

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

BIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO - 090

Profesor Asociado Regular Dr. Rubén N. Muzio

TEÓRICO

“Estrés y Ansiedad”

Dr. Rubén N. Muzio

2014

BIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO

Teórico – Estrés y Ansiedad

Dr. Rubén N. Muzioi

(Traducción y adaptación libre extraída del Capítulo 12 del Libro BIOLOGICAL PSYCHOLOGY. 2009. James W. Kalat. 10th. Ed. Wadsworth, Cengage Learning, California, USA)

INTRODUCCIÓN

EMOCIONES, RESPUESTAS AUTONÓMICAS Y SALUD

Durante la mayor parte de su historia, la medicina moderna explicó las enfermedades en términos puramente físicos: bacterias, virus, toxinas, o deficiencias vitamínicas, por ejemplo. Los investigadores le han dado poco crédito a la idea de la “voluntad de vivir” o cualquier otra relación entre los pensamientos y la salud. Tales conceptos sonaban demasiado místicos, o espirituales, parecidos a las supersticiones que los médicos estaban tratando de reemplazar. Para tomar un caso extremo, cuando los soldados regresaban de la batalla con “estado de shock por bombardeos”, ahora llamado **desorden de estrés postraumático**, muchos médicos rechazaron la noción de que el miedo de los soldados pudiera tener algo que ver con esta condición. Al contrario, sugirieron que la explicación residía en hipótesis rebuscadas tales como “el aire ionizado provocado por el silbido de las balas de cañón” y otras hipótesis similares. (McMahon, 1975).

En la actualidad, es indudable que las experiencias estresantes y los pensamientos de desesperación pueden incrementar el riesgo de muchas clases de enfermedades. Por el contrario, el apoyo social, el sentido del humor y otras emociones positivas pueden prolongar la supervivencia o al menos mejorar la calidad de vida en las personas con enfermedades serias. Encontrar una conexión entre los factores psicológicos y la salud no es ni místico ni anticientífico. En esencia, esta conexión se traduce en lo que llamamos “factores psicológicos” o “eventos mentales”, que no es más que otro término que los psicobiólogos utilizan para describir “actividad cerebral”, la cual puede influenciar las funciones corporales.

La apreciación de los factores psicológicos en la salud es una idea relativamente nueva en la Medicina Occidental. También representa una tendencia creciente en la psicología: el enfoque de la *medicina del comportamiento*, un campo que considera la influencia de los hábitos de comida y bebida, del fumar, del estrés, del ejercicio y otros comportamientos sobre la salud de las personas.

Desafortunadamente, es fácil confundir la visión de que la experiencia puede afectar la salud, con una idea anticuada que básicamente culpa a la víctima por su enfermedad. En la época medieval mucha gente creía que las enfermedades eran un castigo por los pecados; el equivalente en la actualidad es la creencia de que las personas enferman o tienen dificultades para recuperarse porque no controlan el estrés en su vida, o porque no tuvieron pensamientos suficientemente positivos. Los adeptos a esta visión han provocado inadvertidamente que los pacientes con cáncer u otras enfermedades serias se sientan culpables.

Evidentemente, los factores psicológicos tienen *algún* tipo de control sobre la salud y la enfermedad, por lo que es importante saber más acerca de este control. Pero no tienen, de ninguna manera, el control completo.

Sistema nervioso autónomo y enfermedades “psicosomáticas”

La mayor parte de las repuestas autonómicas de las personas es bastante coherente a lo largo del tiempo. Algunas personas pueden mostrar una respuesta simpática más fuerte y más rápida a una amplia variedad de estímulos que la que muestra otra gente. También tienden a mostrar mayor emotividad y mayor actividad general. Además son generalmente más gregarios, impulsivos, con más facilidad para la distracción y menos pacientes (Shields, 1983). En otras palabras, la respuesta del sistema nervioso simpático está muy relacionada con lo que llamamos personalidad.

Las personas con una alta respuesta del sistema nervioso simpático también tienden a ser relativamente más vulnerables a las enfermedades cardíacas y a otros desórdenes orgánicos. A este tipo de enfermedades, que surgen dependiendo de las características de impulsividad y emotividad de los individuos, se las suele llamar *enfermedades “psicosomáticas”*. Si bien las ciencias psicológicas han descripto la importancia de los procesos emocionales en la aparición y desarrollo de algunas enfermedades, este proceso es difícil de cuantificar y precisar, pues depende de múltiples factores y variables (hecho que hace muy difícil su abordaje y estudio). En este punto, es importante notar que el nombre “enfermedad psicosomática” se presta a interpretar falsamente que hay una disociación entre el “cuerpo” y la “mente”, pensamiento dualista que está lejos de la psicología científica actual, ligada naturalmente a las neurociencias. Aclarado este concepto, cabe mencionar que en este tipo de trastornos la probabilidad de contraer la enfermedad, o recuperarse de ella, depende en parte de la personalidad de la persona o de su experiencia. Una enfermedad psicosomática es real, no es imaginaria ni simulada. Por ejemplo, se

puede decir que una enfermedad del corazón es “psicosomática” en el sentido de que es algo más común entre gente hostil que entre la gente que tiene mayor predisposición a estar relajada y puede tomarse las cosas con más calma (Booth-Kewley & Friedman, 1987).

Papel del Sistema Nervioso Autónomo en la Formación de Úlceras

Una enfermedad que está muy influenciada por el sistema nervioso autónomo es la úlcera (heridas abiertas en las paredes del estómago y los intestinos). Las úlceras se pueden formar por diversas causas, pero las personas que experimentan severos desórdenes relacionados con el trabajo (estrés laboral) tienen más posibilidades de ser vulnerables. Debido a las dificultades para el estudio de la formación de úlceras en humanos, se han desarrollado modelos experimentales en animales.

Uno de los primeros experimentos donde se estudió una situación de estrés relacionado con el trabajo se realizó en monos (Brady et al., 1958). Se colocaron parejas de monos en sillas dentro de un set experimental de condicionamiento operante aversivo (ver Figura 1). Un pie de cada mono estaba unido a un electrodo que transmitía cada 20 segundos una descarga eléctrica de baja intensidad, pero suficiente como para producir una sensación epitelial displacentera. Uno de los monos, denominado el **ejecutivo** del par, podía *evitar* la descarga apretando una palanca frente a él que interrumpía la activación del estimulador eléctrico. Si el mono ejecutivo presionaba la palanca al menos una vez cada 20 segundos, ninguno de los dos monos recibía una descarga. Pero si esperaba un poco más, ambos monos recibirían una descarga eléctrica cada 20 segundos hasta que el mono ejecutivo presionara la palanca otra vez. El segundo mono, denominado **pasivo**, no tenía control sobre las descargas (en este caso, la palanca no estaba conectada al estimulador). El procedimiento duró seis horas cada sesión, dos veces por día todos los días. Dentro de la primera o segunda hora de la primera sesión, cada mono ejecutivo había aprendido bien la respuesta, y había evitado las descargas eléctricas en forma casi completa.

Como esperaban los investigadores, el mono ejecutivo tuvo úlceras y el mono pasivo no. ¿Porqué? La respuesta a esta pregunta no es clara, fundamentalmente debido a que el diseño experimental de este primer experimento fue imperfecto y, por lo tanto, los resultados no son fáciles de interpretar. La razón principal fue que los papeles de ejecutivo y pasivo no fueron asignados al azar, sino más bien hecho en base a la facilidad que mostraba previamente cada sujeto para aprender la

respuesta de palanqueo, que luego les iba a permitir evitar las descargas. En esta situación, por ejemplo, podría ocurrir que los animales que aprendían a responder rápido también fueran más nerviosos y tuvieran mayor posibilidad de desarrollar úlceras. Más allá de que esta posibilidad fuera cierta, el experimento no explica por qué los monos ejecutivos tuvieron úlcera y los pasivos no, dado que hubo un sesgo en la elección de los sujetos experimentales. Por lo tanto, el factor clave para explicar esos resultados podría haber sido una combinación de esfuerzo emocional y desgaste físico.

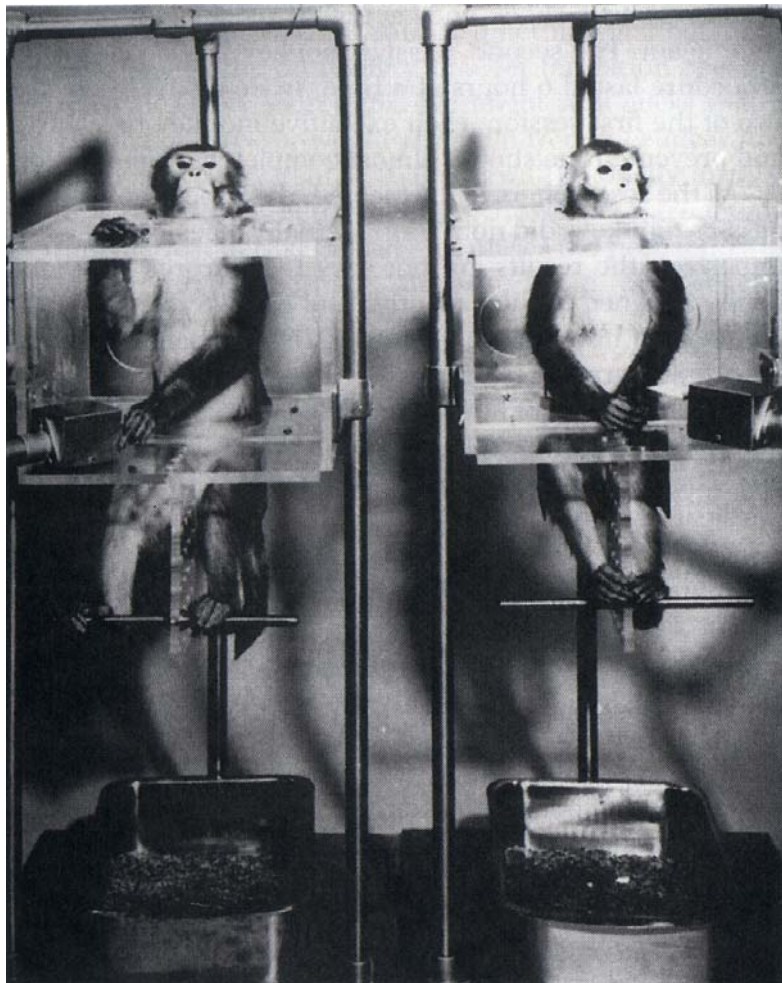


Figura 1. Experimento mostrando un *mono ejecutivo* y un *mono pasivo*. Cuando el mono ejecutivo presionaba la palanca, evitaba temporalmente una descarga eléctrica para ambos monos. Notar la expresión relajada del mono pasivo (Brady et al., 1958).

Otro experimento realizado por Foltz y Millett (1964) complementa los resultados obtenidos en el estudio anterior. Estos autores repitieron el experimento del mono ejecutivo, excepto que *usaron el mismo mono pasivo con tres ejecutivos diferentes*. Luego que un mono ejecutivo había sido utilizado durante unas pocas

semanas, era reemplazado por un segundo. Este nuevo mono ejecutivo, al ser inexperto en el uso del aparato, necesitaba un par de horas para aprender qué tenía que hacer para evitar las descargas. Durante este período, el mono pasivo giraba vigorosamente en su silla, gritando y haciendo gestos, hasta que el mono ejecutivo comenzaba a evitar las descargas en forma persistente. Por último, cuando un tercer mono no entrenado reemplazaba al segundo, el mono pasivo volvía a hacer la misma rutina y rápidamente desarrollaba un severo caso de úlcera. Evidentemente, las úlceras no se originan por “estar a cargo”, sino por un estado de gran excitación, cualquiera sea su causa. Un mono ejecutivo tiene úlcera por luchar para evitar las descargas, en tanto que un mono pasivo puede tener úlcera por recibir muchas descargas inescapables.

También se han realizado experimentos similares en ratas. En este caso, las ratas ejecutivas nunca lograron el 100% de evitación de las descargas como lo hicieron los monos. Las ratas pasivas desarrollaron más úlceras que las ejecutivas, presumiblemente porque *no pudieron ni controlar las descargas ni predecir su comienzo* (Weiss, 1968, 1971a, 1971b). Hay que destacar que las úlceras no son el resultado de las descargas en sí mismas (ya que en este caso ambos animales tuvieron el mismo número de descargas), sino de la falta de una respuesta de afrontamiento adecuada en las ratas pasivas.

Siendo en algún aspecto iguales, las descargas impredecibles causan más úlceras que las descargas predecibles (Guile, 1987). Cuando las descargas u otros factores de estrés son predecibles, el individuo puede estar alerta en los momentos apropiados. Cuando son impredecibles, el individuo debe estar alerta y tenso todo el tiempo.

Otro aspecto importante a considerar es que las úlceras no se forman durante los períodos de estrés, mientras los animales están recibiendo descargas o pulsando las palancas para evitarlo, sino durante el período de descanso posterior (Desiderato et al., 1974). El período de descargas determina una alta activación del sistema nervioso simpático; en tanto que durante el período de descanso, el sistema parasimpático reacciona liberando un exceso de jugos digestivos que dañan las paredes internas del estómago e intestinos causando úlceras.

Sin embargo, las secreciones digestivas no brindan una explicación completa. Durante un período de estrés, y especialmente durante las primeras dos horas luego del período de estrés, el estómago hace muchas contracciones lentas pero intensas. Estas contracciones rompen la cubierta mucosa protectora del estómago y exponen las paredes estomacales a las secreciones digestivas (Garrick, 1990; Garrick et al., 1989).

¿Cómo puede una persona con una predisposición a padecer úlcera, incapaz de prevenir una experiencia estresante, evitar desarrollarla? El comer algo, justo antes o después de la experiencia disminuye en gran medida la posibilidad de formación de úlcera porque la comida ayuda a absorber el exceso de secreciones digestivas. Se podría pensar que un factor de estrés moderado luego de un factor de estrés más importante, podría ayudar a reducir la formación de úlcera al posibilitar que el sistema simpático se “calme gradualmente” en lugar de llevar violentamente hacia una reacción del parasimpático. Sin embargo, la introducción de factores de estrés moderados breves en los períodos de descanso en realidad incrementa la probabilidad de úlceras (Murison & Overmier, 1990; Overmier et al., 1987). La razón de esto permanece hasta ahora incierta.

ESTRÉS CRÓNICO, SISTEMA INMUNE Y SALUD

Antes de continuar, es necesario hacer una breve precisión acerca de la terminología utilizada en esta sección, que involucra al concepto de *estrés*. El término **estrés** (según fuera utilizado tempranamente por el fisiólogo Walter Cannon; Cannon & De La Paz, 1911) se refiere a la *reacción fisiológica causada por la percepción de situaciones aversivas o amenazantes*. En tanto que los *estímulos o situaciones estresantes* se definen como **estresores**.

Teniendo en cuenta estos conceptos, podemos entonces decir que hasta este momento hemos considerado los efectos de períodos de estrés relativamente breves (**estrés agudo**), que duran de unos segundos a unas horas, y que requieren una acción vigorosa. Sin embargo, a veces nos encontramos con otra clase de estrés: problemas que parecen suceder desde hace mucho tiempo, problemas ante los cuales podemos hacer poco o casi nada (**estrés crónico**). Por ejemplo, el gobierno construye un basurero tóxico en nuestro barrio. Una persona querida muere de repente, y tenemos que vivir sin esa persona de la cual estábamos pendientes. Nuestro negocio está a punto de fracasar y nos enfrentamos a la preocupación constante de si podremos pagar las cuentas. En estos casos, la respuesta corporal a los estresores crónicos difiere de la respuesta ante emergencias temporarias. De hecho, hay diferentes respuestas a diferentes estresores crónicos. Aunque muchas veces encontramos conveniente hablar del estrés como un concepto general, debemos admitir que el término está definido pobremente y que la mayoría de las

generalizaciones acerca del estrés están sujetas a múltiples excepciones (Engel, 1985).

Los estresores excitan tanto al sistema nervioso simpático como al eje HPA, compuesto por el *hipotálamo*, la glándula *hipófisis* (pituitaria) y la *corteza adrenal*. Con un período de estrés prolongado, los efectos del eje HPA se vuelven más conspicuos. El hipotálamo induce que la glándula hipófisis anterior secrete la *hormona adrenocorticotrofina* (ACTH), quien a su vez estimula a la corteza adrenal para secretar *cortisol* y otras hormonas. El **cortisol** aumenta el azúcar en sangre y aumenta el metabolismo (ver Figura 2). El incremento en el suministro de energía a las células les permite llevar un gran nivel de actividad para afrontar la situación de estrés. En este caso de estrés prolongado existe una actividad sostenida del sistema endócrino, en vez del brusco estallido de actividad de tipo “ataque o fuga” asociada con el sistema nervioso simpático que se da en una situación de estrés agudo. De hecho, un individuo con una secreción de cortisol elevada puede actuar de forma pasiva e inactiva la mayor parte del tiempo. El *cortisol* y otras hormonas *transforman la energía hacia un incremento de azúcar en sangre y un aumento del metabolismo, pero al mismo tiempo la alejan de la síntesis de proteínas*, incluyendo los *anticuerpos* (proteínas necesarias para el sistema inmune). A corto plazo, este cambio puede no ser un problema; sin embargo, *el estrés que continúa por semanas o meses puede debilitar el sistema inmunológico y dejar al individuo vulnerable ante una gran variedad de enfermedades*. En resumen: el estrés agudo (breve u ocasional) plantea pocas amenazas para la salud; en contraste, el estrés crónico (constante y prolongado) es un problema más serio.

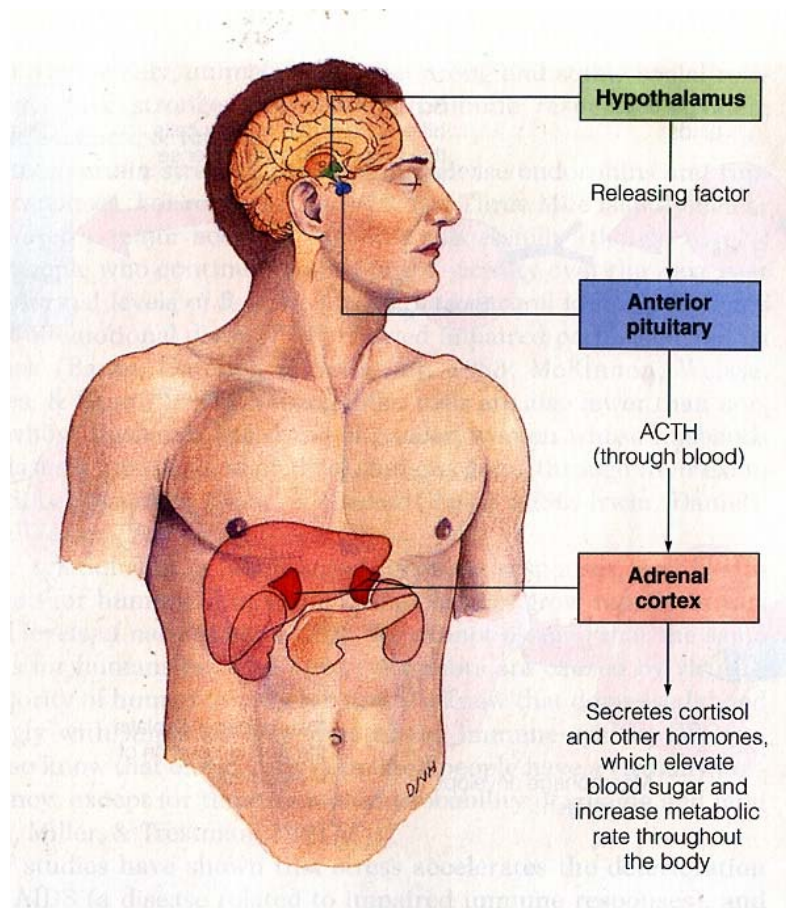


Figura 2. Eje hipotálamo/hipófisis anterior/corteza adrenal. El estrés prolongado lleva a la secreción de la hormona adrenal llamada *cortisol*, que eleva el azúcar en sangre e incrementa el metabolismo. Estos cambios ayudan al cuerpo a sostener una actividad prolongada, pero a expensas de una *disminución de la respuesta del sistema inmune*.

El Sistema Inmune

El sistema inmune es un conjunto de estructuras que protege al individuo contra agentes intrusos, tales como virus y bacterias (ver Figura 3). El sistema inmune es como una fuerza policial: si es demasiado débil, los “criminales” (virus y bacterias) se vuelven salvajes y hacen daño. Si se vuelve demasiado fuerte o poco selectiva, comienza a atacar a los ciudadanos (las propias células del cuerpo). Cuando el sistema inmune ataca a las células normales llamamos al resultado una *enfermedad autoinmune*.

Los elementos más importantes del sistema inmune son los leucocitos, comúnmente conocidos como glóbulos blancos (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1993; O’Leary, 1990). Los leucocitos se producen en la *médula ósea* y luego emigran a diversos órganos tales como el timo, el bazo y los ganglios linfáticos periféricos. Estos órganos almacenan los leucocitos y promueven su maduración hasta que

algún cuerpo extraño cause su liberación. Los leucocitos patrullan la sangre y otros fluidos buscando intrusos. Cada célula tiene en su superficie ciertas proteínas específicas y diferenciales llamadas **antígenos** (moléculas que hacen que el sistema inmune genere anticuerpos). Cuando un leucocito encuentra una célula con antígenos diferentes al resto del cuerpo (lo cual indica que está presente un agente patógeno), responde a este antígeno como una señal de ataque.

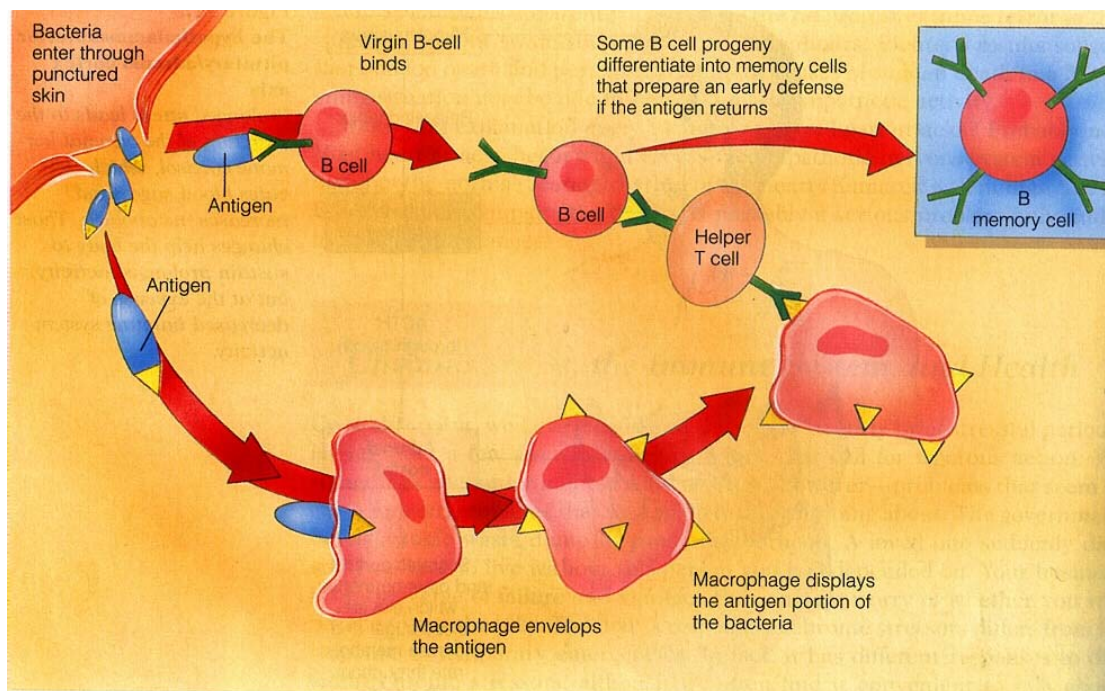


Figura 3. Respuesta del sistema inmune a una infección bacteriana. Un macrófago (un tipo de glóbulo blanco diferenciado) fagocita a una bacteria, y muestra en su superficie uno de los antígenos bacterianos (proteína diferencial). Mientras tanto, un linfocito B también se combina con la bacteria y produce anticuerpos (proteína complementaria) contra ese antígeno bacteriano. Un tipo de linfocito T (célula T cooperadora -*helper*-) se une tanto a un macrófago como a un linfocito B; esto estimula al linfocito B a generar copias de sí mismo (linfocitos de memoria B), los cuales inmunizan al organismo contra futuras infecciones de la misma clase de bacteria.

Un tipo de leucocito, el **linfocito B** (que madura en la médula ósea) produce anticuerpos específicos para atacar a un antígeno determinado. Los anticuerpos son proteínas con forma de **Y** que circulan por la sangre, y se unen específicamente a una clase de antígeno, como una llave que solamente se ajusta a una cerradura (en realidad, molecularmente constituyen secuencias complementarias de proteínas). El organismo sintetiza anticuerpos contra los antígenos particulares que encontró. Por ejemplo, si alguna vez tuvimos sarampión, nuestro sistema inmunológico desarrolló anticuerpos contra el virus del sarampión y nos protegerá contra un futuro contagio de la misma enfermedad. La estrategia que subyace a la vacunación, tal como la vacuna contra el sarampión o la polio, es introducir una forma atenuada del virus,

haciendo que el cuerpo pueda desarrollar anticuerpos contra el virus sin desarrollar la enfermedad.

Otra clase de leucocitos son los **linfocitos T** (llamados así porque maduran en el timo), los cuales atacan directamente a las células intrusas o estimulan una respuesta de otras células del sistema inmune. La célula T puede atacar una célula cancerosa, una célula infectada por un virus, o a cualquier otra célula que identifique como extraña. Las células T son normalmente muy útiles, pero después de un trasplante quirúrgico pueden convertirse en un problema: ellas atacan al tejido transplantado, a menos que los médicos puedan suprimir la actividad de los linfocitos T o generar mecanismos para que los mismos acepten el tejido transplantado.

Las **células “killers” (asesinas)**, son células sanguíneas que atacan a cierta clase de células tumorales y a células infectadas con virus. Las células *killers* no son específicas en sus blancos. A diferencia de un anticuerpo o de un linfocito T, cada uno de los cuales ataca sólo a una clase de agente intruso, una célula *killer* puede atacar diferentes clases de intrusos.

Efectos del Estrés sobre el Sistema Inmune

Contrariamente a las creencias largamente sostenidas en biología, sabemos que el sistema nervioso tiene un control considerable sobre el sistema inmune. El estudio de este control es llamado *Psiconeuroinmunología* (O’Leary, 1990; Vollhardt, 1991). Uno de los puntos claves en Psiconeuroinmunología, es el estudio de cómo el estrés altera la respuesta inmune. Desafortunadamente el término estrés se aplica a una amplia variedad de sucesos y diferentes clases de estrés producen diferentes efectos en el cuerpo.

Ciertas clases de eventos estresantes prolongados, tales como descargas eléctricas intermitentes en los pies, pueden provocar la liberación de endorfinas. Las endorfinas disminuyen el dolor pero también suprimen los niveles sanguíneos de células *killers*. Las inyecciones de morfina (que estimulan las sinapsis endorfinicas) pueden disminuir directamente los niveles de células *killers*, aunque no tan fuertemente como lo hacen las descargas en los pies (Mogil et al., 1993). Luego de una depresión de las células *killers*, los animales son altamente vulnerables; si desarrollan un tumor, el tumor crece más rápidamente que en otros animales (Sklar & Anisman, 1981). Por el contrario, los animales que tienen una relación social fuerte y estable suelen tener respuestas inmunológicas más altas que el promedio (Cohen et al., 1992).

En humanos, ciertas experiencias estresantes también provocan la liberación de endorfinas y suprimen las respuestas inmunes. Por ejemplo, en 1979 la Planta Nuclear de Three Mile Island sufrió un accidente serio que fue exitosamente (aunque someramente) contenido. Las personas que siguieron viviendo en los alrededores a lo largo del siguiente año, tuvieron niveles más bajos que los normales de linfocitos B, linfocitos T y células *killers*. También se quejaron de distrés emocional y mostraron un rendimiento bajo en diferentes pruebas (Baum et al., 1983; McKinnon et al., 1989). Los niveles de células “killers” también están más bajos que los normales en mujeres cuyos maridos se están muriendo de cáncer, en mujeres cuyos maridos murieron dentro de los últimos seis meses, y en estudiantes de medicina que están en época de exámenes (Glaser et al., 1986; Irwin et al., 1988).

Sin embargo, la relación entre estrés, respuesta inmune y salud permanece incierta para los humanos. Sabemos que un ánimo deprimido tiene una fuerte correlación con respuestas disminuidas del sistema inmunológico (Weisse, 1992), pero también sabemos que las personas con depresión crónica tienen una expectativa de vida casi normal, excepto porque tienen una probabilidad aumentada de suicidio o accidentes fatales (Stein et al., 1991).

Una gran cantidad de estudios mostraron que el estrés acelera el deterioro asociado con el SIDA (enfermedad asociada con respuestas deficientes del sistema inmunológico), y que las experiencias paliativas de estrés tales como el apoyo social, mejoran la salud de los pacientes con cáncer. Desafortunadamente, aún sabemos poco acerca de cuáles son las clases de estrés más peligrosos y cuáles son las clases de experiencias positivas más benéficas. Tampoco la investigación nos dice cuántos de estos efectos saludables dependen de los cambios relacionados con el estrés en el sistema inmunológico y cuántos dependen de otros factores (Cohen & Williamson, 1991). Por ejemplo, las personas que sienten una tensión emocional son menos proclives que otra gente a tomar su medicación prescrita y a hacer ejercicio y comer apropiadamente; son más proclives que otras a asumir conductas de riesgo y a quejarse acerca de cuestiones menores. Determinar la relación exacta entre la experiencia y las enfermedades en humanos constituye un gran desafío de investigación a largo plazo.

MIEDO Y ANSIEDAD

Distinguimos el miedo y la ansiedad en base a la aparición de estos fenómenos. El *miedo* ocurre en una situación de tiempo limitado y de la cual hay un potencial escape, tal como estar en un pequeño bote durante una tormenta. La *ansiedad* dura más tiempo y es un estado del cual hay menos posibilidades de escapar. Por ejemplo, una persona puede tener ansiedad acerca del futuro, acerca de su relación con otras personas, o una ansiedad general “flotante” que no está relacionada con ningún estímulo identificado. El miedo es una función útil que nos aleja de los peligros. Una ansiedad leve puede promover cautela; pero más allá de un cierto grado, la ansiedad comienza a interferir con la actividad normal. Se han hecho muchos progresos acerca de la comprensión de la base fisiológica del miedo y de la ansiedad.

La amígdala: Miedo y Ansiedad

Con algunas excepciones, si no todos, nuestros miedos son o aprendidos o al menos modificados por la experiencia. Consideremos la respuesta de alarma (susto) que tenemos ante un sonido fuerte inesperado. Aunque nos sobresaltemos un poco luego de un sonido fuerte, la respuesta es mucho mayor si ya estábamos tensos (porque alguien nos gritó, por ejemplo) o preocupados (por estar caminando en un barrio desconocido durante la noche). Las personas con desordenes de estrés post-traumático muestran una respuesta de alarma mayor comparada con otras personas en prácticamente la misma situación (Shalev et al., 1992).

Los psicólogos miden el *aumento de una respuesta de alarma como un indicio del miedo o la ansiedad*. Una virtud de esta medición es que puede ser usada tanto en animales no humanos como en humanos. Típicamente, los investigadores miden primero la respuesta muscular de los animales a un sonido fuerte. Después, aparean repetidamente algunos estímulos, digamos una luz con una descarga. Finalmente, presentan la luz antes que el sonido fuerte y determinan cuánto más salta el animal luego de la combinación de estímulos, comparado con lo que salta después del ruido solamente. (Se utiliza un grupo control usando un estímulo luminoso que no se acompaña con la descarga, pues necesitamos estar seguros que el efecto de la combinación de la luz más el sonido se debe a que el animal ha aprendido acerca de la luz). Los resultados de tales estudios muestran que después que los animales han aprendido una asociación entre algunos estímulos y la descarga, los estímulos se

convierten en una “señal de miedo”; la presentación de este estímulo justo antes que el sonido fuerte, aumenta la respuesta del animal al sonido.

Usando este diseño básico, los investigadores determinaron el papel de varias áreas cerebrales en los miedos aprendidos. El área clave es la **amígdala** (Figura 4).

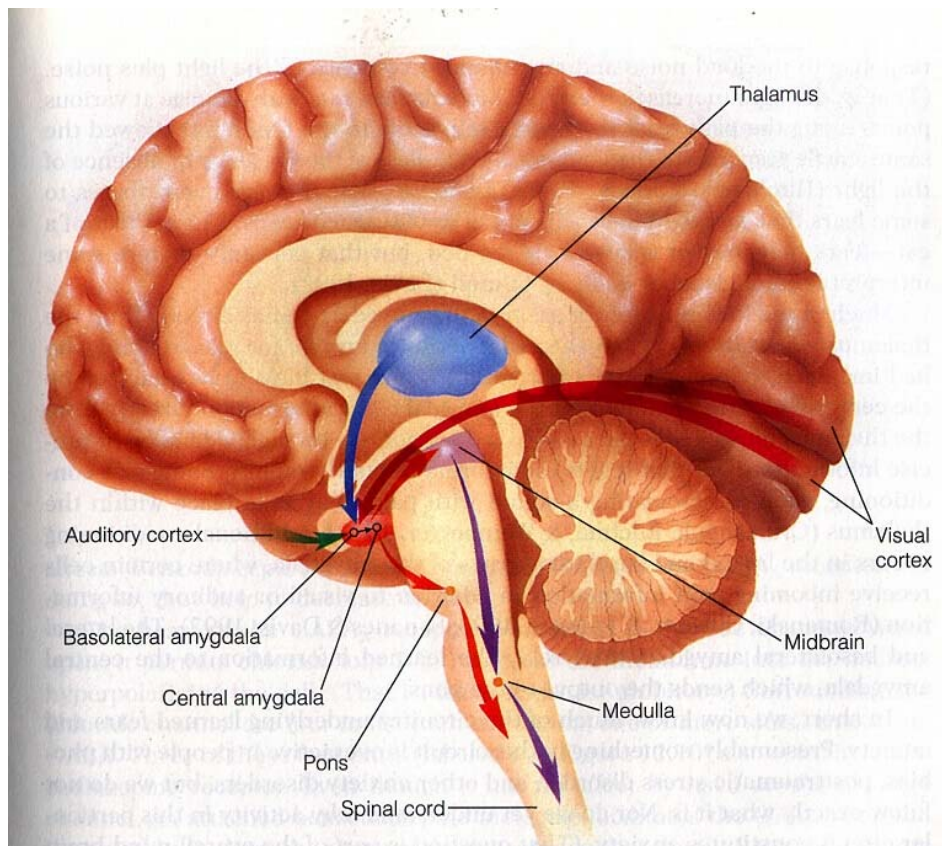


Figura 4. La amígdala y sus conexiones relevantes para el aprendizaje de los miedos. Las células en los núcleos lateral y basolateral de la amígdala reciben información visual y auditiva. Luego envían señales a la amígdala central, quien a su vez manda sus señales al cerebro posterior (ya sea a la protuberancia -pons-, a la médula espinal, o posiblemente a ambas). Las señales de la amígdala a la parte posterior del cerebro pueden aumentar las respuestas de miedo, tales como la respuesta de alarma. Un daño en cualquier punto a lo largo de esta ruta desde la amígdala hasta el cerebro posterior, interfiere con los miedos aprendidos, aunque no bloquea la respuesta de alarma en sí misma.

Una rata con una lesión en la amígdala, particularmente en el núcleo central de la amígdala, muestra una respuesta de alarma normal ante un sonido fuerte pero no muestra una respuesta de alarma aumentada ante la combinación de una señal de miedo más un sonido fuerte (Phillips & LeDoux, 1992). En general, tales animales no aprenden nuevos miedos ni retienen los miedos aprendidos que han adquirido antes del daño cerebral (Kim & Davis, 1993).

La amígdala envía sus señales a varias partes del cerebro; sus conexiones con el hipotálamo controlan las respuestas de miedo autonómicas (tales como un incremento de la presión sanguínea), mientras que sus conexiones con el cerebro posterior controlan las vacilaciones, inmovilidad y respuestas esqueléticas similares (LeDoux et al., 1988).

Las conexiones exactas a la parte posterior del cerebro están todavía en discusión. Algunas investigaciones sugieren que hay una conexión directa del núcleo central de la amígdala a la protuberancia (Rosen et al., 1991). Otras investigaciones sugieren una ruta desde la amígdala central al cerebro medio, quien a su vez hace llegar la información a la médula (Yeomans & Pollard, 1993). La Figura 4 muestra ambas rutas propuestas. En cada uno de estos casos un daño en cualquier punto de la ruta desde la médula central a la parte posterior del cerebro bloquea el efecto de las experiencias sobre las respuestas de alarma. Una rata con tal tipo de lesión, todavía muestra respuestas de alarma a sonidos fuertes, pero no llega a mostrar miedos aprendidos o potenciales.

En un estudio se expusieron ratas repetidamente a una luz seguida por una descarga y luego se midieron sus respuestas a estallidos de sonido fuerte, con o sin la presencia simultánea de luz. Las ratas intactas mostraron una respuesta de alarma moderada al sonido fuerte y una respuesta aumentada a la luz más el sonido (es decir, que la luz incrementó su miedo). Por el contrario, las ratas con daño en varios puntos a lo largo de la vía que va desde la amígdala central a la parte posterior del cerebro, mostraron la misma respuesta de alarma al sonido fuerte, en presencia o ausencia de luz (Hirchcock & Davis, 1991). Evidentemente, esta vía también contribuye a algunos miedos que podrían considerarse como no aprendidos, como el que una rata le tiene a un gato (miedos que pueden o no ser aprendidos), pero que seguramente requieren de alguna interpretación de estímulos visuales o auditivos (Davis, 1992a, 1992b).

Mucha de la información que llega a la amígdala proviene directamente del tálamo. Esta observación constituyó una gran sorpresa para los investigadores quienes imaginaban que toda la información sensorial debía ser analizada en primer término por la corteza cerebral. El hecho que la amígdala reciba aferencias directamente del tálamo implica que ésta no se apoya en información muy detallada o precisa, sino que recibe información de manera rápida. Algún condicionamiento al miedo, tal como la asociación de un tono con dolor puede darse dentro del tálamo (Cruikshank et al., 1992). Un condicionamiento adicional ocurre en los núcleos lateral y basolateral de la amígdala, donde ciertas células reciben información dolorosa sumada a información visual o auditiva (Romanski et al., 1993; Sananes &

Davis, 1992). Estas áreas amigdalinas luego retransmiten la información aprendida hacia la amígdala central que envía sus aferencias a la protuberancia.

En resumen, conocemos ahora gran parte del circuito que subyace a los miedos aprendidos y a la ansiedad. Probablemente, algún componente de este circuito es hiperactivo en individuos que sufren fobias, desórdenes de estrés postraumático y otros tipos de ansiedad, pero desconocemos de qué componente se trata. Tampoco entendemos aún *por qué* la actividad en este circuito particular constituye la base de la ansiedad.

Fármacos que reducen la ansiedad

Hace algunas décadas los **barbitúricos** (una clase de *tranquilizantes*) eran los fármacos más usados para combatir la ansiedad. Aunque los barbitúricos efectivamente reducen la ansiedad tienen dos contras significativas. Tienen una tendencia muy marcada a formar hábitos adictivos y es relativamente fácil matarse con una sobredosis, tanto intencional como accidentalmente, especialmente si se combinan barbitúricos con alcohol.

Otra clase de fármacos ansiolíticos, las **benzodiacepinas**, son mucho más usadas que los barbitúricos pues tienen menos propiedades adictivas, y además porque una sobredosis no tiende a ser fatal. Además de aliviar la ansiedad, las benzodiacepinas relajan los músculos, inducen el sueño y disminuyen la posibilidad de convulsiones; no sólo son usadas como tranquilizantes sino también como pastillas para dormir y como drogas antiepilépticas. Las benzodiacepinas tales como el diazepam (comercialmente llamado Valium), clordiacepóxido (Librium) y alprazolam (Xanax), han sido ampliamente prescritas y usadas por décadas.

Como muchos otros fármacos, las benzodiacepinas fueron consideradas como efectivas mucho antes de que alguien supiera cómo funcionaban. Luego, a fines de los setenta y comienzos de los ochenta, los investigadores descubrieron los receptores postsinápticos específicos a los cuales se ligan las benzodiacepinas en el sistema nervioso central. Los receptores son parte del complejo receptor GABA_A (Figura 5). El complejo incluye un sitio donde se adhiere el neurotransmisor GABA, así como otros lugares donde se adhieren otras sustancias químicas que modifican la sensibilidad de los sitios GABA.

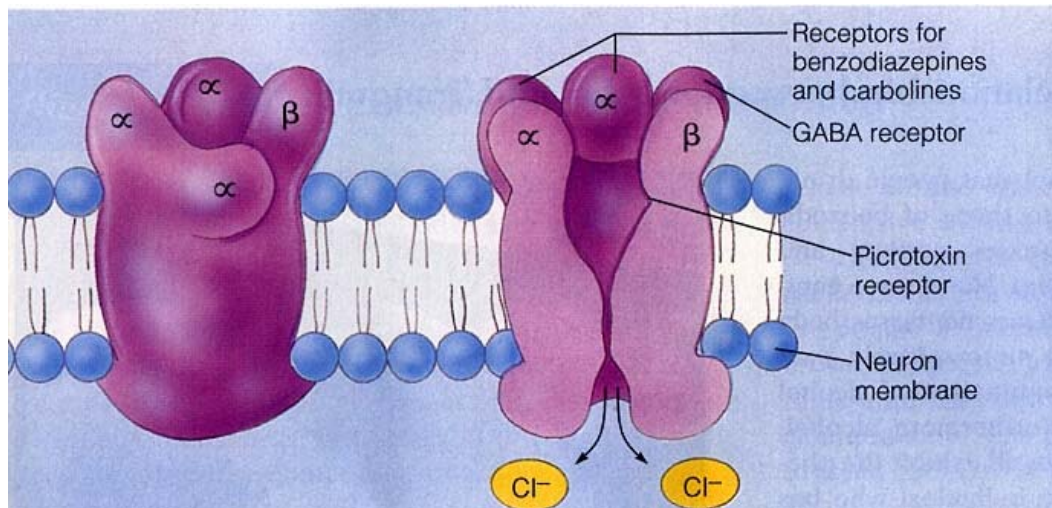


Figura 5. Complejo receptor GABA_A. De los cuatro sitios receptores sensibles a GABA, los tres sitios α también son sensibles a benzodiacepinas. (Guidotti et al., 1986).

El cerebro tiene al menos dos categorías principales de receptores GABA: GABA_A y GABA_B. Los sitios GABA_A aparentemente disminuyen la ansiedad, entre otros efectos. Las benzodiacepinas facilitan la adhesión de GABA a los receptores GABA_A, y al hacerlo ayudan a disminuir la ansiedad. El centro de un **complejo receptor GABA_A** es un canal de cloro. Cuando se abre permite que los iones cloro (Cl^-) atraviesen la membrana hacia el interior de la neurona hiperpolarizando la célula (es decir, la sinapsis es inhibitoria). Alrededor de los canales de cloro hay cuatro unidades, cada una contiene uno o más sitios sensibles al GABA. Tres de estas cuatro unidades (llamadas α en la Figura 5) también contienen un receptor de benzodiacepina. Aunque no tiene efecto por si mismo en el canal de cloro, una molécula de benzodiacepina unida facilita al receptor GABA. Presumiblemente, altera la forma del receptor de manera que el GABA se una más fácilmente o se adhiera más estrechamente (Macdonald et al., 1986). El resultado neto es un aumento del flujo de iones cloro a través de la membrana (pero sólo cuando están presentes tanto las benzodiacepinas como el GABA).

El complejo receptor GABA_A tiene al menos otros dos sitios de adhesión. Uno de estos lugares está realmente dentro del canal de cloro. Algunas drogas, tales como la *picrotoxina*, pueden adherirse a ese lugar, bloqueando el paso de iones de cloro, sin importar lo que hagan las moléculas de GABA o las benzodiacepinas. El otro sitio de adhesión (que no muestra la Figura 5) es sensible a los barbitúricos y a los metabolitos de ciertas hormonas (Majewska et al., 1986). Tal como el receptor de benzodiacepinas, el receptor de barbitúricos facilita la adhesión de GABA a su

propio receptor. El alcohol, un relajante, también facilita la adhesión de GABA y de esta forma aumenta el flujo de iones cloro a través de la membrana.

Al usar el nombre de “receptor de benzodiacepina”, no queremos decir que las benzodiacepinas son las únicas sustancias químicas que se adhieren allí (¿nos hubiera dotado la evolución de receptores que esperen que las compañías químicas desarrollen las benzodiacepinas?). Como podemos esperar, estos receptores son también sensibles a algunas sustancias químicas producidas naturalmente por el cerebro. Dos familias de estas sustancias químicas son conocidas como β -**carbolinas** y **endocepinas**. El término *endocepina* es bastante desafortunado y confuso, porque las endocepinas *producen efectos contrarios a las benzodiacepinas*. Las endocepinas son anti-benzodiacepinas endógenas.

La molécula endocepina más grande y más estudiada es la proteína **Inhibidor de la adhesión de diazepam (DBI)**, la cual bloquea los efectos conductuales del diazepam y de otras benzodiacepinas (Guidotti et al., 1983). Otras dos endocepinas se forman por la división de la molécula DBI (Rouet-Smith et al., 1992). Las β -carbolinas y las endocepinas se adhieren a los mismos receptores que las benzodiacepinas, pero los afectan de forma contraria. En lugar de facilitar la adhesión de GABA, la *inhiben* y de esta forma incrementa la ansiedad, la agitación motora y las respuestas al castigo (Corda et al., 1983; File et al., 1985; Lagarde et al., 1990; Martin et al., 1989). Podríamos preguntarnos por qué el organismo produce sustancias químicas que nos hacen sentir mal. La función de estas sustancias químicas está lejos de ser comprendida, pero sí podemos señalar que situaciones diferentes provocan distintos grados de ansiedad o de miedo. Las β -carbolinas y las endocepinas pueden ser una forma de ajustarse a los niveles de ansiedad.

Desórdenes de Pánico

Podemos aprender más acerca de la fisiología de la ansiedad mediante el estudio de los síndromes clínicos asociados con un exceso de ansiedad. Uno de estos síndromes es el desorden obsesivo-compulsivo (DOC). Otro es el **desorden de pánico**, un síndrome psicológico que afecta alrededor del uno por ciento de los adultos (Robins et al., 1984). Las personas con desorden de pánico sufren ataques ocasionales de miedo extremo, ahogo, palpitaciones cardíacas, fatiga y mareos. Generalmente tienen un sistema nervioso simpático hiperactivado, que cambia

frecuente y rápidamente entre una alta y una baja estimulación cardíaca y de otros órganos (Nutt, 1989).

De acuerdo con este punto de vista, muchos desórdenes de pánico surgirían cuando las personas malinterpretan las señales respiratorias del cerebro y reaccionan como si fueran sofocantes (Klein, 1993). Una de las maneras más fáciles de provocar un ataque de pánico es incrementar los niveles sanguíneos de lactato y dióxido de carbono. Estos niveles sanguíneos se incrementan durante una sofocación. También se incrementan después del ejercicio, o del estrés, o bajo varias condiciones experimentales. Las personas que están sujetas a desórdenes de pánico frecuentemente responden a incrementos moderados de CO_2 o lactato en sangre, como si se estuvieran sofocando, especialmente si creen que no tienen control sobre la situación (Sanderson et al., 1989).

Muchas personas experimentan un ataque de pánico que se agrava por una *hiperventilación* (respirar más frecuente y profundamente de lo que se necesita). Una respiración profunda o dos, puede ser una buena manera de calmarse; pero lo que es bueno en pequeñas dosis, pueden ser dañino en grandes dosis. La hiperventilación prolongada baja los niveles de dióxido de carbono y fosfatos en la sangre, lo cual a su vez disminuye la actividad del sistema nervioso parasimpático (George et al., 1989).

Es decir, que un poco de ejercicio, un poco de estrés, una inyección de lactato, o cualquier cosa que eleve el CO_2 en sangre producirá un gran incremento del porcentaje de CO_2 , lo cual a su vez estimula un aumento agudo de la actividad del sistema nervioso simpático (Gorman et al., 1986, 1989; Woods et al., 1986).

Las personas con desorden de pánico son generalmente tratadas con fármacos, psicoterapia, o ambos. Los fármacos tranquilizantes ayudan a aliviar la ansiedad directamente (Ballenger et al., 1988); aunque el tener esos tranquilizantes disponibles “por si es necesario” también proporciona seguridad. La psicoterapia puede ayudar a los pacientes a romper el ciclo de ataques de pánico que llevan a la hiperventilación, que a su vez conducen a ataques posteriores.

¿Qué podemos aprender acerca de la ansiedad en general al estudiar a los pacientes que padecen desórdenes de pánico? Globalmente, se ha podido reunir información que nos indica que la química de la ansiedad es compleja y está relacionada con la noradrenalina y el GABA (las cuales operan tanto en el cerebro como en el sistema nervioso simpático).

Referencias Bibliográficas

- Ballenger, J. C., Burrows, G. D., Dupont, R. L. et al. (1988). Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial: Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 413-422.
- Baum, A., Gatchel, R. J., & Schaeffer, M. A. (1983). Emotional, behavioral, and physiological effects of chronic stress at Three Mile Island. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51, 565-582.
- Booth-Kewley, S. & Friedman, H. S. (1987). Psychological predictors of heart disease: A quantitative review. *Psychol. Bull.*, 101, 343-362.
- Brady, J. V., Porter, R. W., Conrad, D. G. & Mason, J. W. (1958). Avoidance behavior and the development of duodenal ulcers. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1(1), 69-72.
- Cannon, W. B. & De La Paz, D. (1911). Emotional stimulation of adrenal secretion. *American Journal of Physiology*, 28, 64-70.
- Cohen, S. & Williamson, G. M. (1991). Stress and infectious disease in humans. *Psychological Bulletin*, 109, 5-24.
- Cohen, S., Kaplan, J. R., Cunnick, J. E., Manuck, S. B. & Rabin, B. S. (1992). Chronic Social Stress, Affiliation, and Cellular Immune Response in Nonhuman Primates. *Psychological Science*, 3, 301-304.
- Corda, M. G., Blaker, W. D., Mendelson, W. B., Guidotti, A. & Costa, E. (1983). β -Carbolines enhance shock-induced suppression of drinking in rats. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 80, 2072-2076.
- Cruikshank, S. J., Edeline, J.-M. & Weinberger, N. M. (1992). Stimulation at a site of auditory-somatosensory convergence in the medial geniculate nucleus is an effective unconditioned stimulus for fear conditioning. *Behav. Neurosci.*, 106, 471-483.
- Davis, M. (1992a). The role of the Amygdala in Fear and Anxiety. *Annual Reviews Neurosci*, 15, 353-375.
- Davis, M. (1992b). The role of the amygdala in fear-potentiated startle: Implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol Sci.*, 13(1), 35-41.
- Desiderato, O., MacKinnon, J. R. & Hissom, H. (1974). Development of gastric ulcers in rats following stress termination. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87, 208-214.
- Engel, B. T. (1985). *Stress is a noun! No, a verb! No, an adjective!* In T M Field, P M McCabe and N Schneiderman (Eds). *Stress and Coping* (pp. 3-12). Hillsdale, NJ,: Erlbaum.

- File, S. E., Pellow, S. & Wilks, U. (1985). The sedative effects of CL 218.872, like those of chlordiazepoxide, are reversed by benzodiazepine antagonists. *Psychopharmacology*, 85, 295-300.
- Foltz, E. L. & Millet Jr., F. E. (1964). Experimental Psychosomatic Disease States in Monkeys. I. Peptic Ulcer-"Executive Monkeys". *Journal of Surgical Research*, 4, 445-453.
- Garrick, T. (1990). The Role of Gastric Contractility and Brain Thyrotropin-Releasing Hormone in Cold Restraint-Induced Gastric Mucosal Injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 597, 51-70.
- Garrick, T., Minor, T. R., Bauck, S., Weiner, H., & Guth, P. (1989). Predictable and unpredictable shock stimulates gastric contractility and causes mucosal injury in rats. *Behavioral Neuroscience*, 103, 124-130.
- George, D. T., Nutt, D. J., Walker, W. V., Porges, S. W., Adinoff, B. & Linnoila, M. (1989). Lactate and hyperventilation substantially attenuate vagal tone in normal volunteers. A possible mechanism of panic provocation. *Archives of General Psychiatry*, 46, 153-156.
- Glaser, R., Rice, J., Speicher, C. E., Stout, J. C. & Kiecolt-Glaser, J. K. (1986). Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behav. Neurosci.*, 100, 675-678.
- Gorman, J. M., Battista, D., Goetz, R. R., et al. (1989). A comparison of sodium bicarbonate and sodium lactate infusion in the induction of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry*, 46, 145-150.
- Gorman, J. M., Shear, M. K., Devereux, R. B., King, D. L. & Klein, D. F. (1986). Prevalence of mitral valve prolapse in panic disorder: Effect of echocardiographic criteria. *Psychosom Med* 48, 167-171.
- Guidotti, A., Ferrero, P., Fujimoto, M., Santi, R. M., & Costa, E. (1986). Studies on endogenous ligands (endocoids) for the benzodiazepine/beta carboline binding sites. *Advances in Biochemical Pharmacology*, 41, 137-148.
- Guidotti, A., Forchetti, C. M., Corda, M. G., Konkel, D., Bennett, C. D. & Costa, E. (1983). Isolation, characterization, and purification to homogeneity of an endogenous polypeptide with agonistic action on benzodiazepine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 80, 3531-3535.
- Guile, M. N. (1987). Differential gastric ulceration in rats receiving shocks on either fixed-time or variable-time schedules. *Behav Neurosci.*, 101(1), 139-140.

- Hitchcock, J. M. & Davis, M. (1991). Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 105, 826-842.
- Irwin, M., Daniels, M., Risch, S. C., Bloom, E. & Weiner, H. (1988). Plasma cortisol and natural killer cell activity during bereavement. *Biological Psychiatry*, 24, 173-178.
- Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1993). *Mind and immunity*. In D. Goleman & J. Gurin (Eds.). *Mind/body medicine* (pp. 39–61). Yonkers, NY: Consumer Reports Books.
- Kim, M. & Davis, M. (1993). Lack of a temporal gradient of retrograde amnesia in rats with amygdala lesions assessed with the fear potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 107, 1088-1092.
- Klein, D. F. (1993). False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 50, 306-317.
- Lagarde, D., Laurent, J., Milhaud, C., Andre, E., Aubin, H. J. & Anton, G. (1990). Behavioral effects induced by beta CCE in free or restrained rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 35, 713-719.
- LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., Reis, D. J. (1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci*, 8, 2517-2529.
- Macdonald, R. L., Weddle, M. G. & Gross, R. A. (1986). Benzodiazepine, β -carboline, and barbiturate actions on GABA responses. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 41, 67-78.
- Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D., Barker, J. L. & Paul, S. M. (1986). Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*, 232, 1004-1007.
- Martin, J. V., Cook, J. M., Hagen, T. J. & Mendelson, W. B. (1989). Inhibition of sleep and benzodiazepine receptor binding by a beta-carboline derivative. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 34(1), 37-42.
- McKinnon, W., Weisse, C. S., Reynolds, C. P., Bowles, C. A., & Baum, A. (1989). Chronic stress, leukocyte-subpopulations, and humoral response to latent viruses. *Health Psychology*, 8, 389-402.
- McMahon, C. E. (1975). The wind of the cannon ball: An informative anecdote from medical history. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 26(3), 125-131.
- Mogil, J. S., Sternberg, W. F. & Liebeskind, J. C. (1993). *Studies of pain, stress and immunity*. In: Chapman, C. R. and Foley, K. M. (Eds.). *Current and Emerging*

- Issues in Cancer Pain: Research and Practice. Raven Press: New York, pp. 31-47.
- Murison, R., & Overmier, J. B. (1990). Proactive actions of psychological stress on gastric-ulceration in rats: Real psychobiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 597, 191-200.
- Nutt, D. J. (1989). Altered central alpha2-adrenoreceptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46, 165-169.
- O'Leary, A. (1990). Stress, emotion, and human immune function. *Psychological Bulletin*, 108, 363-382.
- Overmier, J. B.; Murison, R., Ursin, H. & Skoglund, E. J. (1987). Quality of poststressor rest influences the ulcerative process. *Behavioral Neuroscience*, 101(2), 246-253.
- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdale and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 106, 274-285.
- Robins, L. N., Helzer, J. E., Weissman, M. M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke, J. D., et al. (1984). Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, 41, 949-958.
- Romanski, L. M., Clugnet, M. C., Bordi, F. & LeDoux, J. E. (1993). Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behav. Neurosci.*, 107, 444-450.
- Rosen, B. R., Belliveau, J. W., Arnon, H. J., Kennedy, D., Buchbinder, B. R., Fischman, A., Gruber, M., Glas, J., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., Hochberg, F. H. & Brady, T. J. (1991). Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: Human experience, *Magn. Reson. Med.*, 22, 293-299.
- Rouet-Smih, F., Tonon, M. C., Pelletier, G. & Vaudry, H. (1992). Characterization of endozepine-related peptides in the central nervous system and in peripheral tissues of the rat. *Peptides*, 13(6), 1219-1225.
- Sananes, C. B., & Davis, M. (1992). N-methyl-D-aspartate lesions of the lateral and basolateral nuclei of the amygdala block fear-potentiated startle and shock sensitization of startle. *Behavioral Neuroscience*, 106, 72-80.
- Sanderson, W. C., Rapee, R. M. & Barlow, D. H. (1989). The influence of an illusion of control on panic attacks induced via inhalation of 5.5% carbon dioxide-enriched air. *Archives of General Psychiatry*, 46, 157 -162.
- Shalev, A. Y., Rogel Fuchs, Y. & Pitman, R. K. (1992). Conditioned fear and psychological trauma. *Biological Psychiatry*, 31, 863-865.

- Shields, S. A. (1983). Development of autonomic nervous system responsivity in children: A review. *International Journal of Behavioral Development*, 6, 291-319.
- Sklar, L. S. & Anisman, H. (1981). Stress and cancer. *Psychological Bulletin*, 89, 369-406.
- Stein, M., Miller, A. H. & Trestman, R. L. (1991). Depression, the immune system, and health and illness. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 171-177.
- Vollhardt, L. T. (1991). Psychoneuroimmunology: A Literature Review. *American Journal of Orthopsychiatry*, 61, 35-47.
- Weiss, J. M. (1968). Effects of coping responses on stress. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 65, 251-260.
- Weiss, J. M. (1971a). Effects of coping behavior in different warning signal conditions on stress pathology in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 77, 1-13.
- Weiss, J. M. (1971b). Effects of punishing the coping response (conflict) on stress pathology in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 77, 14-21.
- Weisse, C. S. (1992). Depression and immunocompetence: A review of the literature. *Psychol Bull*, 111, 475-489.
- Woods, S. W., Charney, D. S., Loke, J., Goodman, W. K., Redmond, D. E. Jr. & Heninger, G. R. (1986). Carbon dioxide sensitivity in panic anxiety. Ventilatory and anxiogenic response to carbon dioxide in healthy subjects and patients with panic anxiety before and after alprazolam treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 43, 900-909.
- Yeomans, J. S. & Pollard, B. A. (1993). Axons and synapses mediating fear-potentiated and electrically evoked startle-like responses in amygdala and midbrain. *Behavioral Neuroscience*, 107, 596-610.