

5. DISCUSIÓN GENERAL

5. DISCUSIÓN GENERAL

Nuestro laboratorio ha demostrado previamente que una sola exposición a un estímulo estresante de elevada intensidad como la IMO es capaz de inducir efectos a largo plazo sobre la respuesta del eje HPA al mismo estímulo. Las principales características de estos efectos a largo plazo son las siguientes (171): (i) se manifiestan sobre todo en un incremento de la velocidad de recuperación de los niveles basales de ACTH y corticosterona, una vez cesada la segunda exposición a la misma situación estresante; (ii) son tanto mayores cuanto más intenso es el estímulo estresante; (iii) se van acentuando con el tiempo transcurrido entre la primera exposición y la segunda; (iv) son específicos para el estímulo con el cual tienen experiencia previa. Es evidente que las características de los efectos a largo plazo no cumplen las reglas de la habituación y por lo tanto, es posible que estemos frente a un nuevo tipo de aprendizaje ligado a estímulo aversivos.

Cuando los animales son repetidamente expuestos a un mismo estímulo estresante, también parece evidente que el efecto más rápido de esta exposición repetida es una aceleración de la velocidad de recuperación de los niveles de ACTH y corticosterona en la fase post-estrés y sólo más tardíamente se observa una reducción de la respuesta inicial a la situación estresante (85). Estos datos nos obligaron a plantear la cuestión de hasta qué punto los efectos de la exposición repetida a la IMO no podían ser consecuencia del tiempo transcurrido entre la primera y la última exposición, más que de la repetición de la situación estresante.

La segunda cuestión planteada fue qué factores podían intervenir en la inducción de los efectos a largo plazo de la IMO. En función de la implicación de los glucocorticoides en la propia regulación del eje HPA y en procesos de memoria y también de los antecedentes acerca de la importancia del miedo/ansiedad en la inducción de efectos a largo plazo sobre la conducta, nos planteamos como objetivos investigar la contribución de ambos factores.

5.1. Efectos de una sola exposición al estrés versus estrés repetido.

Decidimos estudiar inicialmente el nado forzado como situación estresante dado que nos permitía valorar no sólo cambios en el eje HPA sino también en otros parámetros conductuales y fisiológicos. Puesto que los efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA se acentuaban con el tiempo transcurrido entre dos exposiciones, decidimos incluir, además del grupo expuesto diariamente al nado, dos grupos expuestos una sola vez al nado antes de la exposición final, uno expuesto 1 día antes de la última exposición y otro expuesto (14) días antes. Las variables estudiadas fueron los niveles plasmáticos de ACTH, corticosterona y glucosa, el grado de hipotermia causado por el nado y la conducta de escape. Los efectos fueron similares respecto a la hipotermia y la conducta de escape: una sola experiencia previa, fuera 1 o 14 días antes, redujo el grado de hipotermia y la conducta de escape, siendo el efecto de la exposición crónica mayor que el de una sola exposición. Mientras que la respuesta de la ACTH no se modificó ni por la experiencia única ni por la repetida con el nado, la corticosterona fue ligeramente

sensible a la experiencia crónica, reflejándose en una mayor velocidad de recuperación de los niveles pre-estrés. La hiperglucemia causada por el nado no se vio influida por una sola exposición previa al nado pero desapareció tras la exposición repetida, de acuerdo con resultados previos utilizando otros modelos de estrés (17, 48, 169).

El hecho de que no hayamos observado una reducción de la respuesta de la ACTH al nado crónico es sorprendente, dado que se ha observado adaptación con otros muchos estímulos estresantes (13, 66, 134, 170, 193, 270, 272). Sin embargo, tampoco Young et al observaron adaptación de la ACTH al nado crónico. Puesto que el nado requiere de esfuerzo muscular y de la puesta en marcha de mecanismos de defensa frente a la hipotermia, es posible que la activación del eje HPA tenga un claro valor homeostático y que estas componentes físicas de la exposición al nado impidan una reducción de la respuesta del eje HPA. Puesto que sí se observó efecto sobre la velocidad de recuperación de la corticosterona, es posible que existan señales hacia la adrenal que sean sensibles a la experiencia previa con un estímulo estresante y modulen la liberación de corticosterona en respuesta a la ACTH circulante. Desde el punto de vista mecanicista, esta disociación puede explicarse por la existencia de factores humorales o neurales que regulan la sensibilidad de la corteza adrenal a la ACTH (109, 200, 291).

A diferencia de lo que ocurre con una sola exposición a la IMO, no observamos efectos a largo plazo de una sola exposición previa al nado sobre la respuesta del eje HPA al mismo estrés. Este hecho no es, a primera vista, sorprendente en vista de la ausencia de efecto de la exposición repetida. Sin embargo, conviene tener en cuenta que los mecanismos implicados en ambos fenómenos pueden ser diferentes. Considerando que los efectos a largo plazo del estrés sobre el eje HPA son más intensos cuanto más intenso es el estímulo estresante y también que la IMO constituye una situación estresante inusual en la naturaleza, es posible que el nado no induzca efectos a largo plazo bien porque no sea de intensidad suficiente o bien porque sea un estímulo natural para el animal.

Teniendo en cuenta que el nado no parecía inducir efectos a largo plazo de características similares a los de la IMO, decidimos continuar estudiando la IMO como modelo de estrés e investigamos de nuevo la contribución de una sola exposición a la IMO a la adaptación causada por la exposición repetida (9 días) y también el papel de los glucocorticoides utilizando animales adrenalectomizados y suplementados con corticosterona en el agua de bebida (ADX+B). Como era de esperar debido a la ausencia de la retroinhibición ejercida por los glucocorticoides liberados durante el estrés, la respuesta de la ACTH a la IMO fue mayor y mucho más prolongada en los animales ADX+B que en los SHAM. Por otro lado, mientras que una sola exposición a la IMO aceleró la velocidad de recuperación de los niveles pre-estrés de ACTH y corticosterona, de acuerdo con los datos previos de nuestro laboratorio (171), tal efecto no se observó en los animales ADX+B. Estos datos sugieren que la liberación de glucocorticoides durante la primera exposición al estrés podría ser importante en la inducción de los efectos a largo plazo de la IMO. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que la ausencia de liberación de glucocorticoides ocurre tanto durante la primera exposición a la IMO como durante la segunda, razón por la cual no podemos saber si la ausencia de efecto fue debida a una contribución de los glucocorticoides (u otros factores adrenales) a la inducción de los efectos a largo plazo o a la expresión de estos efectos durante la segunda exposición. En este último aspecto, cabe considerar tanto el posible papel de los glucocorticoides (u otros factores adrenales) en la evocación de la memoria de la situación estresante como su contribución a los mecanismos de

retroinhibición del eje HPA. Para descartar que la ausencia de efectos a largo plazo de la IMO fuera debida a un defecto generalizado para conservar información sobre sucesos anteriores, animales SHAM y ADX+B fueron expuestos una sola vez al nado y expuestos de nuevo 8 días más tarde: los animales ADX+B recordaron tan bien como los SHAM la experiencia previa con el nado.

En los animales expuestos crónicamente a la IMO sí se observó una reducción de la respuesta de la ACTH y la corticosterona a la IMO aguda, tanto en los animales Sham como en los ADX+B, pero en estos últimos, el efecto fue menos marcado. Estos datos sugieren que la liberación diaria de glucocorticoides en respuesta al estrés podría contribuir, aunque sólo parcialmente, al proceso de adaptación a un estímulo estresante repetido. Resultados similares se ha obtenido utilizando otro estímulo estresante como la endotoxina (34). En función de los resultados obtenidos en animales ADX+B expuestos una sola o repetidas veces a la IMO, podemos sugerir que la adaptación del eje HPA a la IMO repetida podría ser el resultado de dos procesos independientes: uno dependiente del tiempo transcurrido entre la primera y última exposición, en el cual algún factor de origen adrenal estaría críticamente involucrado; y otro dependiente de la repetición de la situación estresante, independiente de la adrenal. La comparación directa de los animales expuestos una sola vez a la IMO con aquellos expuestos repetidamente indican que en animales con la adrenal intacta, los efectos de la exposición diaria a la IMO son casi indistinguibles de los efectos de una sola exposición 8 días antes. Conviene no obstante tener en cuenta que esto no descarta que una exposición a la IMO repetida durante más días, puede, al final, demostrar una clara diferencia entre los animales expuestos una sola vez y aquellos expuestos repetidamente.

Los resultados obtenidos sugieren que la inducción de los efectos a largo plazo de una sola exposición a la IMO requiere glándulas adrenales intactas. Sin embargo, con la ADX eliminamos la capacidad de responder al estrés tanto en términos de glucocorticoides como de adrenalina y encefalinas, entre otras cosas. Este hecho puede ser importante puesto que en la literatura se ha descrito una interacción positiva entre catecolaminas y glucocorticoides en la memoria de sucesos emocionales (181, 236). Decidimos por tanto profundizar en el papel de los glucocorticoides en los efectos a largo plazo de la IMO.

5.2. Efectos a largo plazo de una sola exposición al estrés: Papel de los glucocorticoides.

En el primer experimento de esta serie decidimos confirmar la ausencia de efectos a largo plazo de la IMO en animales ADX+B y también incluir la ingesta como una variable fisiológica adicional para investigar los efectos a largo plazo de la IMO. Una vez confirmado que efectivamente la ausencia de glucocorticoides impedía la aparición de los efectos a largo plazo de la IMO sobre la respuesta de la ACTH al mismo estímulo, decidimos investigar más específicamente el papel de los glucocorticoides en la inducción de los efectos a largo plazo de la IMO utilizando dos aproximaciones experimentales complementarias: la inhibición de la síntesis de glucocorticoides mediante la administración de metirapona, un inhibidor de la 11- β hidroxilasa, y el bloqueo de los GR mediante la administración sistémica de RU38486. Los tratamientos

se llevaron a cabo exclusivamente ante de la primera exposición a la IMO y continuamos midiendo la ingesta en ambos experimentos.

La administración de metirapona redujo los efectos de la exposición previa a la IMO sobre el eje HPA, que de nuevo se manifestaron en una aceleración de la recuperación de los niveles pre-estrés tras la segunda exposición. El efecto del RU38486 fue menor, aunque en la misma dirección. Estos resultados indican que los glucocorticoides podrían estar implicados en la inducción de los efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA. Sin embargo, es evidente que los efectos de la metirapona son superiores a los del RU38486 y que la implicación de los glucocorticoides es sólo parcial. El mayor efecto de la metirapona respecto al RU38486 podría explicarse por la dificultad de bloquear eficazmente los GR con el fármaco en situaciones de estrés en las que hay una gran liberación de glucocorticoides, como es el caso de la IMO, pero también por la posibilidad de que los efectos de los glucocorticoides no sean totalmente mediados por receptores clásicos como los GR sino también por mecanismos no-genómicos (77, 162).

Como todos los resultados obtenidos apuntaban a una implicación de los glucocorticoides en la inducción de los efectos a largo plazo, decidimos investigar si la liberación de glucocorticoides a la sangre en ausencia de estrés era capaz de inducir efectos a largo plazo y de potenciar el efecto de una situación de estrés que por sí misma fuera incapaz de inducir tales efectos. Para ello estudiamos los efectos de la administración de una preparación de ACTH de larga duración, que asegura niveles altos pero fisiológicos de corticosterona durante varias horas, a animales no expuestos a la IMO o expuestos a 1 min (situación que presumiblemente no debía tener efectos por sí misma) o 20 min de IMO. Los resultados indicaron que la administración de ACTH, ni inducía efectos a largo plazo similares al estrés, ni era incapaz de modificar los efectos del estrés. Sorprendentemente, 1 min de IMO fue suficiente para ejercer efectos a largo plazo en la línea esperada, aunque la magnitud fue inferior a los ejercidos por la exposición a 20 min de IMO. Estos datos indican que una exposición tan breve a la IMO como es 1 min es ya capaz de inducir efectos a largo plazo sobre el eje HPA, pero la potenciación de la liberación de glucocorticoides durante la primera exposición no causó efecto adicional alguno. Parece por lo tanto evidente que ni en condiciones en las cuales se induce un efecto moderado los glucocorticoides son capaces de potenciar los efectos a largo plazo del estrés *per se*. Teniendo en cuenta los resultados de los experimentos anteriores, podemos concluir que se necesita un nivel mínimo de glucocorticoides para la plena inducción de los efectos a largo plazo de la IMO, pero que, una vez alcanzados estos niveles mínimos, otros factores juegan probablemente un papel más importante.

El análisis de los resultados de la ingesta en toda esta serie de experimentos nos indica dos hechos de gran relevancia. El primero es que una experiencia previa con la IMO indujo una protección parcial frente a los efectos anoréxicos de una segunda exposición a la IMO y que el efecto protector fue de igual magnitud con 1 que con 20 min de experiencia previa, demostrando la gran sensibilidad de esta variable a la experiencia previa. El segundo es que la manipulación de los niveles de glucocorticoides, incluyendo en este caso el modelo de las ADX+B, fue incapaz de modificar ni los efectos anoréxicos de la primera IMO ni los efectos protectores de la IMO previa. Por lo tanto, si los glucocorticoides parecen estar, al menos parcialmente, implicados en los efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA, no juegan ningún papel en los efectos a largo plazo sobre la ingesta. Estos datos, aparte de poner de manifiesto que el substrato neurobiológico del control de la anorexia inducida por el

estrés es claramente diferente del control del eje HPA, indican que los mecanismos más relevantes para explicar los efectos a largo plazo de la IMO involucran otros sistemas distintos de los glucocorticoides. Decidimos por ello investigar la posible contribución del miedo y la ansiedad generados por la primera exposición al estrés en la inducción de los efectos a largo plazo.

5.3. Papel del miedo/ansiedad en la inducción de los efectos a largo plazo.

La exposición a diversas situaciones de estrés parece incrementar la ansiedad de los animales frente a situaciones representadas por ambientes nuevos como el campo abierto y el laberinto en cruz (176, 238, 310). Al menos algunos de los efectos conductuales de la exposición al estrés parecen revertirse con la administración de ansiolíticos antes de la primera exposición o inducirse por la administración de un fármaco ansiogénico (284). Puesto que nuestros resultados previos sugieren que la inducción de los efectos a largo plazo del estrés no involucra a los glucocorticoides (ingesta) o sólo parcialmente (eje HPA), parece probable que aspectos relacionados con el miedo/ansiedad creado durante la primera exposición puedan ser más importantes que los glucocorticoides en la inducción de los efectos a largo plazo. Por todo ello, se diseñaron dos experimentos encaminados a investigar el papel del miedo/ansiedad manipulando estos niveles durante la primera exposición al estrés con fármacos ansiogénicos (FG7142) o ansiolíticos (diazepam) relacionados con el receptor GABA-A.

En un primer experimento asumimos que la exposición a una situación estresante de intensidad moderada como el nado, podría inducir efectos a largo plazo si se incrementaba la ansiedad generada durante la exposición al nado por la administración previa de FG7142. Los resultados confirmaron que la exposición al nado era incapaz de inducir efectos a largo plazo y demostraron que el incremento de los niveles de ansiedad durante la primera exposición no tuvo efecto alguno. Por lo tanto, parece que la inducción de los efectos a largo plazo estaría determinada por factores independientes de la ansiedad. Para descartar que la ausencia de efectos a largo plazo del nado fuera una característica particular de este estímulo y la implicación del miedo/ansiedad en los efectos a largo plazo, decidimos reducir el nivel de ansiedad experimentado durante la primera exposición a la IMO administrando un ansiolítico como el diazepam. De nuevo se observaron efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA, pero el tratamiento con diazepam no modificó dichos efectos. Por lo tanto, de nuevo los datos sugieren que los niveles de miedo/ansiedad generados durante la primera exposición a la IMO no parecen jugar un papel relevante en la inducción de los efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA. Tampoco observamos efecto alguno sobre la ingesta. Puesto que posteriormente hemos observado en nuestro laboratorio que dosis más altas de diazepam tampoco tienen efecto (datos no publicados), no parece probable que la dosis sea la explicación para la ausencia de efectos del ansiolítico.

Los resultados obtenidos, además de confirmar la reproducibilidad de los efectos a largo plazo de la IMO y de la ausencia de efecto del nado, permiten descartar la hipótesis de que los efectos a largo plazo del estrés estén relacionados con los niveles de miedo/ansiedad experimentados durante la exposición a la situación. Puesto que no hemos investigado las consecuencias conductuales de la exposición a la IMO, no podemos descartar que los ansiolíticos pudieran ser importantes para bloquear las consecuencias conductuales de la IMO, como lo han sido, por ejemplo, con el choque

eléctrico (284). Lo que sí podemos concluir es que la memoria acerca de la situación estresante previa, reflejada en la mayor velocidad de recuperación del eje HPA y el menor grado de anorexia no es sensible a la manipulación de los niveles de ansiedad. Está aún por demostrar qué factores neuroquímicos son responsables de la inducción de estos efectos a largo plazo.

5.4. Efectos a largo plazo del estrés: su relación con el PTSD.

La investigación de las consecuencias a largo plazo de la exposición a situaciones estresantes de elevada intensidad es de una gran relevancia potencial respecto al PTSD en humanos. Los pacientes con PTSD se caracterizan por altos niveles de ansiedad y una respuesta SMA exacerbada (260). Respecto al eje HPA, los datos son más complejos. Mientras que la mayoría, aunque no todos, los estudios sugieren que el PTSD se caracteriza por niveles bajos de cortisol (301, 305, 306) y una mayor supresión de los niveles de cortisol con DEX (263, 303, 307), junto a una reducción de los GR en linfocitos (303). Estos datos sugieren una mayor sensibilidad a la retroinhibición por los glucocorticoides en el PTSD. Puesto que la administración de metirapona causa un mayor incremento de ACTH y 11-deoxicortisol (el metabolito precursor del cortisol que se acumula cuando se inhibe la 11 β -hidroxilación) en enfermos con PTSD que en sujetos control, la mayor sensibilidad a la retroinhibición parece asociada a una más intensa señal estimuladora del eje HPA hacia la hipófisis, hipótesis que viene apoyada por la presencia de niveles más elevados de CRF en el líquido cefalorraquídeo de enfermos de PTSD (20, 26). Datos recientes sugieren que el PTSD se caracterizaría por una menor capacidad de respuesta de la adrenal a la ACTH (121), lo que podría explicar la consistencia de los datos de la literatura en relación al cortisol.

Aunque la respuesta del eje HPA al estrés en enfermos de PTSD no ha sido apenas estudiada, es de destacar que se ha observado una mayor respuesta de la ACTH y el cortisol a un estrés emocional en pacientes con PTSD (abuso infantil) sólo en aquellos casos en los que además muestran síntomas depresivos (98). Por otro lado, se ha observado en mujeres víctimas de una violación que los niveles de cortisol al cabo de varias horas de sufrir la situación traumática eran menores en aquellas personas que habían tenido ya una experiencia traumática previa y al mismo tiempo, estas personas tenían mayor probabilidad de desarrollar PTSD (224). Estos datos sugieren que una experiencia traumática previa acelera la recuperación de los niveles de cortisol una vez finalizada la situación traumática, lo que coincide con nuestros resultados en ratas, y también que una baja respuesta adrenocortical al estrés pueda ser un marcador biológico de susceptibilidad al PTSD. De hecho, esta posibilidad parece apoyada por el hecho de que los hijos de personas que sufrieron de PTSD tienen niveles más bajos de cortisol que los hijos de personas que no lo padecieron (302). En base a estos resultados, cabe la posibilidad de que muchos de los cambios en el eje HPA y en otras variables biológicas estudiados en enfermos de PTSD sean previos al desarrollo del PTSD y no consecuencia del mismo. Los estudios en modelos animales de PTSD pueden por tanto aportar información fundamental en este sentido.

Nuestros datos sugieren que, al menos potencialmente, la IMO podría ser, por su intensidad, un modelo adecuado de PTSD. En este contexto, la ausencia de efectos de la administración de diazepam es coherente con la incapacidad del tratamiento con benzodiacepinas después de la situación traumática para impedir el desarrollo de la

patología en humanos (86). Sin embargo, queda por caracterizar muchos aspectos endocrinos y conductuales que puedan apoyar esta posibilidad. Por otro lado, aunque nuestros resultados fueron muy consistente en la población de animales estudiados, el PTSD no aparece en todos los individuos expuestos a situaciones traumáticas y los modelos animales de PTSD deben de alguna manera incorporar el tema de la susceptibilidad individual y sus bases neurobiológicas.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES PRINCIPALES

1- Del estudio de la exposición única o repetida al nado podemos concluir que no se observan efectos a largo plazo de una sola exposición al nado sobre el eje HPA o la glucosa, aunque sí sobre la conducta y la hipotermia. La exposición repetida al nado causó una reducción generalizada de las respuestas conductuales y fisiológicas, pero no de la ACTH, lo que sugiere que la ACTH no es sensible a la exposición repetida al nado.

2- Una sola exposición a la IMO fue capaz de inducir efectos a largo plazo en la respuesta del eje HPA al mismo estímulo, efectos que se tradujeron en una aceleración de la capacidad de recuperación de los niveles basales de ACTH y corticosterona una vez finalizada la segunda exposición a la IMO. Estos resultados coinciden plenamente con los encontrados previamente en nuestro laboratorio.

3- Mientras que una sola exposición a la IMO aceleró la recuperación del eje HPA en respuesta al mismo estímulo aplicado 8 días más tarde en animales intactos, el efecto no se observó en animales adrenalectomizados y suplementados con corticosterona, lo que sugiere que los glucocorticoides están implicados en la inducción o en la expresión de los efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA.

4- La exposición repetida a la IMO indujo una adaptación de la respuesta de la ACTH, especialmente evidente en la fase post-IMO, tanto en animales intactos como en los adrenalectomizados y suplementados con corticosterona, aunque el efecto fue mayor en los primeros. Esto sugiere que la adaptación del eje HPA al estrés repetido es parcialmente independiente de los glucocorticoides.

5- La inhibición de la síntesis de glucocorticoides durante la primera exposición a la IMO usando metirapona redujo parcialmente los efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA, sugiriendo una contribución parcial de los glucocorticoides a la inducción de los efectos a largo plazo.

6- El bloqueo de los receptores de glucocorticoides con RU38486 también redujo los efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA, pero de una manera más modesta que la metirapona, lo que sugiere que los glucocorticoides podrían estar contribuyendo a la inducción de los efectos a largo plazo a través de un mecanismo de acción no-genómico.

7- Una exposición previa a la IMO es capaz de reducir los efectos anoréxicos de una segunda exposición a la misma situación estresante. Sin embargo, la manipulación de los niveles de glucocorticoides fue incapaz de modificar la anorexia inducida por la primera exposición a la IMO o el efecto protector tras la segunda exposición. Por lo

tanto, no existe ninguna implicación de los glucocorticoides en los efectos a largo plazo sobre la ingesta.

8- Los efectos a largo plazo de la IMO sobre el eje HPA pueden observarse con tan sólo 1 min de experiencia previa, aunque el efecto fue menor que el observado con 20 min. El efecto protector sobre la ingesta fue, sin embargo, similar en ambos casos, lo que sugiere que la anorexia inducida por el estrés es más sensible a la experiencia previa con el estrés que el eje HPA.

9- La potenciación de los niveles de ansiedad durante la exposición al nado mediante la administración previa del ansiogénico FG7142 no dio lugar a la aparición de efectos a largo plazo del nado. Por otro lado, la reducción de los niveles de ansiedad durante la exposición a la IMO mediante la administración de diazepam tampoco alteró los efectos a largo plazo de la IMO. Estos datos claramente sugieren que la ansiedad generada durante la exposición al estrés no es el factor determinante de la inducción de los efectos a largo plazo.

10- La protección inducida por una exposición previa a la IMO sobre la respuesta fisiológica al mismo estímulo, que probablemente implica algún proceso de aprendizaje, parece ser muy resistente al bloqueo. Si, finalmente, logramos demostrar que la exposición a la IMO puede constituir un modelo animal de PTSD, la resistencia al bloqueo es una característica de gran importancia conceptual, considerando que no existe aún un tratamiento farmacológico adecuado de esta patología.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbot, B. B., Schoen, L. S., and Badía, P. 1984. Predictable and unpredictable shock. Behavioural measures of aversion and physiological measures of stress. *Psychol. Bull.* **96**: 45-71.
2. Adamec, R. E. 1993a. Lasting effects of FG-7142 on anxiety, aggression and limbic physiology in the cat. *J. Psychopharmacol.* **7**: 232-248.
3. Adamec, R. E., and Shallow, T. 1993b. Lasting effects on rodent anxiety of a single exposure to a cat. *Physiol. Behav.* **54**: 101-109.
4. Aguilera, G., Harwood, J., Wilson, J., Morell, J., Brown, J., and Catt, K. 1983. Mechanisms of action of corticotropin-releasing factor and other regulators of corticotropin release in rat pituitary cells. *J. Biol. Chem.* **258**: 8039-8045.
5. Andrés, R., Martí, O., and Armario, A. 1999. Direct evidence of acute stress-induced facilitation of ACTH response to subsequent stress in rats. *Am. J. Physiol.* **277**: R863-R868.
6. Antelman, S. M., Caggiula, A. R., Knopf, S., Kocan, D. J., and Edwards, D. J. 1992. Amphetamine or haloperidol 2 weeks earlier antagonized the plasma corticosterone response to amphetamine; evidence for the stressful/foreign nature drugs. *Psychopharmacology* **107**: 331-336.
7. Antelman, S. M., Knopf, S., Kocan, D., Edwards, D. J., Ritchie, J. C., and Nemeroff, C. B. 1988. One stressful event blocks multiple actions of diazepam for up to at least a month. *Brain Res.* **445**: 380-385.
8. Antoni, F. A. 1986. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocrine Rev.* **7**: 351-378.
9. Armario, A. 2000. Neurobiología del estrés: una perspectiva desde el eje hipotálamo-pituitario-adrenal. In *Estrés: Consecuencias psicológicas, fisiológicas y clínicas*. Sandi and J. M. Caldés, Eds., pp 47-82. Sannz and Torres, Madrid.
10. Armario, A., Castellanos, J. M., and Balasch, J. 1984a. Adaptation of anterior pituitary hormones to chronic noise stress in male rats. *Behav. Neural. Biol.* **41**: 71-76.
11. Armario, A., Castellanos, J. M., and Balasch, J. 1984b. Effect of chronic noise on corticotropin function and on emotional reactivity in adult rats. *Neuroendocrin. Lett.* **6**: 121-127.
12. Armario, A., Gavaldà, A., and Martí, J. 1988a. Forced swimming test in rats: effect of desipramine administration and the period of exposure to the test on struggling behavior, swimming, immobility and defecation rate. *Eur. J. Pharmacol.* **158**: 207-212.

13. Armario, A., Hidalgo, J., and Giralt, M. 1988b. Evidence that the pituitary-adrenal axis does not cross-adapt to stressors: comparison to other physiological variables. *Neuroendocrinology* **47**: 263-267.
14. Armario, A., and Jolín, T. 1989. Influence of intensity and duration of exposure to various stressors on serum TSH and GH levels in adult male rats. *Life Sci.* **44**: 215-221.
15. Armario, A., López- Calderon, A., Jolin, T., and Balasch, J. 1986a. Response of anterior pituitary hormones to chronic stress. The specificity of adaptation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **10**: 245-250.
16. Armario, A., López-Calderón, A., Jolín, T., and Castellanos, J. M. 1986b. Sensitivity of anterior pituitary hormones to graded levels of psychological stress. *Life Sci.* **39**: 471-475.
17. Armario, A., Martí, J., and Gil, M. 1990. The serum glucose response to acute stress is sensitive to the intensity of the stressor and to habituation. *Psychoneuroendocrinology* **15**: 341-347.
18. Armario, A., Martí, O., Molina, T., De Pablo, J., and Valdés, M. 1995. Acute stress markers in humans: reponse of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology* **21**: 17-24.
19. Armario, A., Restrepo, C., Castellanos, J. M., and Balasch, J. 1985. Dissociation between adrenocorticotropin and corticosterone responses to restraint after previous chronic exposure to stress. *Life Sci.* **36**: 2085-2092.
20. Baker, D., West, S., Nicholson, W., Ekhtor, N., Kasckow, J., Hill, K., Bruce, A., Orth, D., and Geraciotic, T. 1999. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiat.* **156**: 585-588.
21. Barsh, G., Ollmann, M., Wilson, B., Miller, K., and Gunn, T. 1999. Molecular pharmacology of Agouti in vitro and in vivo. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **885**: 143-152.
22. Blanchard, D. C., Sakai, R. S., McEwen, B., Weiss, S. M., and Blanchard, R. J. 1993. Subordination stress: behavioral, brain, and neuroendocrine correlates. *Behav. Brain Res.* **58**: 113-121.
23. Bodnoff, S. R., Suranyi-Cadotte, E., Quirion, R., and Meaney, M. 1989. Role of the central benzodiazepine receptor system in behavioral habituation to novelty. *Behav. Neurosci.* **103**: 209-212.
24. Bonaz, B., and Rivest, S. 1998. Effect of chronic stress of CRF neuronal activity and expression of its type receptor in the rat brain. *Am. J. Physiol.* **275**: R1348-R1449.

25. Brann, D. W., Hendry, L. B., and Mahesh, V. B. 1995. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **52**: 113-133.
26. Bremner, J. D., Licinio, J., Darnell, A., Krystal, J. H., Owens, M. J., Soutwick, S. M., Nemeroff, C. B., and Charney, D. S. 1997. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry.* **154**: 624-629.
27. Bruhn, T. O., Plotsky, P. M., and Vale, W. W. 1984. Effect of paraventricular lesions on corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity in the stalk-median eminence: studies on the adrenocorticotropin response to ether stress and exogenous CRF. *Endocrinology* **114**: 57-62.
28. Buwalda, B., de Boer, S. F., Schmidt, E. D., Felszeghy, K., Nyakas, C., Sgoifo, A., Van der Vegt, B. J., Tilders, F. J. H., Bohus, B., and Koolhaas, J. M. 1999. Long-lasting deficient dexamethasone suppression of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activation following peripheral CRF challenge in socially defeated rat. *J. Neuroendocrinol.* **11**: 513-520.
29. Cahill, L., Weinberger, N. M., Roosendaal, B., and McGaugh, J. L. 1999. Is the amygdala a locus of "conditioned fear"? some questions and caveats. *Neuron.* **23**: 227-228.
30. Caldeira, J. C., and Franci, C. R. 2000. Prolactin and cortisosterone secretion in response to acute stress after paraventricular nucleus lesion by ibotenic acid. *Brain Res.Bull.* **52**: 483-489.
31. Calvo, N., Martineja, I. D., Molina, V. A., and Volosin, M. 1998. Metyrapone pretreatment prevents the behavioral and neurochemical sequelae induced by stress. *Brain Res.* **800**: 227-235.
32. Ceccatelli, S., Erikson, M., and Hökfelt, T. 1989. Distribution and coexistence of corticotropin-releasing factor- neurotensin-, enkephalin-, cholecystokinin-, and vasoactive intestinal polypeptide/peptide histidine isoleucine-like peptides in the paraventricular part of the paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology* **49**: 309-323.
33. Ceccatelli, S., and Orazzo, C. 1993. Effect of different types of stressors on peptide messenger ribonucleic acids in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Acta Endocrinol.* **128**: 485-492.
34. Chautard, T., Spinedi, E., Voirol, M. J., Pralong, F. P., and Gaillard, R. C. 1999. Role of glucocorticoids in the response of the hypothalamo-corticotrope, immune and adipose system to repeated endotoxin administration. *Neuroendocrinology* **69**: 360-369.
35. Chen, X., and Herbert, J. 1995. Regional changes in c-fos expression in the basal forebrain and brainstem during adaptation to repeated stress: correlations with cardiovascular, hypothermic and endocrine responses. *Neuroscience* **64**: 675-685.

36. Childs, G. V. 1992. Structure-function correlates in the corticotropes of the anterior pituitary. *Front. Neuroendocrinol.* **13**: 271-317.
37. Chretien, M., and Seidah, N. 1981. Chemistry and biosynthesis of pro-opiomelanocortin: ACTH, MSH's endorphins and their related peptides. *Molec. Cell. Biochem.* **34**: 101-127.
38. Chrousos, G. P., and Gold, P. W. 1992. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* **267**: 1244-1252.
39. Conrad, C. D., Lupien, S. J., and McEwen, B. S. 1999. Support for a bimodal role for Type II adrenal steroid receptors in spatial memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **72**: 39-46.
40. Conrad, C. D., Lupien, S. J., Thanasoulis, L. C., and McEwen, B. S. 1997. The effects of type I and type II corticosteroid receptor agonists on exploratory behavior and spatial memory in the Y-maze. *Brain Res.* **759**: 76-83.
41. Coover, G. D., Ursin, H., and Levine, S. 1973. Plasma-corticosterone levels during active avoidance learning in rat. *J. Comp. Physiol. Psychol* **82**: 170-174.
42. Croiset, G., Nijssen, M., and Kamphuis, P. 2000. Role of corticotropin-releasing factor, vasopressin and the autonomic nervous system in learning and memory. *Eur J. Pharmacol.* **405**: 225-234.
43. Cullinan, W. E., Herman, J. P., Helmreich, D. L., and Watson Jr., S. J. 1995. A neuroanatomy of stress. In M. J. Friedman, D. S. Charney, and A. Y. Deutch, Eds., *Neurobiological and clinical consequences of stress. From normal adaptation to post-traumatic stress disorder*. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, pp3-26.
44. Dallman, M. F., and Jones, M. T. 1973. Corticosteroid feedback control of ACTH secretion: secretion on subsequent stress responses in the rat. *Endocrinology* **92**: 1367-1375.
45. Davis, M. 1986. Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behav. Neurosci.* **100**: 814-824.
46. Davis, M. 1992. The role of the la amygdala in conditioned fear. In J. P. Aggleton, Ed., *The Amygdala. Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction.*, Wiley-Liss, New York, pp225.
47. De Blas, A. L., Park, D., and Friedrich, P. 1987. Endogenous benzodiazepine-like molecules in the human, rat and bovine brains studied with a monoclonal antibody to benzodiazepines. *Brain Res.* **413**: 275-284.
48. De Boer, S. F., Koopmans, S. J., Slangen, J. L., and Van der Gugten, J. 1990. Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. *Physiol. Behav.* **4**: 1117-1124.

49. De Boer, S. F., Slangen, J. L., and Gugten, V. d. 1991a. Effects of buspirone and chlordiazepoxide on plasma catecholamine and corticosterone levels in stressed and nonstressed rats. *Pharm. Biochem. Behav.* **38**: 299-308.
50. De Boer, S. F., and Van der Gugten, J. 1987. Daily variations in plasma noradrenaline, adrenaline and corticosterones concentrations in rats. *Physiol. Behav.* **40**: 323-328.
51. De Boer, S. F., Van der Gugten, J., and Slangen, J. L. 1989. Plasma catecholamine and corticosterone responses to predictable and unpredictable noise stress in rats. *Physiol. Behav.* **45**: 789-795.
52. De Boer, S. F., Van der Gugten, J., and Slangen, J. L. 1991b. Effects of chlordiazepoxide, flumazenil and DMCM on plasma catecholamine and corticosterone concentrations in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **38**: 13-19.
53. De Goeij, D. C. E., Berkenbosch, F., and Tilders, F. J. H. 1993. Is vasopressin preferentially released from corticotropin-releasing factor and vasopressin containing nerve terminals in the median eminence of adrenalectomized rats? *J. Neuroendocrinol.* **5**: 107-113.
54. De Goeij, D. C. E., Binnekade, R., and Tilders, F. J. H. 1992a. Chronic stress enhances vasopressin but not corticotropin-releasing factor secretion during hypoglycemia. *Am. J. Physiol.* **263**: E394-E399.
55. De Goeij, D. C. E., Dijkstra, H., and Tilders, J. H. 1992b. Chronic psychosocial stress enhances vasopressin, but not corticotropin-releasing factor, in the external zone of the median eminence of male rats: relationship to subordinate status. *Endocrinology* **131**: 847-853.
56. De Goeij, D. C. E., Jezova, D., and Tilders, F. J. H. 1992c. Repeated stress enhances vasopressin synthesis in corticotropin releasing factor neurons in the paraventricular nucleus. *Brain Res.* **577**: 165-168.
57. De Goeij, D. C. E., Kvetnansky, R., Whitmall, M. H., Jezova, D., F., B., and Tilders, F. J. H. 1991. Repeated stress-induced activation of corticotropin-releasing factor neurons enhances vasopressin stores and colocalization with corticotropin-releasing factor in the median eminence of rats. *Neuroendocrinology* **53**: 150-159.
58. De Kloet, E. R., De Kock, S., Schild, V., and Veldhuis, D. 1988. Antigluccorticoid RU 38486 attenuates retention of a behaviour and disinhibits the hypothalamic-pituitary adrenal axis at different brain sites. *Neuroendocrinology* **47**: 109-115.
59. De Kloet, E. R., Oitzl, M. S., and Joels, M. 1993. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell. Mol. Neurobiol.* **13**: 433-455.
60. De Kloet, E. R., Ratka, A., Reul, J. M., Sutanto, W., and Van Ekel, J. A. 1987. Corticosteroid receptor types in brain: regulation and putative function. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **512**: 351-361.

61. De Robertis, E., Pena, C., Paladini, A. C., and Malina, J. H. 1988. New developments on the search for the endogenous ligand (s) of central benzodiazepine receptors. *Neurochem. Int.* **13**: 1-11.
62. De Souza, E. B., and Van Loon, G. R. 1982. Stress-induced inhibition of the plasma corticosterone response to subsequent stress in rats: a nonadrenocorticotropin-mediated mechanism. *Endocrinology* **110**: 23-32.
63. De Wied, D. 1999. Behavioral pharmacology of neuropeptides related to melanocortins and the neurohypophyseal hormones. *Eur. J. Pharmacol.* **375**: 1-11.
64. Deak, T., Nguyen, K. T., Cotter, C. S., Fleshner, M., Watkins, L. R., Maier, S. F., and Spencer, R. L. 1999. Long-term changes in mineralocorticoid and glucocorticoid receptor occupancy following exposure to an acute stressor. *Brain Res.* **847**: 211-220.
65. Dess, N. K., Linwick, D., Patterson, J., Overmier, J. B., and Levine, S. 1983. Immediate and proactive effects of controllability and predictability on plasma cortisol responses to shocks in dogs. *Behav. Neurosci.* **97**: 1005-1016.
66. Dobráková, M., Kvetnansky, R., Oprsalová, Z., and Jezová, D. 1993. Specificity of the effect of repeated handling on sympathetic-adrenomedullary and pituitary-adrenocortical activity in rats. *Psychoneuroendocrinology* **18**: 163-174.
67. Dubuc, P. U., and Peterson, C. M. 1990. Ineffectiveness of parenteral fluoxetine or RU-486 to alter long-term food intake, body weight or body composition of genetically obese mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **255**: 976-979.
68. Dunn, A. J., and Berridge, C. W. 1990. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res. Rev.* **15**: 71-100.
69. Edwards, A. V., and Jones, C. T. 1987a. The effect of splanchnic nerve stimulation on adrenocortical activity in conscious calves. *J. Physiol.* **382**: 385-396.
70. Edwards, A. V., and Jones, C. T. 1987b. The effect of splanchnic nerve section on the sensitivity of the adrenal cortex to adrenocorticotrophin in the calf. *J. Physiol.* **390**: 23-31.
71. Edwards, A. V., Jones, C. T., and Bloom, S. R. 1986. Reduced adrenal cortical sensitivity to ACTH in lambs with cut splanchnic nerves. *J. Neuroendocrinol.* **110**: 81-85.
72. Eisenberg, R. M., and Johnson, C. 1989. Effects of B-carboline-ethyl ester on plasma corticosterone—a parallel with antagonist-precipitated diazepam withdrawal. *Life Sci.* **44**: 1457-1466.
73. Elgersma, Y., and Silva, A. 1999. Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Curr. Opin. Neurol.* **9**: 209-213.

74. Elias, L. L., and Clark, A. J. 2000. The expression of the ACTH receptor. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **33**: 1245-1248.
75. Endroczi, E. 1972. Role of glucocorticoids in controlling pituitary-adrenal function. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* **29**: 49-59.
76. Ericsson, A., Kovács, K. J., and Sawchenko, P. E. 1994. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *J. Neurosci.* **1994**: 897-913.
77. Falkenstein, E., Tillman, H. C., Christ, M., Feuring, M., and Wehling, M. 2000. Multiple actions of steroid hormones- a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol. Rev.* **52**: 513-556.
78. Feldman, S., Conforti, N., Itzik, A., and Weidenfeld, J. 1995a. The role of limbic structures in the modulation of ACTH responses following adrenalectomy. *Ann. NY Acad. Sci.* **771**: 73-81.
79. Feldman, S., and Weidenfeld, J. 1995b. Neural mechanisms involved in the corticosteroid feedback effects on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog. Neurobiol.* **45**: 129-141.
80. Foa, E. B., and Meadows, E. A. 1997. Psychosocial treatments for posttraumatic stress disorder: A critical review. *Annu. Rev. Psychol.* **48**: 449-480.
81. Fortier, C. 1951. Dual control of adrenocorticotrophin release. *Endocrinology* **49**: 788-792.
82. Fride, E., Dan, Y., Feldon, J., Halevy, G., and Weinstock, M. 1986. Effects of prenatal stress on vulnerability to stress in prepubertal and adults rats. *Physiol. Behav.* **37**: 681-687.
83. Galigniana, M. D., Radanyi, C., Renoir, J. M., Housley, P. R., and Pratt, W. B. 2001. Evidence that the peptidylprolyl isomerase domain of the hsp90-binding immunophilin FKBP52 is involved in both dynein interaction and glucocorticoid receptor movement to the nucleus. *J Biol Chem* **276**: 14884-14889.
84. García, A., and Armario, A. 2001. Individual differences in the recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after termination of the exposure to severe stressor in outbred male Sprague-Dawley rats. *Psychoneuroendocrinology* **26**: 363-374.
85. García, A., Martí, O., Vallés, A., Dal Zotto, S., and Armario, A. 2000. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress: effect of stress intensity, stress duration and previous stress exposures. *Neuroendocrinology* **72**: 114-125.
86. Gelspin, E., Bonne, O., Peri, T., Brandes, D., and Shalev, Y. 1996. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J. Clin. Psychiat.* **57**: 390-394.

87. Giralt, M., and Armario, A. 1989. Individual housing does not influence the adaptation of the pituitary-adrenal axis and other physiological variables to chronic stress in adult male rats. *Physiol. Behav.* **45**: 477-481.
88. Gluck, M. A., and Myers, C. E. 1998. Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. In J. L. Martinez and R. P. Kesner, Eds., *Neurobiological of learning and memory* Academic Press, California, USA. pp 417-448.
89. Gómez, F., Lahmame, A., de Kloet, E. R., and Armario, A. 1996. Hypothalamic-pituitary-adrenal response to chronic stress in five inbred rat strains: differential responses are mainly located at the adrenocortical level. *Neuroendocrinology* **63**: 327-337.
90. Groves, P. M., and Thompson, R. F. 1970. Habituation: a dual-process theory. *Psychol. Rev.* **77**: 419-450.
91. Hadid, R., Spinedi, E., Daneva, T., Grau, G., and Gaillard, R. C. 1995. Repeated endotoxin treatment decreases immune and hypothalamo-pituitary-adrenal axis response: effects of orchidectomy and testosterone therapy. *Neuroendocrinology* **62**: 348-355.
92. Hadley, M. E., and Haskell-Luevano, C. 1999. The proopiomelanocortin system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **885**: 1-21.
93. Haefely, W. 1994. Benzodiazepines, Benzodiazepine Receptor, and Endogenous Ligands. In J. A. den Boer and J. M. Ad Sitsen, Eds., *Handbook of Depression and Anxiety. A Biological Approach.*, New York. pp573-607.
94. Hammond, G. L. 1990. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endoc.r Rev.* **11**: 65-79.
95. Hanson, J. D., Larson, M. E., and Snowdon, C. T. 1976. The effects of control over high intensity noise on plasma cortisol levels in rhesus monkeys. *Behav. Biol.* **16**: 333-340.
96. Hardwick, A. J., Linton, E. A., and Rothwell, N. J. 1989. Thermogenic effects of the antigluocorticoid RU-486 in the rat: involvement of corticotropin releasing factor and sympathetic activation of brown adipose tissue. *Endocrinology* **124**: 1684-1688.
97. Hauger, R. L., Millan, A., Lorang, M., Harwood, J. P., and Aguilera, G. 1988. Corticotropin-releasing factor receptors and pituitary adrenal responses during immobilization stress. *Endocrinology* **123**: 396-405.
98. Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H., and Nemeroff, C. B. 2000. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* **248**: 592-597.
99. Herman, J. P., and Cullinan, W. E. 1997. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* **20**: 78-84.

100. Hinson, J. P., Vinson, G. P., Kapas, S., and Teja, R. 1991. The relationship between adrenal vascular events and steroid secretion: the role of mast cell and endothelin. *J. Steroid. Biochem. Mol.Biol.* **40**: 381-389.
101. Holtt, V., Przewlocki, R., Haarmann, I., Almeida, O. F. X., Kley, N., Millan, M. J., and Herz, A. 1986. Stress-induced alterations in the levels of messenger RNA coding for proopiomelanocortin and prolactin in rat pituitary. *Neuroendocrinology* **43**: 277-282.
102. Holzwarth, M. A., Cunningham, L. A., and Kleitman, N. 1987. The rol of adrenal nerves in the regulation of adrenocortical functions. *Ann. NY Acad. Sci.* **512**: 449-464.
103. Hotta, M., Shibasaki, T., Arai, K., and Demura, H. 1999. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 mediates emotional stress-induced inhibition of food intake and behavioral change in rats. *Brain Res* **823**: 221-225.
104. Hubbert, F. A., and Deutsch, J. A. 1969. Improvement of memory with time. *Q J Exp Psychol* **21**: 267-271.
105. Imura, H. 1987. Control of biosynthesis and secretion of ACTH: a review. *Horm. Metab. Res (suppl)* **16**: 1-6.
106. Jacobson, L. 1999. Lower weight loss and food intake in protein-deprived, corticotropin releasing hormone-deficient mice correlate with glucocorticoid insufficiency. *Endocrinology* **140**: 3543-3551.
107. Jacobson, L., and Sapolsky, R. 1993. Augmented ACTH responses to stress in adrenalectomized rats replaced with constant, physiological levels of corticosterone are partially normalized by acute increases in corticosterone. *Neuroendocrinology* **58**: 420-429.
108. Jain, M. R., Patil, P. P., and Subhedar, N. 1993. Direct action of metyrapone on brain: implication in feeding. *Neuroreport* **25**: 69-71.
109. Jasper, M. S., and Engeland, W. C. 1994. Splanchnic neural activity modulates ultradian and circadian rhythms in adrenocortical secretion in awake rats. *Neuroendocrinology* **59**: 97-109.
110. Jefferys, D., Copolov, D., Irby, D., and Funder, J. 1983. Behavioural effect of adrenalectomy: reversal by glucocorticoids or [D-Ala². MET⁵] enkephalinamide. *Eur. J. Pharmacol.* **92**: 99-103.
111. Jefferys, D., and Funder, J. W. 1991. The forced swimming test: affects of glucose administration on the response to food deprivation and adrenalectomy. *Eur.J. Pharmacol.* **205**: 267-269.
112. Jessop, D. S. 1999. Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J. Endocrinol.* **160**: 169-180.

113. Jia, L., Canny, B., Orth, D., and Leong, D. 1991. Distinct classes of corticotropes mediate corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin-stimulates adrenocorticotropin release. *Endocrinology* **128**: 197-203.
114. Johnson, E. O., Kamilaris, T. C., Chrousos, G. P., and Gold, P. W. 1992. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **16**: 115-130.
115. Jones, M. T., and Gillham, B. 1988. Factors involved in the regulation of adrenocorticotrophic hormone/ β -Lipotrophic hormone. *Physiol. Rev.* **68**: 743-818.
116. Jones, M. T., and Triptaft, E. M. 1977. Structure-activity relationship of various corticosteroids on the feedback control of corticotrophin secretion. *Brit. J. Pharmacol.* **59**: 35-41.
117. Jones, M. T., Triptaft, E. M., Brush, F. R., Fergusson, D. A., and Neame, R. L. 1974. Evidence for dual corticosteroid-receptor mechanisms in the feedback control of adrenocorticotrophin secretion. *J. Endocrinol.* **60**: 223-233.
118. Kageyama, K., Brdbury, M., Zhao, L., Blount, A., and Vale, W. 1999. Urocortin messenger ribonucleic acid: Tissue distribution in the rat and regulataion in thymus by lipopolysaccharide and glucocorticoids. *Endocrinology* **140**: 5651-5658.
119. Kant, G. J., Bunnell, B. N., Mougey, E. H., Pennington, L. L., and Meyerhoff, J. L. 1983. Effects of repeated stress on pituitary cyclic AMP, and plasma prolactin, corticosterone and growth hormone in male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **18**: 967-971.
120. Kant, G. J., Leu, J. R., Anderson, S. M., and Mougey, E. H. 1987. Effects of chonic stress on plasma corticosterone, ACTH and prolactin. *Physiol. Behav.* **40**: 775-779.
121. Kanter, E. D., Wilkinson, C. W., Rodant, A. D., Petrie, E. C., Dobie, D. J., McFall, M. E., Peskind, E. R., and Raskind, M. 2001. Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* **50**: 238-245.
122. Katz, R. J., Roth, K. A., and Carroll, B. J. 1981. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **5**: 247-251.
123. Keller-Wood, M. E., and Dallman, M. F. 1984. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr. Rev.* **5**: 1-24.
124. Kiss, A., and Aguilera, G. 1993. Regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress: responses to repeated intraperitoneal hypertonic saline injection. *Brain Res.* **630**: 262-270.
125. Kitada, Y., Miyauchi, T., Satoh, A., and Satoh, S. 1981. Effects of antidepressants in the rat forced swimming test. *Eur. J. Pharmacol.* **72**: 145-152.

126. Koolhaas, J. M., Hermann, P. M., Kemperman, C., Bohus, B., van der Hoofdakker, R. H., and Beersma, D. G. M. 1990. Single social defeat in male rats induces a gradual but long lasting behavioural change: a model of depression? *Neurosci. Res. Commun.* **7**: 35-41.
127. Korte, S. M., de Boer, S. F., de Kloet, E. R., and Bohus, B. 1995. Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze. *Psychoneuroendocrinology* **20**: 385-394.
128. Korte-Bouws, G. A. H., Korte, S. M., De Kloet, E. R., and Bohus, B. 1996. Blockade of corticosterone synthesis reduces serotonin turnover in the dorsal hippocampus of the rat as measured by microdialysis. *J. Neuroendocrinol.* **8**: 877-881.
129. Krieger, D. T., and Hauser, H. 1978. Comparison of synchronization of circadian corticosteroid rhythms by photoperiod and food. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**: 1577-1581.
130. Krishnan, K. R. R., Doraiswamy, P. M., Lurie, S. N., Figiel, G. S., Husain, M. M., Boyko, O. B., Ellinwood, E. H., and Nemeroff, C. B. 1991. Pituitary size in depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **72**: 256-259.
131. Kvetnansky, C. L., Sun, C. L., Thoa, N., Torda, T., and Kopin, I. J. 1978. Effect of handling and forced immobilization on rat plasma levels of epinephrine, norepinephrine, and dopamine-B-Hydroxylase. *Endocrinology* **103**: 1868-1874.
132. Kvetnansky, R. 1980. Recent progress in catecholamines under stress. In E. Usdin, R. Kvetnansky, and I. J. Kopin, Eds., *Catecholamines and stress: Recent advances*. Elsevier North Holland, New York., pp 78-18.
133. Kvetnansky, R., and Mikulaj, R. 1970. Adrenal and urinary catecholamines in rats during adaptation to repeated immobilization stress. *Endocrinology* **87**: 738-743.
134. Lachuer, J., Delton, I., Buda, M., and Tappaz, M. 1994. The habituation of brainstem catecholaminergic groups to chronic daily restraint stress is stress specific like that of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Brain Res.* **638**: 196-202.
135. Lahmame, A., Gómez, F., and Armario, A. 1996. Fawn-hooded rats show enhanced active behaviour in the forced swimming test, with no evidence for pituitary-adrenal axis hyperactivity. *Psychopharmacology* **125**: 74-78.
136. Lahti, R. A., and Barsuhn, C. 1974. The effect of minor tranquilizers on stress-induced increases in rat plasma corticosteroids. *Psychopharmacology* **35**: 215-220.
137. Lamberts, S. W., , Zuiderwijk, J., Uitterlinden, P., Blijd, J. J., Bruining, H. A., and de Jong, F. H. 1990. Characterization of adrenal autonomy in Cushing's syndrome: a comparison between in vivo and in vitro responsiveness of the adrenal gland. *J Clin. Endocrinol. Metab.* **70**: 192-199.

138. Lazarus, R. S. 1993. From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Ann. Rev.Psychol* **44**: 1-21.
139. Lederis, K., Letter, A., McMaster, D., and Moore, G. 1982. Complete amino acid sequence of urotensin I, a hypotensive and corticotropin-releasing neuropeptide from *Catostomus*. *Science* **218**: 162-164.
140. LeDoux, J. 1998. The neural circuits underlying anxiety and fear. Fear and brain: Where have we been, and where are we going? *Biol. Psychiat.* **44**: 1229-1238.
141. LeDoux, J. E. 1993. Emotional memory systems in the brain. *Behav. Brain Res.* **58**: 69-79.
142. LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., and Reis, d. J. 1988. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J. Neurosci.* **8**: 2517-2529.
143. Lewis, K., Li, C., Perrin, M. H., Blount, A., Kunitake, K., Donaldson, C., Vaughan, J., Reyes, T. M., Gulyias, J., Fisher, W., Bilezikjian, L., Rivier, J., Sawchenko, P. E., and Vale, W. W. 2001. Identification of urocortin III, an additional member of the corticotropin-releasing factor (CRF) family with high affinity for the CRF2 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **98**: 7570-7575.
144. Liberzon, I., López, J. F., Flagel, S. B., Vázquez, D. M., and Young, E. A. 1999. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J. Neuroendocrinol.* **11**: 11-17.
145. Lilly, M. P. 1994. Effect of surgery on the pituitary-adrenal response to repeated hemorrhage. *Am. J. Physiol.* **266**: R1976-R1984.
146. Lind, R. W., Swanson, L. W., and Ganten, D. 1984. Angiotensin II immunoreactivity in the neural afferents and efferents of the subfornical organ of the rat. *Brain Res.* **321**: 209-215.
147. Link, H., Dayanithi, G., Fohr, K. J., and Gratzl, M. 1992. Oxytocin at physiological concentrations evokes adrenocorticotropin (ACTH) release from corticotrophs by increasing intracellular free calcium mobilized mainly from intracellular stores. Oxytocin display synergistic or additive effects on ACTH-releasing factor or arginine vasopressin-induced ACTH secretion, respectively. *Endocrinology* **130**: 2183-2191.
148. Liu, D., Diorio, J., Tennebaum, B., Caldij, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P. M., and Meaney, M. J. 1997. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptor and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* **277**: 1659-1662.
149. Logue, S. F., Paylor, R., and Wehner, J. M. 1997. Hippocampal lesions cause learning deficits in inbred mice in the morris water maze and conditioned-fear task. *Behav. Neurosci.* **111**: 104-113.

150. Lopez, F. J., and Negro-Vilar, A. 1988. Estimation of endogenous adrenocorticotropin half-life using pulsatility patterns: a physiological approach to the evaluation of secretory episodes. *Endocrinology* **123**: 740-746.
151. Lovenberg, T. W., Liaw, C. W., Grigoriadis, D. E., Clevenger, W., Chalmers, D. T., De Souza, E. B., and Oltersdorf, T. 1995. Cloning and characterization of functionally distinct corticotropin-releasing factor receptor subtype from rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **92**: 836-840.
152. Lowry, M. T. 1989. Quantification of Type I and II adrenal steroid receptors in neuronal, lymphoid, and pituitary tissues. *Brain Res.* **503**: 191-197.
153. Lowry, P., Silas, L., Mclean, C., Linton, E., and Estivariz, F. 1983. Pro-gama melanocyte-stimulating hormone cleavage in adrenal gland undergoing compensatory growth. *Nature* **306**: 70-73.
154. Lowry, P. J., Woods, R. J., and Baigent, S. 1996. Corticotropin-releasing factor and its binding protein. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **54**: 305-308.
155. Lundblad, J. R., and Roberts, J. L. 1988. Regulation of proopiomelanocortin gene expression in pituitary. *Endocr. Rev.* **9**: 135-158.
156. Maccari, S., Piazza, P. V., Kabbaj, M., Barbazangus, A., Simon, H., and Le Moal, M. 1995. Adoption reverses the long-lasting impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *J. Neurosci.* **15**: 110-116.
157. Maier, F. S. 1984. Learned helplessness and animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **8**: 435-446.
158. Majewska, M., Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, and SM., P. 1986. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* **232**: 1004-1007.
159. Majewska, M. D., Bisslerbe, J. C., and Eskay, R. L. 1985. Glucocorticoids are modulators of GABAA receptors in brain. *Brain Res* **339**: 178-182.
160. Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D., Barker, T. L., and Paul, S. M. 1992. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA-A receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog. Neurobiol.* **38**: 379-395.
161. Makara, G. B. 1992. The relative importance of hypothalamic neurons containing corticotropin-releasing factor or vasopressin in the regulation of adrenocorticotropic hormone secretion. *Ciba Found Symp.* **168**: 43-53.
162. Makara, G. B., and Haller, J. 2001. Non-genomic effect of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications. *Prog. Neurobiol.* **65**: 367-390.
163. Makara, G. B., and Kovacs, K. J. 1997. Lesioning of the hypothalamic paraventricular nucleus inhibits ether-induced ACTH but not prolactin release. *Neuroendocrinology* **5**: 403-4011.

164. Makino, S., Smith, M. A., and Gold, P. W. 1995. Increased expression of corticotropin-releasing hormone and vasopressin messenger ribonucleic acid (mRNA) in the hypothalamic paraventricular nucleus during repeated stress: association with reduction in glucocorticoid receptor mRNA levels. *Endocrinology* **136**: 3299-3309.
165. Mamalaki, E., Kvetnansk, Y. R., Brady, L., Gold, P. W., and Herkenham, M. 1992. Repeated immobilization stress alters tyrosine hydroxylase, corticotropin releasing hormone and corticosteroid receptor messenger ribonucleic acid levels in rat brain. *J. Neuroendocrinol.* **4**: 659-699.
166. Maren, S. 2001. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Ann. Rev. Neurosci.* **24**: 891-931.
167. Márquez, c., Belda, X., and Armario, A. 2002. Post-stress recovery of pituitary-adrenal hormones and glucose, but not the response during exposure to the stressor, is a marker of stress intensity in highly stressful situations. *Brain Res.* **926**: 181-185.
168. Martí, J., and Armario, A. 1993. Effects of diazepam and desipramine in forced swimming test: influence of previous experience with the situation. *Eur. J. Pharmacol.* **236**: 295-299.
169. Martí, O., and Armario, A. 1997. Influence of regularity of exposure to chronic stress on the pattern of habituation of pituitary-adrenal hormones, prolactin and glucose. *Stress* **1**: 179-189.
170. Martí, O., and Armario, A. 1998. Anterior pituitary response to stress: time-related changes and adaptation. *Int. J. Dev. Neurosci.* **16**: 241-260.
171. Martí, O., García, A., Vallés, A., Harbuz, M. S., and Armario, A. 2001. Evidence that a single exposure to aversive stimuli triggers long-lasting effects in the hypothalamus-adrenal axis that consolidate with time. *Eur.J. Neurosci.* **13**: 129-136.
172. Martí, O., Gavaldà, A., Martí, J., Gil, M., Giralt, M., López-Calderón, A., and Armario, A. 1993a. Chronic stress induced changes in LH secretion: the contribution of anorexia associated to stress. *Life Sci.* **52**: 1187-1194.
173. Martí, O., Gavaldà, A., Gómez, F., and Armario, A. 1994a. Direct evidence for chronic stress-induced facilitation of the adrenocorticotropin response to a novel acute stressor. *Neuroendocrinology* **60**: 1-7.
174. Martí, O., Gavaldà, A., Jolín, T., and Armario, A. 1993b. Effect of regularity of exposure to chronic immobilization stress on circadian pattern of pituitary adrenal hormones, growth hormone, and thyroid stimulating hormone in the adult male rat. *Psychoneuroendocrinology* **18**: 67-77.

175. Martí, O., Martí, J., and Armario, A. 1994b. Effects of chronic stress on food intake in rats: influence of stressor intensity and duration of daily exposure. *Physiol. Behav.* **55**: 747-753.
176. Martijena, I. D., Calvo, N., Volosin, M., and Molina, V. A. 1997. Prior exposure to a brief restraint session facilitates the occurrence of fear in response to a conflict situation: behavioral and neurochemical correlates. *Brain Res.* **752**: 136-142.
177. Martinez, M., Phillips, P. J., and Herbert, J. 1998. Adaptation in patterns of c-fos expression in the brain associated with exposure to either single or repeated social stress in male rats. *Eur. J. Neurosci.* **10**: 20-33.
178. Mason, J. W. 1974. Specificity in the organization of neuroendocrine response profiles. In P. Seeman and G. M. Braun, Eds., *Frontiers in Neurol. and Neurosci. Res.* Univ. Totonto Press, Toronto, pp 68-80.
179. Matheson, G. K., Deanna Gage, G., White, G., Dixon, V., and Gipson, D. 1988. A comparison of the effects of buspirone and diazepam on plasma corticosterone levels in rat. *Neuropharmacology* **27**: 823-830.
180. McEwen, B. S., De Kloet, E. R., and Rostene, W. 1986. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol. Rev.* **66**: 1121-1189.
181. McGaugh, J. L. 2000. Memory-a century of consolidation. *Science* **287**: 248-251.
182. Meaney, M. J., Aitken, D. H., Bhatnagar, S., Van Berkel, C. H., and Sapolsky, R. M. 1988. Postnatal handling attenuates neuroendocrine, anatomical, and cognitive impairments related to the aged hippocampus. *Science* **238**: 766-768.
183. Meaney, M. J., Diorio, J., Francis, D., Widdowson, J., LaPlante, P., Caldji, C., Sharma, S., Seckl, J. R., and Plotsky, P. M. 1996. Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Dev. Neurosci.* **18**: 49-72.
184. Mekaouche, M., Siaud, P., Givalois, L., Barbanel, G., Malaval, F., Maurel, D., Assenmacher, I., and Ixart, G. 1996. Different responses of plasma ACTH and corticosterone and plasma interleukin-1B to single and recurrent endotoxin challenges. *J. Leukocytes. Biol.* **59**: 341-346.
185. Melia, K. R., Ryabini, A. E., Schroeder, R., Bloom, F. E., and Wilson, M. C. 1994. Induction and habituation of immediate early gene expression in rat brain by acute and repeated restraint stress. *J. Neuroscience* **14**: 5929-5938.
186. Mitchell, J. B., and Meaney, M. J. 1991. Effects of corticosterone on response consolidation and retrieval in the forced swim test. *Behav. Neurosci.* **105**: 798-803.
187. Mokrani, M. C., Duval, F., Crocq, M. A., Bailey, P., and Macher, J. P. 1997. HPA axis dysfunction in depression: correlation with monoamine system abnormalities. *Psychoneuroendocrinology* **22**: S63-S68.

188. Morin, S. M., Ling, N., Liu, X.-J., Kahl, S. D., and Gehlert, D. R. 1999. Differential distribution of urocortin-and corticotropin-releasing factor-like immunoreactives in the rat brain. *Neuroscience* **92**: 281-291.
189. Munck, A., Guyre, P., and Holbrook, N. 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.* **5**: 25-44.
190. Nader, K., Schafe, G. E., and Le Doux, J. 2000. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* **406**: 722-726.
191. Natelson, B. H., Ottenweller, J. E., Cook, J. A., Pitman, D., McCarty, R., and Tapp, W. N. 1988. Effect of stressor intensity on habituation of the adrenocortical stress response. *Physiol. Behav.* **43**: 41-46.
192. Nemeroff, C. B., Widerlov, E., Bisette, G., Walléus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., and Vale, W. 1984. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* **226**: 1342-1344.
193. Odio, M., and Brodich, A. 1989. Age-related adaptation of pituitary-adrenocortical responses to stress. *Neuroendocrinology* **49**: 382-388.
194. Oitzl, M., Flutterm, M., and de Kloet, E. R. 1998. Acute blockade of hippocampal glucocorticoid receptors facilitates spatial learning in rats. *Brain Res.* **797**: 159-162.
195. Oitzl, M., Reichardt, H., Joels, M., and deKloet, R. 2001. Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **98**: 12790-12795.
196. Oitzl, M. S., and De Kloet, E. R. 1992. Selective corticosteroid antagonist modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav. Neurosci.* **106**: 62-71.
197. Oitzl, M. S., de Kloet, E. R., Joels, M., Schmid, w., and Cole, T. J. 1997. Spatial learning deficits in mice with a targeted glucocorticoid receptor gene disruption. *Eur. J. Neurosci.* **91**: 2284-2296.
198. Olsen, R. W., and DeLorey, T. M. 1999. GABA and Glycine. In G. J. Siegel, b. W. Agranoff, R. W. Albers, S. K. Fisher, and M. D. Uhler, Eds., *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* Lippincott-Raven, Philadelphia. New York, pp 335-346.
199. Orchinik, M., Murray, T., and Moore, F. 1991. A corticosteroid receptor in neuronal membranes. *Science* **252**: 1848-1851.
200. Ottenweller, J. E., and Meier, A. H. 1982. Adrenal innervation may be an extrapituitary mechanism able to regulate adrenocortical rhythmicity in rats. *Endocrinology* **111**: 1334-1338.

201. Owens, M. J., and Nemeroff, B. 1991. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol. Rev.* **43**: 425-473.
202. Owens, M. J., Ritchie, J., C., and Nemeroff, c. B. 1992. 5 α -Pregnane-3 α , 21-diol-20-one (THDOC) attenuates mild stress-induced increases in plasma corticosterone via a non-glucocorticoid mechanism: comparison with alprazolam. *Brain. Res.* **573**: 353-355.
203. Page, S., Ang, V., Jackson, R., White, A., Nussey, S., and Jenkins, J. 1990. The effect of oxytocin infusion on adenohipophyseal function in man. *Clin. Endocrinol.* **327-313**.
204. Pan, B., Castro-Lopez, J. M., and Coimbra, A. 1997. Chemical sensory deafferentation abolishes hypothalamic pituitary activation induced by noxious stimulation or electroacupuncture but only decreases that caused by immobilization stress. A c-fos study. *Neuroscience* **78**: 1059-1068.
205. Peeters, B. W., and Broekkamp, C. L. 1994. Involvement of corticosteroids in the processing of stressful life-events. A possible implication for the development of depression. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **49**: 417-427.
206. Pellow, S., and File, S. E. 1985. The effects of putative anxiogenic compounds (FG 7142, CGS 8216 and Ro 15-1788) on the rat corticosterone response. *Physiol. Behav.* **35**: 587-590.
207. Penhoat, A., Naville, D., El Mourabit, H., Buronfosse, A., Durand, P., and Begeot, M. 2000. Functional expression of the human receptor gene. *Endocr. Res.* **26**: 549-557.
208. Perrin, M. H., Donaldson, C. J., Chen, R., Lewis, K. A., and Vale, W. W. 1993. Cloning and functional expression of a rat brain corticotropin releasing factor (CRF) receptor. *Endocrinology* **133**: 3058-3061.
209. Pinnock, S. B., and Herbert, J. 2001. Corticosterone differentially modulates expression of corticotropin releasing factor and arginine vasopressin mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus following either acute or repeated restraint stress. *Eur. J. Neurosci.* **13**: 576-584.
210. Pitman, D. L., Ottenweller, J. E., and Natelson, B. H. 1988. Plasma corticosterone levels during repeated presentation of two intensities of restraint stress: chronic stress and habituation. *Physiol. Behav.* **43**: 47-55.
211. Pitman, D. L., Ottenweller, J. E., and Natelson, B. H. 1990. Effect of stressor intensity on habituation and sensitization of glucocorticoid responses in rats. *Behav. Neurosci.* **104**: 28-36.
212. Plotsky, P. M. 1991. Pathways to the secretion of adrenocorticotropin: a view from the portal. *J. Neuroendocrinol.* **3**: 1-9.

213. Plotsky, P. M., Bruhn, T. O., and Vale, W. 1985. Evidence for multifactor regulation of the adrenocorticotropin secretory response to hemodynamic stimuli. *Endocrinology* **116**: 633-639.
214. Plotsky, P. M., and Meaney, M. J. 1993. Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Mol. Brain. Res.* **18**: 195-200.
215. Porsolt, R., Deniel, M., and M., J. 1979. Forced swimming in rats: hypothermia, immobility and the effects of imipramine. *Eur. J. Pharmacol.* **57**: 431-436.
216. Porsolt, R. D., LePichon, M., and Jalfre, M. 1977. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature* **266**: 730-736.
217. Pratt, W. B., Krishna, P., and Olsen, L. J. 2001. Hsp90-binding immunophilins in plants: the protein movers. *Trends Plant Sci.* **6**: 54-58.
218. Pugh, C. R., Fleshner, M., and Rudy, J. W. 1997a. Type II glucocorticoid receptor antagonists impair contextual but not auditory-cue fear conditioning in juvenile rats. *Neurobiol. Learn. Memo.* **67**: 75-79.
219. Pugh, C. R., Trmbaly, D., Fleshner, M., and Rudy, J. W. 1997b. A selective role for corticosterone in contextual-fear conditioning. *Behav. Neurosci.* **111**: 503-511.
220. Quirarte, G. L., Roozendaal, B., and McGaugh, J. L. 1997. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**: 14048-14053.
221. Rajapandi, T., Greene, L. E., and Eisenberg, E. 2000. The molecular chaperones Hsp90 and Hsc70 are both necessary and sufficient to activate hormone binding by glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* **275**: 22597-22604.
222. Ratka, A., Sutanto, W., Bloemers, M., and de Kloet, E. R. 1989. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* **50**: 117-123.
223. Reichlin, S. 1978. Regulation of the endocrine hypothalamus. *Med. Clin. North. Am.* **62**: 235-250.
224. Resnick, H. S., Yehuda, R., Pitman, R. K., and Foy, D. W. 1995. Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am. J. Psychiat.* **152**: 1675-1677.
225. Reul, J., Probst, J. C., Skutella, T., Hirschmann, M., Stec, I., Montkowski, A., Landgraf, R., and Holsboer, F. 1997. Increased stress-induced adrenocorticotropin response after long-term intracerebroventricular treatment of rats with antisense mineralocorticoid receptor oligodeoxynucleotides. *Neuroendocrinology* **65**: 189-199.
226. Reyes, T. M., Lewis, K., Perrin, M. H., Kunitake, K. S., Vaughan, J., Arias, C. A., Hogenesch, J. B., Gulyas, J., Rivier, J., Vale, W. W., and Sawchenko, P. E. 2001.

- Urocortin II: A member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **98**: 2843-2848.
227. Rianne, S., Bruijnzeel, A. W., and Wiegant, V. M. 2000. Long-lasting stress sensitisation. *Eur. J. Pharmacol.* **405**: 217-224.
228. Riccio, D. C., MacArdy, E. A., and Kissinger, S. C. 1991. Associative processes in adaptation to repeated cold exposure in rats. *Behav. Neurosci.* **105**: 599-602.
229. Rivest, S., and Laflamme, N. 1995. Neuronal activity and neuropeptide gene transcription in the brains of immune-challenged rats. *J. Neuroendocrinol.* **7**: 501-525.
230. Rivest, S., and Rivier, C. 1991. Influence of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the alteration of neuroendocrine functions induced by intermittent footshock or interleukin. *Endocrinology* **129**: 2049-2057.
231. Rivier, C., and Vale, W. 1983. Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology* **113**: 939-942.
232. Rivier, C., and Vale, W. 1987. Diminished responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat during exposure to prolonged stress: a pituitary-mediated mechanism. *Endocrinology* **121**: 1320-1328.
233. Rogan, M. T., and Le Doux, J. 1996. Emotion: system, cell, synaptic plasticity. *Cell* **85**: 469-475.
234. Roozendaal, B. 2000. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* **25**: 213-238.
235. Roozendaal, B., Bohus, B., and McGaugh, J. L. 1996a. Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: effects on emotion and memory. *Psychoneuroendocrinology* **21**: 681-693.
236. Roozendaal, B., Carmi, O., and McGaugh, J. 1996b. Adrenocortical suppression blocks the memory-enhancing effects of amphetamine and epinephrine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**: 1429-1433.
237. Roozendaal, B., Portillo-Marquez, G., and McGaugh, J. L. 1996c. Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning. *Behav. Neurosci.* **110**: 1074-1083.
238. Rosellini, R. A., and Widman, D. R. 1989. Prior exposure to stress reduces the diversity of exploratory behavior of novel objects in the rat (*Rattus norvegicus*). *J. Comp. Physiol.* **103**: 339-346.
239. Rouse, I., Beaulieu, S., Rowe, W., Meaney, M. J., Barden, N., and Rochford, J. 1997. Spatial memory in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. *Neuro. Report.* **8**: 841-845.

240. Rubin, R. T., Phillips, J. J., Sadow, T. F., and McCracken, J. T. 1995. Adrenal gland volume in major depression. *Arch. Gen. Psychiat.* **52**: 213-218.
241. Sandi, C., Loscertales, M., and Guaza, C. 1997. Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur.J. Neurosci.* **9**: 637-642.
242. Sapolsky, R., Armanini, M., Packan, D., Sutton, S., and Plotsky, P. 1990. Glucocorticoid feedback inhibition of adrenocorticotrophic hormone secretagogue release. *Neuroendocrinology* **51**: 328-336.
243. Sapolsky, R. M., Krey, L. C., and McEwen, B. S. 1984. Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. *Endocrinology* **114**: 287-292.
244. Sapolsky, R. M., Krey, L. C., and McEwen, B. S. 1996. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev.* **7**: 284-301.
245. Sawchenko, P., Imaki, T., Potter, E., Kovács, K., Imaki, J., and Vale, W. 1993. The functional neuroanatomy of corticotropin-releasing factor. In C. F. Symposium, Ed., *Corticotropin-releasing factor*, Ciba Foundation, Vol. 172, pp 5-29.
246. Sawchenko, P. E., Swanson, L. W., and Vale, W. W. 1984. Corticotropin-releasing factor co-expression with distinct of oxytocin-, vasopressin-, and neurotensin-immunoreactive neurons in the hypothalamus of the male rat. *J. Neurosci.* **4**: 1118-1129.
247. Scheving, L. E., and Pauly, J. E. 1966. Effect of light on corticosterone levels in plasma of rats. *Am. J. Physiol.* **210**: 1112-1117.
248. Schmidt, E. D., Binnekade, R., Janszen, A. W. J. W., and Tilders, F. J. H. 1996. Short stressor induced long-lasting increases of vasopressin stores in hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) neurons in adult rats. *J. Neuroendocrinol.* **8**: 703-712.
249. Schmidt, E. D., Janszen, A. W. J. W., Binnekade, J. R., and Tilders, F. J. H. 1997. Transient suppression of resting corticosterone levels induces sustained increase of AVP stores in hypothalamic CRH-neurons of rats. *J. Neuroendocrinol.* **9**: 69-77.
250. Schmidt, E. D., Janszen, A. W. J. W., Wouterlood, F. G., and Tilders, F. J. H. 1995. Interleukin-1- induced long-lasting changes in hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH)-neurons and hyperresponsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J. Neurosci.* **15**: 7417-7426.
251. Schmidt, E. D., Tilders, F. J. H., Binnekade, R., Schoffelmeer, A. N. M., and De Vries, T. J. 1999. Stressor- or drug-induced sensitization of the corticosterone response is not critically involved in the long-term expression of behavioural sensitization to amphetamine. *Neuroscience* **92**: 343-352.

252. Schwartz, J. 1990. Evidence for intrapituitary intracellular control of adrenocorticotropin secretion. *Mol. Cell. Endocrinol.* **68**: 77-83.
253. Schwartz, J., Ash, P., Ford, V., Raff, H., Crosby, S., and White, A. 1994. Secretion of adrenocorticotrophin (ACTH) and ACTH precursors in ovine anterior pituitary cells: actions of corticotrophin-releasing hormone, arginine vasopressin and glucocorticoids. *J. Endocrinol.* **140**: 189-195.
254. Selye, H. 1946. The general adaptation syndrome and disease of adaptation. *J. Clin. Endocr.* **6**: 117-230.
255. Shepard, J. D., Barron, K. W., and Myers, D. A. 2000. Corticosterone delivery to the amygdala increases corticotropin-releasing factor mRNA in the central amygdaloid nucleus and anxiety-like behavior. *Brain Res.* **861**: 288-295.
256. Shibasaki, T., Yamauchi, N., Kato, Y., Masuda, A., Imaki, T., Hotta, M., Demura, H., Ono, H., Ling, N., and Shizume, K. 1988. Involvement of corticotropin-releasing factor in restraint stress-induced anorexia and reversion of the anorexia by somatostatin in the rat. *Life Sci.* **43**: 1103-1110.
257. Shimizu, N., Oomura, Y., and Kai, Y. 1989. Stress-induced anorexia in rats mediated by serotonergic mechanism in the hypothalamus. *Physiol Behav* **46**: 835-841.
258. Siiteri, P. K., Murai, J. T., Hammond, G. L., Nisker, J. A., Raymoure, W. J., and Kuhn, R. W. 1982. The serum transport of steroid hormones. *Recent. Prog. Horm. Res.* **38**: 457-510.
259. Smagin, G., Howell, L., Redmann, S., Ryan, d., and Harris, R. 1999. Prevention of stress-induced weight loss by third ventricle CRF receptor antagonist. *Am. J. Physiol.* **276**: R1461-R1468.
260. Soutwick, s. M., Paige, S., Morgan, C. A., Bremner, J. D., Krystal, J. H., and Charney, d. S. 1999. Neurotransmitter alterations in PTSD: catecholamines and serotonin. *Semin. Clin. Neuropsychiat.* **4**: 242-248.
261. Spencer, R. L., Kim, P. J., Kalman, B. A., and Cole, M. A. 1998. Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor-dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology* **139**: 2718-2726.
262. Squire, L. R. 1992. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev.* **99**: 195-231.
263. Stein, M. B., Yehuda, R., Koverola, C., and Hanna, C. 1997. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol. Psychiat.* **42**: 680-686.
264. Stephens, D. N., Schneider, H. H., Kehr, W., Jensen, L. H., Petersen, E., and Honore, T. 1987. Modulation of anxiety by beta-carbolines and other

- benzodiazepine receptor ligands: relationship of pharmacological to biochemical measures of efficacy. *Brain. Res. Bull.* **19**: 309-318.
265. Strand, F. 1999. Anterior Pituitary Neuropeptides I. The POMC-derived neuropeptides: ACTH, MSH, B-LPH, B-EP. In F. Stevens Charles, Ed., *Nueropeptides: regulators of physiological processes.*, Cambridge. London, Engeland, pp 267-304 .
266. Stratakis, C. A., and Chrousos, G. P. 1995. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. In G. M. Chrousos, R.; Pacák, K.; Cizza, G.; Sternberg, E.; Gold, P. and Kventnansky. R., Ed., *STRESS: Basic Mechanisms and clinical implications.*, . Annals of the New York Academy of Sciences, New York, Vol. 771, pp 1-15.
267. Swanson, L. W., and Kuypers, H. G. J. M. 1980. The paraventricular nucleus of the hipothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of proyctions to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by fluorecence double-labeling methods. *J.Comp. Neurol.* **194**: 555-570.
268. Swanson, L. W., and Sawchenko, P. E. 1983. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Ann. Rev.Neurosci.* **6**: 275-335.
269. Swiergiel, A. H., and Dunn, A. J. 1999. CRF-Deficient mice respond like wild-type mice to hypophagic stimuli. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **64**: 59-64.
270. Takemura, T., Makino, S., Takao, T., Asaba, K., Suemaru, S., and Hashimoto, K. 1997. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to single vs. repeated endotoxin lipopolysaccharide administration in the rat. *Brain Res.* **767**: 181-191.
271. Tatro, J. B. 1996. Receptor biology of the melanocortins, a family of neuroimmunomodulatory peptides. *Neuroimmunomodulation* **3**: 259-284.
272. Terrazzino, S., Perego, C., and De Simoni, M. G. 1995. Effect of development of habituation to restraint stress on hypothalamic noradrenaline release and adrenocorticotropin secretion. *J. Neurochem.* **65**: 263-267.
273. Towle, A., and Sze, P. 1983. Steroid binding to synaptic plasma membrane: differential binding of glucocorticoids and gonadal steroids. *J. Steroid. Biochem.* **18**: 135-.
274. Tresguerras, J. A., Benitez, E. A., J., D., and Moreno, B. 2000. *Tratado de endocrinología Básica y Clínica.* Síntesis, S.A., Madrid.
275. Turnbull, A. V., and Rivier, C. 1997. Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. *P.S.E.B.M.* **215**: 1-10.
276. Udelsman, R., Ramp, J., Galucci, W. T., Gordon, A., Lipford, E., Norton, J., Loriaux, D. L., and Chrousos, G. P. 1986. Adaptation during surgical stress. *J. Clin. Invest.* **77**: 1377-1381.

277. Uehara, A., Habara, Y., Kuroshima, A., Sekiya, C., Takasugi, Y., and Namiki, M. 1989. Increased ACTH response to corticotropin-releasing factor in cold-adapted rats in vivo. *Am. J. Physiol.* **257**: E336-E339.
278. Ursin, H., and Olf, M. 1993. The stress response. In S. C. Stanford and P. Salmon, Eds., *Stress from synapse to syndrome*. Academic Press, London, pp 3-22 .
279. Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., and Rivier, J. 1981. Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates the secretion of corticotropin and B-endorphin. *Science* **213**: 1394-1397.
280. Vallée, M., Mayo, W., Dellu, F., Le Moal, M., Simon, H., and Maccari, S. 1997. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J. Neuroscience* **17**: 2626-2636.
281. Vallès, A., Martí, O., García, A., and Armario, A. 2000. Single exposure to stressful situations causes long-lasting effects on food intake which are dependent on the characteristics of the stressor. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **279**: R1138-R1144.
282. Van Dijken, H. H., de Goeij, D. C. E., Sutano, W., Mos, J., de Kloet, E. R., and Tilders, F. J. H. 1993. Short inescapable stress produces long-lasting changes in the brain-pituitary-adrenal axis of adult male rats. *Neuroendocrinology* **58**: 57-64.
283. Van Dijken, H. H., Mos, J., Van der Heyden, J. A. M., and Tilders, F. J. H. 1992a. Characterization of stress-induced long-term behavioural changes in rats: evidence in favor of anxiety. *Physiol. Behav.* **52**: 945-951.
284. Van Dijken, H. H., Tilders, F. J. H., Olivier, B., and Mos, J. 1992b. Effects of anxiolytic and antidepressant drugs on long-lasting behavioural deficits resulting from one short stress experience in male rats. *Psychopharmacology* **109**: 395-402.
285. Vargas, M. L., Abella, C., and Hernandez, J. 2001. Diazepam increases the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. *Brit. J. Pharmacol.* **133**: 1355-1361.
286. Vaughan, J., Donaldson, C., Bittencourt, J., Perrin, M. H., Lewis, K., Sutton, S., Chan, R., Turnbull, A.V, Lovejoy, D., Rivier, C., Rivier, J., Sawchenko, P. E., and Vale, W. 1995. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* **378**: 287-292.
287. Veldhuis, H. D., De Korte, C. M. M., and De Kloet, R. 1985. Glucocorticoids facilitate the retention of acquired immobility during forced swimming. *Eur.J. Pharmacol.* **115**: 211-217.
288. Vergoni, A., Bertolini, A., Wikberg, J., and Schiöth, H. 1999. Selective melanocortin MC4 receptor blockage reduced immobilization stress-induced anorexia in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **369**: 11-15.

289. Vigas, M. 1980. Contribution to the understanding of the stress concept. In E. Udsin, R. Kvetnansky, and J. Kopin, Eds., *Catecholamines and Stress: Recent Advances*. Elsevier, North Holland New York, pp 573-581 .
290. Vinson, G. P., Hinson, J. P., and Raven, P. W. 1985a. The relationship between tissue preparation and function: Methods for the study of control of aldosterone secretion. *A review :Cell. Biochem. Funct.* **3**: 235-253.
291. Vinson, G. P., Hinson, J. P., and Tóth, I. E. 1994. The neuroendocrinology of the adrenal cortex. *J. Neuroendocrinol.* **6**: 235-246.
292. Vinson, G. P., Pudney, J. A., and Whitehouse, B. J. 1985b. The mammalian adrenal circulation and the relationship between adrenal blood flow and steroidogenesis. *J. Endocrinol.* **105**: 285-294.
293. Weiss, J. M., Goodman, P. A., Losito, B. G., Corrigan, S., Charry, J. M., and Bailey, W. H. 1981. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain Res. Rev.* **3**: 167-205.
294. Weiss, M. 1972. Psychological factors in stress and disease. *Sci. Amer.* **60**: 104-122.
295. Whitnall, M. H., and Gainer, H. 1988. Major pro-vasopressin-expressing and pro-vasopressin-deficient subpopulations of corticotropin-releasing hormone neuronal in normal rats. *Neuroendocrinology* **47**: 176-180.
296. Whitnall, M. H., Key, S., and Gainer, H. 1987a. Vasopressin-containing and vasopressin-deficient subpopulations of corticotropin-releasing factor axons are differentially affected by adrenalectomy. *Endocrinology* **120**: 2180-2182.
297. Whitnall, M. H., Smyth, D., and Gainer, H. 1987b. Vasopressin coexists in half of the corticotropin-releasing factor axons present in the external zone of the median eminence in normal rats. *Neuroendocrinology* **45**: 420-424.
298. Williamson, D. G., and O'Donnell, V. J. 1968. The interaction of metopirone and adrenal cytochrome P450. A mechanism for the inhibition of adrenal steroid 11 β -hydroxylation. *Biochemistry* **8**: 1306-1310.
299. Yau, J. L. W., Noble, J., and Seckl, J. R. 1999. Continuous blockade of brain mineralocorticoid receptors impairs spatial learning in rats. *Neurosci. Lett.* **277**: 45-48.
300. Yehuda, R. 1997. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **821**: 57-75.
301. Yehuda, R., and Antelman, S. M. 1993a. Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiat.* **33**: 479-486.

302. Yehuda, R., Bierer, L., Schmeidler, J., Aferiat, D., Breslau, I., and Dolan, S. 2000. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am. J. Psychiat.* **1557**: 1252-1259.
303. Yehuda, R., Boisoneau, D., Lowy, M. T., and Giller, E. L. 1995a. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* **52**: 583-593.
304. Yehuda, R., Giller, E. L., Levengood, R. A., Southwick, S. M., and Siever, L. J. 1995b. Hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in post-traumatic stress disorder. In M. J. e. a. Friedman, Ed., *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*, Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 351-365.
305. Yehuda, R., Kahana, B., Binder-Brynes, K., Southwick, S., Mason, J., and Giller, E. 1995c. Low urinary cortisol excretion in holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* **152**: 982-986.
306. Yehuda, R., Southwick, S., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller, E., and Mason, J. 1990. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Neural Ment. dis.* **178**: 366-369.
307. Yehuda, R., Southwick, S. M., Krystal, J. H., Bremner, D., Charney, D. S., and Mason, J. W. 1993c. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* **150**: 83-86.
308. Young, E. A. 1990b. Induction of the intermediate lobe pro-opiomelanocortin system with chronic swim stress and β -adrenergic modulation of this induction. *Neuroendocrinology* **52**: 405-414.
309. Young, E. A., Akana, S., and Dallman, M. F. 1990a. Decreased sensitivity to glucocorticoid fast feedback in chronically stressed rats. *Neuroendocrinology* **51**: 536-542.
310. Zangrossy, J. H., and File, S. E. 1992. Behavioral consequences in animal tests of anxiety and exploration of exposure to cat odor. *Brain Res. Bull.* **29**: 381-388.

8. AGRADECIMIENTOS

En estos cuatro párrafos quisiera expresar mi agradecimiento a todos aquellos que hicieron posible que mi sueño de investigar se hiciera realidad y que hoy pueda presentar mi tesis. Atrás quedan muchos años de esfuerzo, trabajo y sacrificio por algo que yo realmente creí, que me permitió crecer como persona y como científica. Digo esto, porque dejar Argentina, dejar mi país, significó un gran sacrificio además de renunciar a muchas cosas para luchar por lo que creía y por lo que quería, hacer ciencia.

Al Dr. Antonio Armario García, por aceptarme trabajar en su grupo, por la dirección y ayuda en la realización de este trabajo. Porque gracias a su rigor científico y al tiempo invertido, ha tratado que me formara con criterio para que lograra mis objetivos con bases sólidas, aunque eso significara un mayor esfuerzo.

Al Instituto de Cooperación Iberoamericana (ICI) y a la Generalitat de Catalunya por haberme otorgado las becas que me permitieron realizar este trabajo.

A la Dra. Marta Suarez, la persona que me inició en el mundo de la investigación y que hizo despertar en mí el interés y las ganas de trabajar en ciencia. Creyó en mí y me apoyó incondicionalmente para venir a estudiar a Barcelona. Y hoy, puedo decir, que ni la distancia ni los años pudo olvidar esta fuerte amistad

A mis compañeros de grupo que han compartido todos estos años y que sin su ayuda no hubiera sido posible la realización de estos experimentos: Arantxa, Astrid, Miquel, Paqui, Pilar, Octavi, Cristina y Xavi. Y una compañera que fue de mucho soporte en mis comienzos, y que siempre la recordaré con mucho cariño, Rosa.

A Pedro Pablo, un amigo y un compañero como pocos, con el que he compartido muchos momentos dentro y fuera de la facultad y que con su sencillez y calidad humana ha sabido apoyarme en los buenos y malos momentos.

A Roser por el tiempo que dedicó a enseñarme y ayudarme con la estadística, por su buena predisposición en todo momento, al igual que Marta en las técnicas con animales, gracias por vuestra amistad.

A Josep por ser una persona tan transparente y tan profunda, que con su optimismo y entusiasmo siempre ha intentado combatir mi desánimo en los momentos más difíciles. Gracias por escucharme, aconsejarme y por tu ayuda en el laboratorio cuidando cada día todas las ratas.

A los compañeros y profesores del departamento: a los del laboratorio de MT, Mercè y Amalia por su cariño e interés, apoyándome en esta última etapa tan dura, Quino, Javier y Juanma. A los del laboratorio de peces, Adriana por compartir conmigo muchas cosas en común, Abbas, Anna, Leif, Lluís, Pep y Cristina. Y no podía olvidarme de Olga, nuestra supersecretaria que siempre nos ha ayudado poniendo su cuota de humor, gracias !!!

A Marisa, una amiga muy especial que ha compartido conmigo mi vida en Barcelona desde el primer día y ha sabido comprender mi día a día en la universidad. Gracias por estar siempre a mi lado.

No podía olvidarme de mis amigas de toda la vida, que aunque la distancia nos haya separado, nuestros sentimientos siguen inalterables como el primer día: Andrea, Cristina, Fabiana, Paulina y Teresita. Gracias por apoyarme en este viaje sin retorno y por creer en que podría hacer realidad mi proyecto.

A todos mis amigos y a mi familia de Barcelona, que me acogieron con mucho cariño y me hicieron sentir como en mi propia tierra, animándome y apoyándome siempre.

Y por último quiero dar mis más sinceras gracias a mi familia, que aunque sea realmente en la distancia, han vivido junto a mí toda mi experiencia.

A mis padres, ya que aceptaron con entereza mi decisión de marcharme y aunque esto resultara muy duro, su apoyo, su comprensión, su tolerancia y sobre todo su amor, hicieron que hoy pudiera terminar mis estudios.

A ti papá, que siempre me animaste y creíste en mi capacidad para venir a realizar mi tesis, aunque ya no puedas verlo te dedico todo mi trabajo para ti.

A mi madre, a mi hermana y a Hugo, por haber estado siempre a mi lado, por ayudarme a sobrellevar los momentos más difíciles y compartir conmigo hoy esta ilusión.

A David, decirte “GRACIAS” es poco. Sé que han sido años muy duros en el que hemos tenido que sacrificar muchas cosas, pero también muy felices y enriquecedor. Te has implicado completamente en mi trabajo, me has ayudado y me has apoyado, muy especialmente en los momentos más difíciles, haciéndome tener confianza en mis posibilidades. Seguramente sin ti todo hubiese sido muy diferente.

Muchas gracias a todos