. M., de Kloet, E. R., et al. (2006). Stress, depression and hippocampal apoptosis. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 5(5), 531-546.
- Luo, J., Daniels, S. B., Lenington, J. B., Notti, R. Q., & Conover, J. C. (2006). The aging neurogenic subventricular zone. *Aging Cell*, 5(2), 139-152.
- Lupien, S. J., King, S., Meaney, M. J., & McEwen, B. S. (2001). Can poverty get under your skin? basal cortisol levels and cognitive function in children from low and high socioeconomic status. *Development & Psychopathology*, 13(3), 653-676.
- Lupien, S. J., Gaudreau, S., Tchiteya, B. M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N. P., et al. (1997). Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: Relationship to cortisol reactivity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(7), 2070-2075.

- Lupien, S. J., Nair, N. P., Briere, S., Maheu, F., Tu, M. T., Lemay, M., et al. (1999). Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: Implication for depression and dementia in later life. *Reviews in the Neurosciences*, 10, 117-139.
- Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., et al. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(34), 14324-14329.
- Lutz, J., Herwig, U., Opialla, S., Hittmeyer, A., Jancke, L., Rufer, M., et al. (2013, 5 de abril). Mindfulness and emotion regulation--an fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. Recuperado de <http://scan.oxfordjournals.org/content/early/2013/05/29/scan.nst043.full>
- Lyons, D. M., Buckmaster, P. S., Lee, A. G., Wu, C., Mitra, R., Duffey, L. M., et al. (2010). Stress coping stimulates hippocampal neurogenesis in adult monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14823-14827.
- Macrae, P. G., Spirduso, W. W., Walters, T. J., Farrar, R. P., & Wilcox, R. E. (1987). Endurance training effects on striatal D2 dopamine receptor binding and striatal dopamine metabolites in presenescent older rats. *Psychopharmacology*, 92(2), 236-240.
- Malberg, J. E., & Duman, R. S. (2003). Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: Reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1562-1571.
- Malter, C. M., Jing, D., Yang, R. R., Tottenham, N., Lee, F. S., & Casey, B. J. (2013). Early-life stress has persistent effects on amygdala function and development in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(45), 18274-18278.
- Manev, H., Uz, T., Smalheiser, N. R., & Manev, R. (2001). Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 411(1-2), 67-70.
- Marques-Aleixo, I., Oliveira, P. J., Moreira, P. I., Magalhaes, J., & Ascensao, A. (2012). Physical exercise as a possible strategy for brain protection: Evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. *Progress in Neurobiology*, 99(2), 149-162.
- Marques-Deak, A., & Sternberg, E. (2004). Psiconeuroimunologia - A relação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(3), 143-144.
- Marshall, R. D., & Cloitre, M. (2000). Maximizing treatment outcome in post-traumatic stress disorder by combining psychotherapy with pharmacotherapy. *Current Psychiatry Reports*, 2(4), 335-340.
- Massa, F., Koehl, M., Wiesner, T., Grosjean, N., Revest, J. M., Piazza, P. V., et al. (2011). Conditional reduction of adult neurogenesis impairs bidirectional hippocampal synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(16), 6644-6649.
- Matarredona, E. R., Murillo-Carretero, M., Moreno-Lopez, B., & Estrada, C. (2004). Nitric oxide synthesis inhibition increases proliferation of neural precursors isolated from the postnatal mouse subventricular zone. *Brain Research*, 995(2), 274-284.
- Matheny, K. B., Aycock, D. W., Curlette, W. L., & Junker, G. N. (1993). The coping resources inventory for stress: A measure of perceived resourcefulness. *Journal of Clinical Psychology*, 49(6), 815-830.
- Matynia, A., Kushner, S. A., & Silva, A. J. (2002). Genetic approaches to molecular and cellular cognition: A focus on LTP and learning and memory. *Annual Review of Genetics*, 36(1), 687-720.
- McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 105-122.
- McEwen, B. S. (2000). Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biological Psychiatry*, 48(8), 721-731.
- McEwen, B. S. (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. S. (2006a). Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 367-381.
- McEwen, B. S. (2006b). Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. *Metabolism*, 55(Supl. 2), S20-S23.
- McEwen, B. S. (2012a). Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of*



- the National Academy of Sciences*, 109(Supl. 2), 17180-17185.
- McEwen, B. S. (2012b). The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Developmental Neurobiology*, 72(6), 878-890.
- McEwen, B. S., Eiland, L., Hunter, R. G., & Miller, M. M. (2012). Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*, 62(1), 3-12.
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annual Review of Medicine*, 62, 431-445.
- McEwen, B. S., & Magarinos, A. M. (2001). Stress and hippocampal plasticity: Implications for the pathophysiology of affective disorders. *Human Psychopharmacology*, 16(S1), S7-S19.
- McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2013). The brain on stress: Vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*, 79(1), 16-29.
- McEwen, B. S., & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 205-216.
- McGinn, M. J., Colello, R. J., & Sun, D. (2012). Age-related proteomic changes in the subventricular zone and their association with neural stem/progenitor cell proliferation. *Journal of Neuroscience Research*, 90(6), 1159-1168.
- McGuire, J. F., Lewin, A. B., Geller, D. A., Brown, A., Ramsey, K., Mutch, J., et al. (2012). Advances in the treatment of pediatric obsessive-compulsive d-cycloserine with exposure and response prevention. *Neuropsychiatry*, 2(4).
- McIntosh, R. C., Seay, J. S., Antoni, M. H., & Schneiderman, N. (2013). Cognitive vulnerability for depression in HIV. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 908-915.
- Medearis, D. W. (1973). Some thoughts about ... organizations, stressful situations, flow of communication. *Utah Nurse*, 24(1), 32.
- Meichenbaum, D. (1977). *Cognitive-behavioral modification: An integrative approach*. New York: Plenum Press.
- Meichenbaum, D. (1985). *Stress inoculation training*. New York: Pergamon Press.
- Menon, S. B., & Jayan, C. (2010). Eye movement desensitization and reprocessing: A conceptual framework. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 32(2), 136-140.
- Mineur, Y. S., Belzung, C., & Crusio, W. E. (2007). Functional implications of decreases in neurogenesis following chronic mild stress in mice. *Neuroscience*, 150(2), 251-259.
- Mirescu, C., & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, 16(3), 233-238.
- Mitoma, M., Yoshimura, R., Sugita, A., Umene, W., Hori, H., Nakano, H., et al. (2008). Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(3), 679-685.
- Mitra, R., Jadhav, S., McEwen, B. S., Vyas, A., & Chattarji, S. (2005). Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(26), 9371-9376.
- Moghaddam, B. (2002). Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: Implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 51(10), 775-787.
- Moghaddam, B., & Jackson, M. (2004). Effect of stress on prefrontal cortex function. *Neurotoxicity Research*, 6(1), 73-78.
- Mongiati, L. A., & Schinder, A. F. (2011). Adult neurogenesis and the plasticity of the dentate gyrus network. *European Journal of Neuroscience*, 33(6), 1055-1061.
- Mu, J. S., Li, W. P., Yao, Z. B., & Zhou, X. F. (1999). Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Research*, 835(2), 259-265.
- Nam, S. M., Kim, J. W., Yoo, D. Y., Choi, J. H., Kim, W., Jung, H. Y., et al. (2013). Effects of treadmill exercise on neural stem cells, cell proliferation, and neuroblast differentiation in the subgranular zone of the dentate gyrus in cyclooxygenase-2 knockout mice. *Neurochemical Research*, 38(12), 2559-2569.



- Nardo, D., Hogberg, G., Looi, J. C., Larsson, S., Hallstrom, T., & Pagani, M. (2010). Gray matter density in limbic and paralimbic cortices is associated with trauma load and EMDR outcome in PTSD patients. *Journal of Psychiatric Research, 44*(7), 477-485.
- Newton, C. R., Sherrard, W., & Glavac, I. (1999). The Fertility Problem Inventory: measuring perceived infertility-related stress. *Fertility and Sterility, 72*(1), 54-62.
- Nijdam, M. J., Gersons, B. P., Reitsma, J. B., de, J. A., & Olff, M. (2012). Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitisation and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry, 200*(3), 224-231.
- O'Dell, S. J., Gross, N. B., Fricks, A. N., Casiano, B. D., Nguyen, T. B., & Marshall, J. F. (2007). Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neuroscience, 144*(3), 1141-1151.
- Oomen, C. A., Mayer, J. L., de Kloet, E. R., Joels, M., & Lucassen, P. J. (2007). Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalizes the reduction in neurogenesis after chronic stress. *European Journal of Neuroscience, 26*(12), 3395-3401.
- Oomen, C. A., Soeters, H., Audureau, N., Vermunt, L., van Hasselt, F. N., Manders, E. M., Jöels, M., et al. (2010). Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. *Journal of Neuroscience, 30*(19), 6635-6645.
- Pagani, M., Di, L. G., Verardo, A. R., Nicolais, G., Monaco, L., Lauretti, G., et al. (2012). Neurobiological correlates of EMDR monitoring - an EEG study. *PLOS ONE, 7*, e45753.
- Pavlidis, C., Nivon, L. G., & McEwen, B. S. (2002). Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus, 12*(2), 245-257.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., et al. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 104*(13), 5638-5643.
- Pham, K., McEwen, B. S., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2005). Fear learning transiently impairs hippocampal cell proliferation. *Neuroscience, 130*(1), 17-24.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology, 33*(1), 88-109.
- Pivonello, R., Faggiano, A., Filippella, M., Di, S. C., De Martino, M. C., Gaccione, M., et al. (2002). Hypothalamus-pituitary-adrenal axis in central diabetes insipidus: ACTH and cortisol responsiveness to CRH administration. *Journal of Endocrinological Investigation, 25*, 932-937.
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2012). The stressed synapse: The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience, 13*(1), 22-37.
- Por, S. B., Bennett, E. L., & Bondy, S. C. (1982). Environmental enrichment and neurotransmitter receptors. *Behavioral and Neural Biology, 34*(2), 132-140.
- Powell, T. J. (1975). The use of self-help groups as supportive reference communities. *American Journal of Orthopsychiatry, 45*(5), 756-764.
- Pratchett, L. C., Daly, K., Bierer, L. M., & Yehuda, R. (2011). New approaches to combining pharmacotherapy and psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy, 12*(15), 2339-2354.
- Quan, M., Zheng, C., Zhang, N., Han, D., Tian, Y., Zhang, T., et al. (2011). Impairments of behavior, information flow between thalamus and cortex, and prefrontal cortical synaptic plasticity in an animal model of depression. *Brain Research Bulletin, 85*(3-4), 109-116.
- Quesseveur, G., David, D. J., Gaillard, M. C., Pla, P., Wu, M. V., Nguyen, H. T., et al. (2013). BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Translational Psychiatry, 3*, e253.
- Radley, J. J., & Morrison, J. H. (2005). Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Research Review, 4*(2), 271-287.

- Radley, J. J., Rocher, A. B., Miller, M., Janssen, W. G., Liston, C., Hof, P. R., et al. (2006). Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 16(3), 313-320.
- Renner, M. J., & Rosenzweig, M. R. (1987). The golden-mantled ground squirrel (*Spermophilus lateralis*) as a model for the effects of environmental enrichment in solitary animals. *Developmental Psychobiology*, 20(1), 19-24.
- Rice, A. C., Bullock, M. R., & Shelton, K. L. (2004). Chronic ethanol consumption transiently reduces adult neural progenitor cell proliferation. *Brain Research*, 1011(1), 94-98.
- Richardson, J. S. (1984). Brain part monoamines in the neuroendocrine mechanisms activated by immobilization stress in the rat. *International Journal of Neuroscience*, 23(1), 57-67.
- Rogers, R. L., Meyer, J. S., & Mortel, K. F. (1990). After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *Journal of American Geriatrics Society*, 38(2), 123-128.
- Roman, V., van der Borght, K., Leemburg, S. A., Van der Zee, E. A., & Meerlo, P. (2005). Sleep restriction by forced activity reduces hippocampal cell proliferation. *Brain Research*, 1065(1-2), 53-59.
- Rosenkranz, M. A., Davidson, R. J., Maccoon, D. G., Sheridan, J. F., Kalin, N. H., & Lutz, A. (2013). A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunology*, 27(1), 174-184.
- Roth, T. L., Zoladz, P. R., Sweatt, J. D., & Diamond, D. M. (2011). Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(7), 919-926.
- Rothman, S. M., & Mattson, M. P. (2013). Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan. *Neuroscience*, 239, 228-240.
- Rutten, B. P., Schmitz, C., Gerlach, O. H., Oyen, H. M., de Mesquita, E. B., Steinbusch, H. W., et al. (2007). The aging brain: Accumulation of DNA damage or neuron loss? *Neurobiology of Aging*, 28(1), 91-98.
- Samara, Z., Elzinga, B. M., Slagter, H. A., & Nieuwenhuis, S. (2011). Do horizontal saccadic eye movements increase interhemispheric coherence? Investigation of a Hypothesized Neural Mechanism Underlying EMDR. *Frontiers of Psychiatry*, 2, 4.
- Sapolsky, R. M. (2004). *Why zebras don't get ulcers: A guide to stress, stress related diseases, and coping* (3.a ed.). New York: W. H. Freeman.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7(3), 284-301.
- Sarmiento-Bolaños, M. J., & Gómez-Acosta, G. A. (2013). Una propuesta de aplicación en rehabilitación neuropsicológica. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 31(1), 140-155.
- Sartori, C. R., Vieira, A. S., Ferrari, E. M., Langone, F., Tongiorgi, E., & Parada, C. A. (2011). The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience*, 180, 9-18.
- Saunders, T., Driskell, J. E., Johnston, J. H., & Salas, E. (1996). The effect of stress inoculation training on anxiety and performance. *Journal of Occupational Health Psychology*, 1(2), 170-186.
- Schaefer, M. (1974). Administration of environmental health programmes: A systems view. *Public Health Papers and Reports*, 59, 1-242.
- Schaffer, D. V., & Gage, F. H. (2004). Neurogenesis and neuroadaptation. *Neuromolecular Medicine*, 5(1), 1-9.
- Schoenfeld, T. J., & Gould, E. (2012). Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Experimental Neurology*, 233(1), 12-21.
- Schoenfeld, T. J., & Gould, E. (2013). Differential effects of stress and glucocorticoids on adult neurogenesis. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 15(3), 139-164.
- Segovia, G., Yague, A. G., Garcia-Verdugo, J. M., & Mora, F. (2006). Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats. *Brain Research Bulletin*, 70(1), 8-14.

- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 32.
- Selye, H. (1973). The evolution of the stress concept. *American Scientist*, 61(6), 692-699.
- Seo, T. B., Kim, B. K., Ko, I. G., Kim, D. H., Shin, M. S., Kim, C. J., et al. (2010). Effect of treadmill exercise on Purkinje cell loss and astrocytic reaction in the cerebellum after traumatic brain injury. *Neuroscience Letters*, 481(3), 178-182.
- Seri, B., Herrera, D. G., Gritti, A., Ferron, S., Collado, L., Vescovi, A., et al. (2006). Composition and organization of the SCZ: A large germinal layer containing neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cerebral Cortex*, 16 (Supl. 1), i103-i111.
- Shimmin, S. (1979). Problems of behaviour in organizations. *The Practitioner*, 223, 81-86.
- Sigwalt, A. R., Budde, H., Helmich, I., Glaser, V., Ghisoni, K., Lanza, S., et al. (2011). Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience*, 192, 661-674.
- Singleton, O., Holzel, B. K., Vangel, M., Brach, N., Carmody, J., & Lazar, S. W. (2014). Change in Brainstem Gray Matter Concentration Following a Mindfulness-Based Intervention is Correlated with Improvement in Psychological Well-Being. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 33.
- Smith, M. A., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R. M. (1995). Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 771, 234-239.
- Snyder, J. S., Choe, J. S., Clifford, M. A., Jeurling, S. I., Hurley, P., Brown, A., Kamhi, J. F., et al. (2009). Adult-born hippocampal neurons are more numerous, faster maturing, and more involved in behavior in rats than in mice. *Journal of Neuroscience*, 29(46), 14484-14495.
- Snyder, J. S., Ferrante, S. C., & Cameron, H. A. (2012). Late maturation of adult-born neurons in the temporal dentate gyrus. *PLOS ONE*, 7, e48757.
- Snyder, J. S., Kee, N., & Wojtowicz, J. M. (2001). Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *Journal of Neurophysiology*, 85(6), 2423-2431.
- Sohur, U. S., Emsley, J. G., Mitchell, B. D., & Macklis, J. D. (2006). Adult neurogenesis and cellular brain repair with neural progenitors, precursors and stem cells. *Philosophical Transactions of the Royal Society Of London. Serie B: Biological Sciences*, 361(1473), 1477-1497.
- Sonne, C., Carlsson, J., Elklit, A., Mortensen, E. L., & Ekstrom, M. (2013). Treatment of traumatized refugees with sertraline versus venlafaxine in combination with psychotherapy - study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, 14, 137.
- Srivastava, M., Talukdar, U., & Lahan, V. (2011). Meditation for the management of adjustment disorder anxiety and depression. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 17(4), 241-245.
- Steele, P. (1990). Surviving organizational change. *Nursing Management*, 21(12), 50.
- Stergiopoulos, E., Cimo, A., Cheng, C., Bonato, S., & Dewa, C. S. (2011). Interventions to improve work outcomes in work-related PTSD: A systematic review. *BMC Public Health*, 11, 838.
- Sterling, P., & Eyer, J. (1981). Biological basis of stress-related mortality. *Social Science & Medicine*, 15(4), 3-42.
- Stickgold, R. (2002). EMDR: A putative neurobiological mechanism of action. *Journal of Clinical Psychology*, 58(1), 61-75.
- Szafarczyk, A., Malaval, F., Laurent, A., Gibaud, R., & Assenmacher, I. (1987). Further evidence for a central stimulatory action of catecholamines on adrenocorticotropin release in the rat. *Endocrinology*, 121(3), 883-892.
- Thijs, R. D., Bloem, B. R., & van Dijk, J. G. (2009). Falls, faints, fits and funny turns. *Journal of Neurology*, 256(2), 155-167.
- Thomas, R. M., Hotsenpiller, G., & Peterson, D. A. (2007). Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *Journal of Neuroscience*, 27(11), 2734-2743.
- Toriumi, K., Mouri, A., Narusawa, S., Aoyama, Y., Ika-wa, N., Lu, L., et al. (2012). Prenatal NMDA receptor antagonism impaired proliferation of neuronal progenitor, leading to fewer glutamatergic neurons in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 37(6), 1387-1396.
- Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., et al. (2010). Prolonged

- institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental Science*, 13(1), 46-61.
- Tsakiris, S., Parthimos, T., Parthimos, N., Tsakiris, T., & Schulpis, K. H. (2006). The beneficial effect of L-cysteine supplementation on DNA oxidation induced by forced training. *Pharmacological Research*, 53(4), 386-390.
- Tung, A., Herrera, S., Fornal, C. A., & Jacobs, B. L. (2008). The effect of prolonged anesthesia with isoflurane, propofol, dexmedetomidine, or ketamine on neural cell proliferation in the adult rat. *Anesthesia & Analgesia*, 106(6), 1772-1777.
- Tung, A., Takase, L., Fornal, C., & Jacobs, B. (2005). Effects of sleep deprivation and recovery sleep upon cell proliferation in adult rat dentate gyrus. *Neuroscience*, 134(3), 721-723.
- Ueda, S., Sakakibara, S., & Yoshimoto, K. (2005). Effect of long-lasting serotonin depletion on environmental enrichment-induced neurogenesis in adult rat hippocampus and spatial learning. *Neuroscience*, 135(2), 395-402.
- Uys, J. D., & LaLumiere, R. T. (2008). Glutamate: The new frontier in pharmacotherapy for cocaine addiction. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 7(5), 482-491.
- van, Praag, H. (2008). Neurogenesis and exercise: Past and future directions. *Neuromolecular Medicine*, 10(2), 128-140.
- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 96(23), 13427-13431.
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience*, 2(3), 266-270.
- van Praag, H., Schinder, A. F., Christie, B. R., Toni, N., Palmer, T. D., & Gage, F. H. (2002). Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415(6875), 1030-1034.
- Vanhauzenhuysse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., et al. (2011). Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(3), 570-578.
- Venero, C., & Borrell, J. (1999). Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: A microdialysis study in freely moving rats. *European Journal of Neuroscience*, 11(7), 2465-2473.
- Veninga, R. (1979). Administrator burnout-causes and cures. *Hospital Progress*, 60(2), 45-52.
- Villani, D., Grassi, A., Cogneta, C., Toniolo, D., Cippreso, P., & Giuseppe, R. (2013). Self-help stress management training through mobile phones: An experience with oncology nurses. *Psychological Review*, 10, 315-322.
- von Dawans, B., Fischbacher, U., Kirschbaum, C., Fehr, E. & Heinrichs, M. (2012). The social dimension of stress reactivity: Acute stress increases prosocial behavior in humans. *Psychological Science*, 23(6), 651-660.
- Vyas, A., Bernal, S., & Chattarji, S. (2003). Effects of chronic stress on dendritic arborization in the central and extended amygdala. *Brain Research*, 965(1-2), 290-294.
- Vyas, A., Jadhav, S., & Chattarji, S. (2006). Prolonged behavioral stress enhances synaptic connectivity in the basolateral amygdala. *Neuroscience*, 143(2), 387-393.
- Warmuz-Stangierska, I., Baszko-Blaszyk, D., & Sowinski, J. (2010). Emotions and features of temperament in patients with Addison's disease. *Endokrynologia Polska*, 61(1), 90-92.
- Waters, W. F., Rubman, S., & Hurry, M. J. (1993). The prediction of somatic complaints using the Autonomic Nervous System Response Inventory (ANSRI) and the Daily Stress Inventory (DSI). *Journal of Psychosomatic Research*, 37(2), 117-126.
- Westenberg, H. G. (2009). Recent advances in understanding and treating social anxiety disorder. *CNS Spectrums*, 14(2, Supl. 3), 24-33.
- Westenbroek, C., den Boer, J. A., Veenhuis, M., & Ter Horst, G. J. (2004). Chronic stress and social housing differentially affect neurogenesis in male and female rats. *Brain Research Bulletin*, 64(4), 303-308.
- Wilhelm, S., Buhlmann, U., Tolin, D. F., Meunier, S. A., Pearlson, G. D., Reese, H. E., et al. (2008). Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine



- for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 165(3), 335-341.
- Will, B. E., Rosenzweig, M. R., Bennett, E. L., Hebert, M., & Morimoto, H. (1977). Relatively brief environmental enrichment aids recovery of learning capacity and alters brain measures after postweaning brain lesions in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 91(1), 33-50.
- Woidneck, M. R., Morrison, K. L., & Twohig, M. P. (en prensa). Acceptance and commitment therapy for the treatment of posttraumatic stress among adolescents. *Behavior Modification*.
- Wolfgang, A. P. (1988). The Health Professions Stress Inventory. *Psychological Reports*, 62(1), 220-222.
- World Health Organization. (1995). *Global strategy on occupational health for all: The way to health at work*. Beijing: WHO/OCH.
- Wu, C. W., Chang, Y. T., Yu, L., Chen, H. I., Jen, C. J., Wu, S. Y., et al. (2008). Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. *Journal of Applied Physiology*, 105(5), 1585-1594.
- Yadav, R. K., Magan, D., Mehta, N., Sharma, R., & Mahapatra, S. C. (2012). Efficacy of a short-term yoga-based lifestyle intervention in reducing stress and inflammation: preliminary results. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(7), 662-667.
- Yau, S. Y., Lau, B. W., Tong, J. B., Wong, R., Ching, Y. P., Qiu, G., et al. (2011). Hippocampal neurogenesis and dendritic plasticity support running-improved spatial learning and depression-like behaviour in stressed rats. *PLOS ONE*, 6, e24263.
- Yeh, C. M., Huang, C. C., & Hsu, K. S. (2012). Prenatal stress alters hippocampal synaptic plasticity in young rat offspring through preventing the proteolytic conversion of pro-brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to mature BDNF. *Journal of Physiology*, 590(4), 991-1010.
- Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunology*, 25(2), 181-213.
- Yuen, E. Y., Liu, W., Karatsoreos, I. N., Ren, Y., Feng, J., McEwen, B. S., et al. (2011). Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. *Molecular Psychiatry*, 16(2), 156-170.
- Zajac, M. S., Pang, T. Y., Wong, N., Weinrich, B., Leang, L. S., Craig, J. M., et al. (2010). Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. *Hippocampus*, 20(5), 621-636.
- Zaleznik, A., Kets de Vries, F. R., & Howard, J. (1977). Stress reactions in organizations: Syndromes, causes and consequences. *Behavioral Science*, 22(3), 151-162.
- Zheng, H., Liu, Y., Li, W., Yang, B., Chen, D., Wang, X., et al. (2006). Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behavioural Brain Research*, 168(1), 47-55.
- Zuena, A. R., Mairesse, J., Casolini, P., Cinque, C., Alema, G. S., Morley-Fletcher, S., et al. (2008). Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats. *PLOS ONE*, 3, e2170.
- Zusso, M., Debetto, P., Guidolin, D., Barbierato, M., Manev, H., & Giusti, P. (2008). Fluoxetine-induced proliferation and differentiation of neural progenitor cells isolated from rat postnatal cerebellum. *Biochemical Pharmacology*, 76(3), 391-403.



