



ARTÍCULO DE REVISIÓN

MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DEL ESTRÉS Y LAS CONDUCTAS DEPRESIVAS (Animal Models for Study Stress and Depressive Behaviors)

Alexies Dagnino Subiabre, Ph.D.

Laboratorio de Neurobiología y Conducta, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

RESUMEN

El estrés es un concepto relacionado con las respuestas biológicas producidas en todos los organismos vivos cuando se enfrentan a cambios ambientales, estas respuestas biológicas permiten su adaptación a ellos. El estrés crónico es un factor de riesgo importante en el desarrollo de varias enfermedades crónicas que tienen un alto impacto social y económico en los países, dentro de estas enfermedades se encuentra la depresión. A través del entendimiento de la neurobiología del estrés y del episodio depresivo es posible desarrollar mejores terapias preventivas y fármacos antidepresivos con menos efectos secundarios. Los modelos animales de estrés crónico han entregado información muy importante en este sentido, sin embargo, aún existe un porcentaje significativo de la población que no responde al tratamiento antidepresivo actual. Por esta razón, es importante destacar que mientras mas cercano sea el modelo animal a las alteraciones conductuales que se desarrollan los sujetos afectados con estrés psicosocial o un episodio depresivo, mejores resultados se obtendrán en un estudio farmacológico. Es en este punto donde esta revisión entrega una información importante en el uso de los modelos animales, ya que se analizará desde el deterioro de la memoria que se produce en el estrés crónico, hasta el modelamiento de conductas cognitivas complejas como la atención y la toma de decisiones en modelos de roedores.

Palabras claves: Modelos animales, estrés, depresión, conducta, cognición.

Publicado por la Sociedad de Farmacología de Chile

INTRODUCCIÓN

Hans Selye fue un científico Austro-Húngaro que creó el concepto de "Estrés" a principios del siglo XX y lo definió como una respuesta biológica no específica que generan todos los organismos frente a las demandas y presiones del medio ambiente (Selye, 1936). El estrés está orientado a reestablecer la homeostasis o equilibrio interno y adaptarse a los cambios ambientales o estresores (Aboitiz y Dagnino-Subiabre, 2007). Cuando el estresor es breve y controlable, el estrés tiene efectos positivos (eustrés) en el organismo (Tafet y Bernardini, 2003). El estrés negativo o distrés está asociado a estresores incontrolables, intensos y persistentes que llevan a una mala respuesta adaptativa.

Las respuestas biológicas que permiten la adaptación tienen un gran costo energético, cuando el costo energético de la adaptación (carga alostática) es muy alto,

el estrés tiene efectos negativos en la salud (Tafet y Bernardini, 2003; McEwen y Chattarji, 2004). El órgano más sensible al distrés es el cerebro, existen sólidas evidencias que demuestran que el distrés o estrés crónico deteriora áreas del cerebro que procesan la interpretación emocional de los estímulos que se perciben del medio ambiente (McEwen y Chattarji, 2004). Estas alteraciones están correlacionadas con un deterioro de la memoria (McEwen y Chattarji, 2004). La corteza prefrontal es otra área del cerebro sensible al estrés crónico, este disminuye la densidad de espinas dendríticas y atrofia las dendritas de las neuronas piramidales de las capas II/III de la corteza prefrontal medial de ratas (Cook y Wellman, 2004; Radley et al., 2004).

Correspondencia a: Dr. Alexies Dagnino, Laboratorio de Neurobiología y Conducta, Centro de Neurobiología y Plasticidad del Desarrollo, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. Av. Gran Bretaña 1111, Playa Ancha, Valparaíso, Chile. E-mail: alexies.dagnino@uv.cl Web: www.stress.cl



Esta alteración morfológica se correlaciona con una disminución del recuerdo en estudios de condicionamiento al miedo (Miracle et al., 2006). Contrariamente, el estrés crónico produce hipertrofia de las neuronas estrelladas de la amígdala lateral, un área del cerebro asociada al procesamiento de las emociones (Vyas et al., 2002, 2003). Estas alteraciones morfológicas han sido asociadas a un aumento de la ansiedad en animales de experimentación (Vyas et al., 2002, 2003).

A nivel clínico, el estrés es también llamado estrés psicosocial y es un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de varias enfermedades crónicas que tienen un fuerte impacto social y económico, especialmente en países en vías de desarrollo, como el nuestro, y en países desarrollados (Leka et al., 2003). El estrés psicosocial es un factor de riesgo para patologías psiquiátricas como los trastornos depresivos y ansiosos (Tafet y Bernardini, 2003; Tafet y Smolovich, 2004; van Praag, 2005), la diabetes tipo II (Lundberg, 2005), enfermedades cardiovasculares (Niedhammer et al., 1998; Lundberg, 2005; Netterstrom et al., 2006; Innes et al., 2007), algunos tipos de cáncer (Lundberg, 2005; Kemeny y Schedlowsky, 2007) y adicciones (Bossert et al., 2005).

El estilo de vida moderno ha aumentado los niveles de estrés psicosocial, por ejemplo, actualmente el estrés laboral es el principal factor de riesgo del episodio depresivo en países en vías de desarrollo y desarrollados (Dohrenwend et al., 1992; Cronkite et al., 1998; Maddock y Pariante, 2001). Estudios de neuroimágenes han demostrado que el estrés psicosocial en humanos produce atrofia del volumen hipocampal (Pruessner et al., 2005, 2008) y alteraciones funcionales de la corteza prefrontal (Liston, 2009). En patologías psiquiátricas relacionadas con el estrés psicosocial los pacientes presentan alteraciones morfológicas similares, por ejemplo, los pacientes depresivos que tienen un aumento del cortisol, la hormona del estrés, muestran atrofia hipocampal (Sheline et al., 1996; Manji et al., 2003; Colla et al., 2007), alteraciones funcionales de la corteza prefrontal (Johnstone et al., 2007), reducción del tamaño neuronal y/o disminución del número de células gliales en la corteza orbitofrontal y dorsolateral (Rajkowska et al., 1999; Manji et al., 2003) e hiperactivación del complejo amigdaloides (Zhong et al., 2011).

Existen evidencias que demuestran que los efectos del estrés crónico en el cerebro son más amplios que los encontrados en el sistema límbico y afectan a sistemas sensoriales específicos, como el sistema olfativo y auditivo. Modelos animales de estrés crónico que generan conductas depresivas muestran una reducción de la neurogénesis y alteraciones sinápticas en el bulbo olfatorio (Hitoshi et al., 2007; Yang et al., 2011). En este sentido, pacientes con depresión mayor presentan un deterioro en

la sensibilidad olfativa y reducción del volumen del bulbo olfativo, ambas alteraciones mejoran cuando el tratamiento antidepresivo es efectivo (Pause et al., 2001; Pollatos et al., 2007; Negoias et al., 2010). Estudios de "Tomografía de Emisión de Positrones", morfometría neuronal y de aprendizaje realizados en modelos animales de estrés crónico han demostrado que núcleos claves en el procesamiento auditivo se deterioran significativamente (Dagnino-Subiabre et al., 2005, 2009; Hu et al., 2010). En humanos, sujetos con estrés psicosocial muestran una disminución del procesamiento auditivo en el electroencefalograma y en estudios de neuroimágenes en pacientes con patologías relacionadas con el estrés, como la depresión mayor, muestran un deterioro en el procesamiento auditivo el cual mejora cuando los pacientes responden positivamente al tratamiento farmacológico y/o la psicoterapia (Michael et al., 2004; Tollkötter et al., 2006; Christ et al., 2008).

Debido al impacto social y económico que tienen las enfermedades crónicas relacionadas con el estrés, actualmente se hacen grandes esfuerzos por entender la neurobiología del estrés y desarrollar nuevas estrategias de prevención y de manejo del estrés crónico, así como nuevos tratamientos con menos efectos secundarios en enfermedades psiquiátricas relacionadas con el estrés.

Los modelos animales de estrés crónico han entregado un gran aporte al entendimiento de la neurobiología del estrés, en esta revisión se entregará información actualizada sobre el uso de estos modelos y su elección. Es necesario entender en profundidad varios aspectos conductuales en estos modelos para desarrollar buenos diseños experimentales en estudios farmacológicos o el uso de nutracéuticos. Es en este punto donde esta revisión pretende entregar una información útil para entender los aspectos conductuales más importantes que se observan en el estrés psicosocial, desde los efectos en la memoria hasta las alteraciones cognitivas complejas como la toma de decisiones y la atención, las cuales anteriormente solo se podían analizar a través de estudios en primates y neuroimágenes en humanos. Actualmente es posible estudiarlas en roedores y a un costo menor.

MODELOS ANIMALES DE ESTRÉS

Existen varios modelos de estrés crónico en los cuales se pueden modelar en animales de experimentación las alteraciones conductuales que se desarrollan en los sujetos con estrés psicosocial, como es el deterioro de la memoria, o en pacientes con un episodio depresivo, como es la anhedonia. En este contexto, va a depender de la pregunta de investigación la elección del modelo de estrés crónico que se usará en el diseño experimental.



MODELOS DE ESTRÉS PSICOSOCIAL

La aplicación de estos modelos está orientada al desarrollo de terapias farmacológicas o el uso de nutracéuticos para prevenir el estrés psicosocial en humanos. La característica principal de estos modelos son reproducir la atrofia del hipocampo y el deterioro de la memoria que se generan en el estrés psicosocial en humanos (Pruessner et al., 2005, 2008). A nivel morfológico en estos modelos se produce retracción dendrítica en el área CA3 del hipocampo y un deterioro de la plasticidad sináptica (Sousa et al., 2000). También en estos modelos se debe analizar primero si los fármacos a estudiar producen efectos secundarios, especialmente a en la actividad locomotora y la ganancia de peso en los animales. Si los fármacos producen alteraciones significativas en estos parámetros, será muy difícil aplicarlos en estudios en humanos.

Varios paradigmas de estrés crónico en animales reproducen las alteraciones conductuales que se observan en los sujetos con estrés psicosocial, por ejemplo:

- 1) Exposición durante 21 días a estresores relacionados con algunos depredadores, por ejemplo la exposición a olor a gato en el caso de las ratas, combinado con una dieta rica en grasas (Baran et al., 2005).
- 2) Seis días de actividades estresantes combinadas con restricción de alimento (Lambert et al., 1998).
- 3) Un mes de estrés crónico imprevisible (Sousa et al., 2000).
- 4) Paradigmas de estrés social crónico, incluido el de 14 días de estrés por derrota social (McKittrick et al., 2000).
- 5) Once sesiones de estrés por subordinación (Kole et al., 2004).

En roedores, el paradigma de estrés crónico más usado para reproducir la atrofia del hipocampo y el deterioro de la memoria es el de restricción de movimiento (Watanabe et al., 1992a,b; Magarinos and McEwen, 1995; Conrad et al., 1999; Stewart et al., 2005). Este paradigma consiste en reproducir lo que un sujeto vive diariamente en los medios de transporte de algunas de las grandes ciudades, como Santiago. Por ejemplo, un gran número de personas en Santiago se desplaza todos los días a través del metro o el transporte público. En las horas punta, dentro de los vagones o los buses las personas están sometidas por varias horas al día a una restricción de sus movimientos y al estresor psicosocial de no poder escaparse del tren o del bus durante el viaje. En el modelo de estrés por restricción de movimientos en ratas, el animal es introducido en un restrictor de acrílico o malla muy ventilada, durante 6

horas diarias y por 21 días (Glavin et al., 1994; Servatius et al., 2000). Este modelo de estrés crónico produce, además de la atrofia del hipocampo y el deterioro de la memoria, disminución de la ganancia de peso y no afecta la actividad locomotora de los animales (Dagnino-Subiabre, et. al. 2005, 2009). La memoria puede ser analizada a través de varias tareas conductuales como el Y-Maze, Radial Maze y Water Maze (Bowman et al., 2003; Conrad et al., 1996; Kleen et al., 2006; Luine et al., 1996; McLaughlin et al., 2005; Sandi et al., 2003; Srikumar et al., 2006). Este modelo de estrés crónico es ampliamente usado para realizar estudios de biología molecular y actividad sináptica en el hipocampo (Donahue et al., 2006; Ejchel-Cohen et al., 2006; Gao et al., 2006; McEwen, 1999; Stewart et al., 2005; Venero et al., 2002). Otros protocolos de estrés crónico por inmovilización durante dos horas diarias y por 10 días, producen atrofia hipocampal e hipertrofia neuronal en el complejo amígdaloide (Vyas et al., 2002). Estas alteraciones se correlacionan con un aumento significativo de la ansiedad lo que hace a este modelo de inmovilización una buena opción para estudiar las propiedades ansiolíticas y ansiogénicas de algunos fármacos.

También existen modelos de estrés psicosocial desarrollados pro-simios, como la musaraña arborícola (*Tupaia belangeri*), un pequeño mamífero que originario del sureste asiático. Este paradigma de estrés psicosocial usado en estos animales consiste en confrontar al macho subordinado con el macho dominante durante algunas horas (Magariños, 1996).

MODELOS DE ESTRÉS CRÓNICO PARA ESTUDIAR LAS CONDUCTAS DEPRESIVAS

El manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales o DSM-IV (The Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition), define al episodio depresivo en un paciente a través de la presencia de al menos uno de los dos síntomas centrales de esta patología psiquiátrica: la anhedonia, una conducta depresiva caracterizada por una disminución significativa de la capacidad de experimentar el placer, y el ánimo deprimido por al menos 2 semanas (Zomeren y Brouwer, 1994; Mesulam, 2000). En este contexto, no existen modelos animales de depresión ya que esta enfermedad está definida para los humanos. Sin embargo, en los animales de experimentación se puede modelar la conducta depresiva en varios paradigmas de estrés crónico, esto permite desarrollar estudios pre-clínicos de fármacos antidepresivos.

Es importante destacar que no siempre la conducta depresiva está asociada a un estado patológico y en algunos casos puede tener una función importante en el control del estrés crónico al prevenir la sobrestimación de



las capacidades y preferencias de un sujeto (Sloman, 2008). Cuando este tipo de conducta se prolonga en el tiempo genera respuestas maladaptativas, y dependiendo de las vulnerabilidades cognitivas y genéticas del sujeto, puede producir el ánimo depresivo que es el síntoma principal de los trastornos depresivos (Beck, 2008). Por esta razón, se busca que los modelos de estrés crónico generen conductas depresivas como la anhedonia durante un periodo de tiempo prolongado, como ocurre en el paciente que está experimentando un episodio depresivo. Paralelamente en estos modelos de conductas depresivas se producen otras alteraciones en el comportamiento, como disminución de la motivación, cambios en el ciclo circadiano y alteraciones en el sueño, aumento de la agresividad y la ansiedad, disminución de la capacidad sexual y aumento del comportamiento de sumisión y disminución de la interacción social (Cryan y Holmes, 2005; Insel, 2007; Krishnan y Nestler, 2011).

Katz y sus colaboradores fueron los primeros científicos en desarrollar un modelo de conductas depresivas en ratas, ellos usaron varios estresores que fueron cambiando durante 21 días (Katz, 1981). Este procedimiento fue modificado posteriormente por Willner y sus colaboradores, ellos aumentaron el periodo de tiempo de aplicación de los estresores y disminuyeron su intensidad (Katz, 1981). Willner pudo disminuir en los animales de experimentación significativamente la preferencia y el consumo de una solución de sacarosa, esto fue definido como un estresor que produce anhedonia en las ratas, este efecto se previno solo con la aplicación de antidepresivos y no con neurolépticos o ansiolíticos (Katz, 1982; Willner, 2005).

A partir de estos experimentos se desarrollaron muchas variantes en los modelos de estrés crónico para producir anhedonia (Moreau et al., 1995; Wood et al., 2008). Lamentablemente muchos de estos modelos han producido resultados contradictorios, ya que por un lado producen anhedonia y por otro lado afectan significativamente la actividad locomotora de los animales. Es importante usar modelos de estrés crónico que producen conductas depresivas pero que no afectan otros comportamientos que no son evocados en el paciente que sufre un episodio depresivo (Nestler et al., 2002). A nivel experimental, es importante destacar que en una camada de ratas no todos los animales son susceptibles a desarrollar conductas depresivas, varios de ellos experimentan resiliencia que es la capacidad de transformar el distress en eustress. En este sentido, ambos grupos de animales producirán efectos diferentes cuando son sometidos a un protocolo de estrés crónico para desarrollar conductas depresivas. Por ejemplo, en el grupo de animales susceptible a los estresores, disminuirá respecto a los controles la preferencia y/o consumo de sucrosa, aumentará la evitación social, disminuirá la

motivación por explorar lugares nuevos, disminuirá la memoria contextual y presentarán alteraciones en el grooming (Pothion et al., 2004; Bergstrom et al., 2007; Krishnan et al., 2007; Schmidt et al., 2008; Li et al., 2010). Todos estos parámetros no cambian en los animales que desarrollan resiliencia (Pothion et al., 2004; Bergstrom et al., 2007; Krishnan et al., 2007; Schmidt et al., 2008; Li et al., 2010).

A continuación se describe un paradigma de estrés crónico para estudiar conductas depresivas en rata:

MODELO DE ESTRÉS CRÓNICO LEVE

En este paradigma se usan ratas machos de la especie Wistar, el peso de los animales al inicio de la ingesta de la solución de sacarosa debe ser de 200 g y aproximadamente 350 g al inicio del protocolo de estrés. El ciclo circadiano a aplicar debe ser de 12 hrs de luz y 12 hrs de oscuridad (6 am – 6 pm) y el consumo de agua y alimento debe ser *ad libitum* previo al inicio del estrés.

Los animales se adaptan al consumo de una solución de sacarosa al 1.5 %, este proceso dura aproximadamente 5 semanas. Durante las tres primeras semanas se deben aplicar dos veces a la semana la prueba de la sacarosa, en las últimas dos semanas se debe aplicar solo una vez a la semana. Esta prueba consiste primero en privar de agua a los animales durante 14 hrs, luego son expuestos durante 1 hr a la solución de sacarosa. En base al nivel del consumo de la solución de sacarosa en las últimas tres pruebas, los animales deben dividirse en dos grupos experimentales y ubicados en piezas diferentes. Un grupo debe ser expuesto al protocolo de estrés leve durante tres semanas, el otro grupo de animales no debe ser sujeto a ningún tipo de estrés experimental (grupo control). Los estresores que se deben aplicar en el protocolo de estrés leve son los siguientes:

- 1) Iluminación intermitente (encendido y apagado durante dos horas)
- 2) Privación de agua
- 3) Inclinar 45° la caja
- 4) Luz estroboscópica (2 Hz)
- 5) Jaula mojada con 400 ml de agua
- 6) Privación de alimento y agua
- 7) Poner dos ratas en una jaula estándar

Todos estos estresores deben ser aplicados durante 10 a 14 hrs en un horario semanal fijo para disminuir significativamente el consumo de la solución de sacarosa,

respecto al grupo control, esta conducta se asocia a un estado de déficit hedónico o anhedonia (Jayatissa et al., 2006; Henningsen et al., 2009).

PRUEBA DE CONSUMO DE SACAROSA

Una vez que los animales fueron entrenados en el consumo de una solución de sacarosa de 1.5 %, este debe ser monitoreado a través del peso de la botella que contiene la solución de sacarosa, al inicio y al término de la prueba. El consumo de sacarosa se debe medir una vez por semana durante el periodo de estrés, independiente de esto, el consumo de agua se debe monitorear una vez por semana a través del peso de la botella de agua antes y después de un periodo de 24 hrs.

CONDUCTAS COGNITIVAS COMPLEJAS

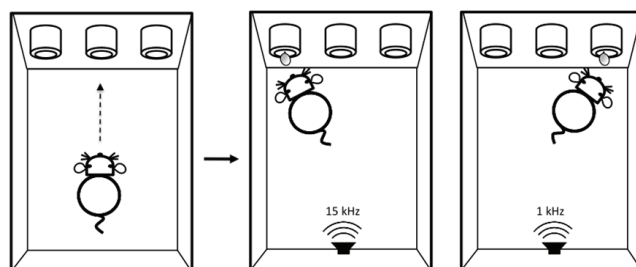
El término cognición, del latín “cognoscere” que significa saber, se refiere a las funciones mentales superiores como la capacidad de entender un lenguaje, la planificación, la atención y la capacidad de tomar decisiones. Estas funciones cerebrales superiores tienen como objetivo organizar y producir respuestas adaptativas a las demandas del medio ambiente (Mesulam, 2000). Durante el episodio depresivo los pacientes sufren el deterioro de algunas funciones cognitivas complejas, como la capacidad de poner atención y de tomar decisiones (DSM-IV). Estas alteraciones cognitivas afectan significativamente el rendimiento laboral, aunque el ánimo deprimido del paciente pueda haber mejorado. Por esta razón es muy importante analizar en estudios farmacológicos el efecto a nivel cognitivo de los antidepresivos, además de sus efectos en la conducta depresiva.

El estudio de la cognición en un comienzo fue desarrollado en humanos a través de pruebas psicológicas (Christensen, 2001; Hinkin, 2003). Las primeras aproximaciones para entender la neurobiología de las funciones cognitivas complejas fueron desarrolladas en primates no humanos, debido a la cercanía evolutiva de la neuroanatomía de sus cerebros y la capacidad de estos animales de reflejar algunos procesos mentales relacionados con la visión, a través del movimiento de los ojos, manos y otras conductas. Sin embargo, su mantención es muy costosa y el análisis de los resultados es complejo debido a que estos animales suelen ser usados en varios experimentos durante sus vidas. Con el desarrollo de las neuroimágenes se ha avanzado mucho en el entendimiento de la cognición humana, sin embargo la tecnología que se usa aún sigue siendo muy costosa.

Actualmente se ha demostrado que los roedores pueden desarrollar tareas cognitivas complejas en paradigmas en que se utilizan estímulos condicionantes más a fines a sus

especies, como son los sonidos y olores (Jaramillo y Zador, 2011). Uno de estos paradigmas es la “Tarea de Elección de dos Alternativas”, en el cual se puede estudiar la atención auditiva y la capacidad de toma de decisiones (Jaramillo y Zador, 2011). Este paradigma consiste en entrenar a los animales en una caja de condicionamiento operante, en la cual ellos aprenden a discriminar dos tipos de estímulos auditivos y asociarlos a una recompensa que aparecerá a la izquierda o derecha del animal.

Esquema 1



Estructura del paradigma de elección de dos alternativas. La rata inicia la prueba cuando decide introducir su hocico en el puerto central (esquema de la izquierda). Esto activa al computador a que presente al azar dos tipos de estímulos auditivos, un tono de alta frecuencia de 15 kHz, u otro de baja frecuencia de 1 kHz (esquema de la derecha). Las ratas se entrenan para responder al puerto izquierdo para los tonos de alta frecuencia y al puerto derecho para los tonos de baja frecuencia, los ensayos correctos fueron recompensados con una gota de agua.

En conclusión, para desarrollar buenos estudios farmacológicos sobre el stress psicosocial y el episodio depresivo, es necesario modelar en los animales de experimentación los cambios conductuales que ocurren en la patología. Por esta razón, en los modelos de estrés psicosocial y de conductas depresivas no solo se debe analizar la memoria y la anhedonia, además se debe estudiar los efectos en las conductas cognitivas complejas, ya que estas permiten la adaptación de los sujetos a sus ambientes laborales.

BIBLIOGRAFÍA:

- Aboitiz F, Dagnino-Subiabre A. 2007. The Neurobiology of Stress: An Evolutionary Approach. Research Signpost. Trivandrum-695 023, Kerala, India.
- Beck A. 2008. The Evolution of the Cognitive Model of Depression and Its Neurobiological Correlatos. Am J Psychiatry Review 165:969-977.
- Bergström A, Jayatissa MN, Thykjaer T, Wiborg O. 2007. Molecular pathways associated with stress resilience and drug resistance in the chronic mild stress rat model of depression: a gene expression study. J Mol Neurosci 2007, 33:201-215.
- Bossert JM, Ghitza UE, Lu L, Epstein DH, Shaham Y. 2005. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: an update and clinical implications. Eur J Pharmacol. 5;526(1-3):36-50.



- Bowman, RE, Beck, KD, Luine, VN. 2003. Chronic stress effects on memory: sex differences in performance and monoaminergic activity. *Horm. Behav.* 43, 48–59.
- Christ M, Michael N, Hihn H, Schüttke A, Konrad C, Baune BT, Jansen A, Pfeleiderer B. 2008. Auditory processing of sine tones before, during and after ECT in depressed patients by fMRI. *J Neural Transm.* 115(8):1199-211.
- Christensen AL: El diagnóstico neuropsicológico de Luria. 3 ed. Madrid : A. Machado Libros. 2001.
- Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M, Heuser I. 2007. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res.* 41(7):553-60.
- Conrad, CD, Galea, LA, Kuroda, Y, McEwen, BS. 1996. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav. Neurosci.* 110, 1321–1334.
- Conrad, CD, LeDoux, JE, Magarinos, AM, McEwen, BS. 1999. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav. Neurosci.* 113, 902–913.
- Cook SC, Wellman CL. 2004. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurobiol.* 60(2):236-48.
- Cronkite RC, Moos RH, Twohey J, Cohen C, Swindle R Jr. 1998. Life circumstances and personal resources as predictors of the ten-year course of depression. *Am J Community Psychol.* 26(2):255-80.
- Cryan J, Holmes A. 2005. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov.* 4:775-790.
- Dagnino-Subiabre A, Terreros G, Carmona-Fontaine C, Zepeda R, Orellana JA, Díaz-Véliz G, Mora S, Aboitiz F. 2005. Chronic stress impairs acoustic conditioning more than visual conditioning in rats: morphological and behavioural evidence. *Neuroscience.* 135(4):1067-74.
- Dagnino-Subiabre A, Muñoz-Llancao P, Terreros G, Wyneken U, Díaz-Véliz G, Porter B, Kilgard MP, Atzori M, Aboitiz F. 2009. Chronic stress induces dendritic atrophy in the rat medial geniculate nucleus: Effects on auditory conditioning. *Behav Brain Res.* 203:88-96.
- Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Schwartz S, Naveh G, Link BG, Skodol AE, Stueve A. 1992. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science.* 255(5047):946-52.
- Donahue, CP, Kosik, KS, Shors, TJ. 2006. Growth hormone is produced within the hippocampus where it responds to age, sex, and stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 6031–6036.
- Ejchel-Cohen, TF, Wood, GE, Wang, JF, Barlow, K, Nobrega, JN, B, SM, Trevor Young, L. 2006. Chronic restraint stress decreases the expression of glutathione S-transferase pi2 in the mouse hippocampus. *Brain Res.* 1090, 156–162.
- Gao, Y, Bezchlibnyk, YB, Sun, X, Wang, JF, McEwen, BS, Young, LT. 2006. Effects of restraint stress on the expression of proteins involved in synaptic vesicle exocytosis in the hippocampus. *Neuroscience* 141, 1139–1148.
- Glavin, GB, Pare, WP, Sandbak, T, Bakke, HK, Murison, R., 1994. Restraint stress in biomedical research: an update. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 18, 223–249.
- Henningsen K, Andreassen JT, Bouzinova EV, Jayatissa MN, Jensen MS, Redrobe JP, Wiborg O. 2009. Cognitive deficits in the rat chronic mild stress model for depression: Relation to anhedoniclike responses. *Behav Brain Res* 198:136–141.
- Hinkin CH, Thrasher D, Van Gorp WG. 2003. Forensic Neuropsychology, in Principles and Practice of Forensic Psychiatry, Arnold, Editor. Arnold: London. 612-620.
- Hitoshi S, Maruta N, Higashi M, Kumar A, Kato N, Ikenaka K. 2007. Antidepressant drugs reverse the loss of adult neural stem cells following chronic stress. *J Neurosci Res.* 85(16):3574-85.
- Hu H, Su L, Xu YQ, Zhang H, Wang LW. 2010. Behavioral and [F-18] fluorodeoxyglucose micro positron emission tomography imaging study in a rat chronic mild stress model of depression. *Neuroscience.* 11;169(1):171-81.
- Innes KE, Vincent HK, Taylor AG. 2007. Chronic stress and insulin resistance-related indices of cardiovascular disease risk. *Health Med.* 13(4):46-52.
- Insel TR. 2007. From animal models to model animals. *Biol Psychiatry* 2007;15:1337-1339.
- Jaramillo S, Zador AM. 2011. The auditory cortex mediates the perceptual effects of acoustic temporal expectation. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, USA. *Nature Neuroscience.* 14(2):246-51.
- Jayatissa MN, Bisgaard C, Tingstrom A, Papp M, Wiborg O. 2006. Hippocampal cytochrome c correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression. *Neuropsychopharmacology* 31:2395–2404.
- Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. 2007. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci.* 27(33):8877-84.
- Katz R. 1981. Animal models and human depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 5:231-246.
- Katz R. 1982. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol Biochem Behavior.* 16:965-968.
- Kemeny ME, Schedlowski M. 2007. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav Immun.* 21(8):1009-18.
- Kleen, JK, Sitomer, MT, Killeen, PR, Conrad, CD. 2006. Chronic stress impairs spatial memory and motivation for reward without disrupting motor ability and motivation to explore. *Behav. Neurosci.* 120, 842–851.
- Kole, MH, Costoli, T, Koolhaas, JM, Fuchs, E. 2004. Bidirectional shift in the cornu ammonis 3 pyramidal dendritic organization following brief stress. *Neuroscience* 125, 337–447.
- Krishnan V, Nestler EJ: Animal Models of Depression: Molecular Perspectives. *Curr Top Behav Neurosci* 2011.
- Krishnan V, Han MH, Graham D, Berton O, Renthal W, Russo S, Laplant Q, ET AL. 2007. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell.* 131:391-404.
- Lambert, KG, Buckelew, SK, Staffiso-Sandoz, G, Gaffga, S, Carpenter, W, Fisher, J, Kinsley, CH. 1998. Activity-stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal pyramidal neurons in male rats. *Physiol. Behav.* 65, 43–49.



- Leka S, GRIFFITHS A, COX T. 2003. Work organization and stress: systematic problem approaches for employer, managers and trade union representatives. World Health Organization Library Cataloguing-in-Publication Data. Protecting workers' series N° 3. ISBN 92 4 159047 5
- Li Y, Zheng X, Liang J, Peng Y. 2010. Coexistence of anhedonia and anxiety-independent increased novelty-seeking behavior in the chronic mild stress model of depression. *Behav Processes* 2010, 83:331-339.
- Liston C, McEwen BS, Casey BJ. 2009. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(3):912-7.
- Luine V, Martinez, C, Villegas, M, Magarinos, AM, McEwen, BS. 1996. Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiol. Behav.* 59, 27–32.
- Lunberg U. 2005. Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 30(10):1017-21.
- Maddock C, Pariante CM. 2001. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 10(3):153-62.
- Magariños AM, McEwen BS. 1995. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*. 69(1):83-8.
- Magarinos, AM, McEwen, BS, Flugge, G, Fuchs, E. 1996. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J. Neurosci*. 16, 3534–3540.
- Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, N AG, Zarate CA, Jr., Charney DS. 2003. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 53:707-742.
- McEwen, BS, 1999. Stress and hippocampal plasticity. *Annu. Rev. Neurosci*. 22, 105–122.
- McEwen BS, Chattarji S. 2004. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 14 Suppl 5:S497-502.
- McKittrick, CR, Magarinos, AM, Blanchard, DC, Blanchard, RJ, McEwen, BS, Sakai, RR. 2000. Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. *Synapse* 36, 85–94.
- McLaughlin, KJ, Baran, SE, Wright, RL, Conrad, CD. 2005. Chronic stress enhances spatial memory in ovariectomized female rats despite CA3 dendritic retraction: possible involvement of CA1 neurons. *Neuroscience* 135, 1045–1054.
- Mesulam MM. 2000. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford University Press, EEUU. 2 edition.
- Michael N, Ostermann J, Sörös P, Schwindt W, Pfeleiderer B. 2004. Altered habituation in the auditory cortex in a subgroup of depressed patients by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychobiology*. 49(1):5-9.
- Miracle AD, Brace MF, Huyck KD, Singler SA, Wellman CL. Chronic stress impairs recall of extinction of conditioned fear. *Neurobiol Learn Mem*. 2006 May;85(3):213-8. Epub 2005 Dec 6. PubMed PMID: 16337411.
- Moreau J, Scherschlicht R, Jenck F, Martin J. 1995. Chronic mild stress-induced anhedonia model of depression; sleep abnormalities and curative effects of electroshock treatment. *Behav Pharmacol* 1995, 6:682-687.
- Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. 2007. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. 102(1-3):101-8.
- Nestler E, Gould E, Manji H, Buncean M, Duman R, Greshenfeld H, Hen R, Kester S, Ledehendleer I, Meaney M, Robbins T, Winsky L, Zalcman S. 2002. Preclinical models: Status of basic research in depression. *Biol Psychiatry*. 52:503-528.
- Netterstrom B, Kristensen TS, Sjol A. 2006. Psychological job demands increase the risk of ischaemic heart disease: a 14-year cohort study of employed Danish men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 13(3):414-20.
- Niedhammer i, Goldberg M, Leclerc A, David S, Bugel I, Landre MF. 1998. Psychosocial work environment and cardiovascular risk factors in an occupational cohort in France. *J Epidemiol Community Health*. 52(2):93-100.
- Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 35(5):271-7.
- Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, Schreder T, Schandry R, Wiesmann M. 2007. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord*. 102(1-3):101-8.
- Pothion S, Bizot J, Trovero F, Belzung C. 2004. Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behav Brain Res*. 155:135-146.
- Pruessner JC, Dedovic K, Khalili-Mahani N, Engert V, Pruessner M, Buss C, Renwick R, Dagher A, Meaney MJ, Lupien S. 2007. Deactivation of the limbic system during acute psychosocial stress: evidence from positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*. 63(2):234-40.
- Pruessner JC, Baldwin MW, Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Lord C, Meaney M, Lupien S. 2005. Self-esteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. *Neuroimage*. 28(4):815-26.
- Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, Mccall T, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. 2004. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 125:1–6.
- Rajkowska, G, Miguel-Hidalgo, JJ, Wei, J, Dilley, G, Pittman, SD, Meltzer, HY. 1999. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry* 45, 1085 – 1098.
- Sandi, C., Davies, H.A., Cordero, M.I., Rodriguez, J.J., Popov, V.I., Stewart, M.G., 2003. Rapid reversal of stress induced loss of synapses in CA3 of rat hippocampus following water maze training. *Eur. J. Neurosci*. 17, 2447–2456.
- Schmidt MV, Sterlemann V, Müller MB. 2008. Chronic stress and individual vulnerability. *Ann N Y Acad Sci*, 1148:174-183.
- Selye, H. 1936. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* 138, 32-32.



- Servatius, RJ, Salameh, G, Coyle, KM, Pare, WP. 2000. Restraint stress. In: Fink, G. (Ed.), *Encyclopedia of Stress*, vol. 3. Academic Press, New York, pp. 376–377.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. 1996. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93(9):3908-13.
- Sloman L. 2008. A new comprehensive evolutionary model of depression and anxiety. *J Affect Disord*;106(3):219-28.
- Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM. 2000. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*. 97(2):253-66.
- Srikumar, BN, Raju, TR, Shankaranarayana Rao, BS. 2006. The involvement of cholinergic and noradrenergic systems in behavioral recovery following oxotremorine treatment to chronically stressed rats. *Neuroscience* 143, 679–688.
- Stewart, M.G., Davies, H.A., Sandi, C., Kraev, I.V., Rogachevsky, et al. 2005. Stress suppresses and learning induces plasticity in CA3 of rat hippocampus: a three-dimensional ultrastructural study of thorny excrescences and their postsynaptic densities. *Neuroscience*. 131, 43–54.
- Tafet GE., Bernardini R. 2003. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 27(6):893-903.
- Tafet GE, Smolovich J. 2004. Psychoneuroendocrinological studies on chronic stress and depression. *Ann N Y Acad Sci*. 1032:276-8.
- Töllkötter M, Pfliederer B, Soros P, Michael N. 2006. Effects of antidepressive therapy on auditory processing in severely depressed patients: A combined MRS and MEG study. *J Psychiatr Res*. 40:293-306.
- van Praag HM. 2005. Can stress cause depression?. *World J Biol Psychiatry*. 6 Suppl 2:5-22.
- Van Zomeren AH, Brouwer WH. 1994. *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York: Oxford University Press; 1994.
- Vyas A, Bernal S, Chattarji S. 2003. Effects of chronic stress on dendritic arborization in the central and extended amygdala. *Brain Res*. 965:290-4.
- Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. 2002. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci* 22: 6810– 6818.
- Watanabe, Y, Gould, E, Cameron, HA, Daniels, DC, McEwen, BS. 1992a. Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus* 2, 431–435.
- Watanabe, Y, Gould, E, Daniels, DC, Cameron, H, McEwen, BS. 1992b. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur. J. Pharmacol*. 222, 157–162.
- Willner P. 2005 Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiol* 2005, 52:90-120.
- Wood GE, Norris EH, Waters E, Stoldt JT, McEwen BS. 2008. Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat. *Behav Neurosci* 2008, 122:282-292.
- Yang, D, Li Q, Fang L, Cheng K, Zhang PZ. 2011. Reduced neurogenesis and pre-synaptic dysfunction in the olfactory bulb of a rat model of depression. *Neuroscience*, Volume 192, 29 September 2011, Pages 609-618.
- Zhong M, Wang X, Xiao J, Yi J, Zhu X, Liao J, Wang W, Yao S. 2011. Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biol Psychol*. 88(2-3):233-42