

MODELOS ANIMALES EN PSICOPATOLOGÍA Y PSICOFARMACOLOGÍA: DEL ANÁLISIS EXPERIMENTAL DE LA CONDUCTA A LA NEUROGENÉTICA

Rosa M^a Escorihuela¹

Universidad Autónoma de Barcelona

Alberto Fernández-Teruel

Universidad de Santiago de Compostela

Resumen

En los primeros apartados del presente trabajo se consideran las diversas disciplinas que han motivado el desarrollo de los modelos animales, así como la aportación de éstos al progreso de las mismas. A continuación se exponen los criterios de validez predictiva, aparente, de constructo y convergente por los que se rige la validación de los modelos animales, al tiempo que se plantea la necesidad de considerar también un criterio de consistencia-fiabilidad en el uso e interpretación de los resultados experimentales, lo cual se ilustra con un ejemplo. Seguidamente, el continuo progreso que experimentan los modelos animales en función del rápido avance científico en determinadas líneas de investigación se ilustra con la aparición y/o cambios de procedimiento de modelos de ansiedad, estrés o aprendizaje. Finalmente, se presenta una tabla resumen de los modelos animales más utilizados en el estudio de las principales psicopatologías y se comentan algunos modelos psicogenéticos, farmacogenéticos y neurogenéticos.

PALABRAS CLAVE: Modelos animales, criterios de validación, interpretación de datos, conducta.

Abstract

The contributions of different scientific disciplines to the progress of the animal models, as well as the need of such models for the development of those areas, are considered in the first part of the present work. Criteria for validating animal models of human (normal and abnormal) behavior, such as predictive, face, construct and convergent validities, in addition to a new suggested criterion concerning the consistency/reliability in the use of the models and interpretation of the data, are discussed. In considering the progress of animal models, different

¹ *Correspondencia:* Unidad de Psicología Médica, Departamento de Psiquiatría, Toxicología y Legislación Sanitaria, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, 08193-Bellaterra, Barcelona (España).

Agradecimientos: Los autores reciben apoyo económico de los proyectos FIS-95/1779 y PM-96/0068, así como de la CIRIT (GRQ 94-2005).

examples regarding the development of certain analogues of anxiety, stress and learning are presented. Finally, the most used models for the main psychopathological categories are summarized in a table, and some psychogenetic, pharmacogenetic and neurogenetic models are commented.

KEY WORDS: *Animal models, validation criteria, interpretation of the data, behavior.*

Del «Análisis experimental de la conducta» a la «Farmacología del comportamiento»

Diversas disciplinas científicas actuales, tales como la Psicología experimental animal y la Psicología clínica (dentro de ésta, la «Terapia de conducta»), la Psico- y Neuro-farmacología, la Neurociencia de la conducta, la Psicobiología y la Neurociencia en general, se benefician del conocimiento derivado del uso de una amplia gama de procedimientos que comúnmente se enmarcan bajo el término de «*Modelos animales en psicopatología o psicofarmacología*». El uso de estos procedimientos o modelos ha resultado de enorme trascendencia, y continúa siendo generalmente imprescindible para el progreso en todos estos ámbitos de la ciencia. Como veremos a lo largo de este trabajo, tales modelos (también llamados «análogos») animales tienen por objeto imitar tanto procesos psicológicos/conductuales normales como síntomas o síndromes psicopatológicos (y neuropatológicos) humanos, de forma que sea posible el estudio y manipulación de los mecanismos psicológicos y neurobiológicos intervinientes en tales procesos (o síntomas/síndromes), así como la evaluación de los efectos de tratamientos (farmacológicos o no) en los mismos.

El origen de esta aproximación debe situarse en el encuentro entre el Análisis experimental de la conducta (en animales) y la Farmacología. La fusión de las aproximaciones metodológicas de ambas disciplinas se consolidó como la «*Farmacología del comportamiento*» (Iversen y Iversen, 1981), una de las piedras angulares de la moderna Psicofarmacología y, por extensión, de la Neurobiología y Psicopatología. Intentando evitar que esto parezca un listado gratuito de términos el ejemplo siguiente, centrado en los programas de reforzamiento utilizados en el estudio de las adicciones, puede ayudar a entender lo anterior desde un punto de vista más práctico y dinámico:

1) Los métodos del Análisis experimental de la conducta y la Farmacología, esto es, de la *Farmacología del comportamiento*, han permitido establecer que sustancias muy diversas, p.ej. opiáceos, cocaína, anfetamina, etc., poseen propiedades reforzantes en ratas (y otros animales) de laboratorio. Así, con procedimientos de condicionamiento operante y condicionamiento clásico se observa que los animales se autoadministran aquellas sustancias, además de mostrar preferencia por las mismas y por los lugares (contextos) donde las han recibido. Ello constituye, entre otros aspectos, el inicio de los modelos animales de conducta adictiva, con los que se hace posible el estudio analítico de los procesos psicológicos/ambientales que intervienen en tan compleja conducta. Por otra parte, se han comenzado a establecer las similitudes y diferencias en los efectos de los diversos tipos de sustancias de abuso.

2) Aquellos procedimientos (o modelos) han posibilitado el estudio de los mecanismos neurales, comunes o específicos, intervinientes en los procesos de gratificación (esto es, la *Neurobiología* de la recompensa, refuerzo o placer), así como la evaluación de sustancias con capacidad de modularlos. Y con lo anterior nos hemos introducido en el ámbito de la *Psicofarmacología*, tanto experimental como clínica.

3) Los «instrumentos» que usa, y a que da lugar, la Psicofarmacología, los psicofármacos y sustancias psicoactivas en general, son a menudo elementos críticos para el progreso del conocimiento en *Psicopatología* (y Neuropatología) y *Neurociencia*.

Desde un punto de vista más genérico, y sin pretensión de ser exhaustivos, se pueden citar algunos de los progresos conceptuales más importantes que el Análisis Experimental de la Conducta aplicado a los efectos conductuales de los fármacos (esto es, la *Farmacología del Comportamiento*) ha posibilitado, y que han tenido gran trascendencia en el desarrollo y utilización apropiados de procedimientos o modelos animales en la investigación psicofarmacológica (véase Glick y Goldfarg, 1976; Iversen y Iversen, 1981): i) el hecho de que los efectos de los psicotropos «dependen» del programa de reforzamiento y del tipo de contingencias, así como del patrón de respuesta existente en un momento concreto; ii) los efectos de los psicotropos «dependen» de la tasa de respuesta de las «líneas basales» («*rate-dependency hypothesis*»), así como del estadio de respuesta, estable o de transición, presente en un momento concreto; iii) la importancia de los factores no farmacológicos, por ejemplo el contexto y la historia conductual (y/o farmacológica), como determinantes de los efectos de psicofármacos y drogas; iv) las propiedades interoceptivas/discriminativas de los psicotropos, y la distinción de las mismas respecto de la acción de las sustancias sobre las conductas; y por último, v) la posibilidad de análisis (como mencionamos arriba) de las propiedades reforzantes o aversivas de las sustancias psicoactivas, así como de los factores y mecanismos intervinientes, ya sean psicológicos/ambientales o fisiológicos/neurales. En estrecha relación con ello, la posibilidad de estudio de los mecanismos psicológicos y neurobiológicos de la conducta adictiva, de la tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia.

Aunque algunos de ellos serán tratados en mayor detalle posteriormente, mencionamos a continuación algunos ejemplos de procedimientos (en ocasiones, programas de reforzamiento) o modelos animales en los que se puede reconocer su cimentación sobre los principios arriba referidos (véase Gray, 1993; Iversen y Iversen, 1981; van Haaren, 1993; Willner, 1991): 1) Para el estudio de la ansiedad, o ansiedad anticipatoria, y efectos de fármacos ansiolíticos, los programas de "*efecto del refuerzo parcial sobre la extinción*", "*supresión condicionada*" y algunos procedimientos de "*evitación*"; 2) En el estudio de síntomas (o síndromes) depresivos y de los efectos de los antidepresivos, el modelo de "*indefensión aprendida*" producida por imprevisibilidad y/o incontrolabilidad de estimulación aversiva (o estresante), o el programa de "*DRL-72 seg/ reforzamiento diferencial de tasas bajas de respuesta*"; 3) Como modelos de psicosis, o para la evaluación de posibles fármacos antipsicóticos, el fenómeno de la "*inhibición latente*" o algunos programas de "*evitación activa*"; 4) En la investigación sobre las conductas (y efectos de sustancias) adictivas, diversos "*programas que dan lugar a la autoadministración de sustancias adictivas*" o el "*condicionamiento de preferencia/aversión por un lugar*" (previamente asociado a los efectos de una sus-

tancia)", y 5) Para la investigación de procesos cognitivos (aprendizaje y memoria) y déficits en los mismos, diversos "programas de evitación" en roedores, o programas basados en la "discriminación/reconocimiento de objetos" en primates no humanos.

Otros orígenes de los modelos animales

Si bien, como hemos visto, en la Farmacología del comportamiento se pueden situar parte de los orígenes metodológicos y conceptuales de la investigación psicofarmacológica (y neurocientífica) con modelos animales, no es menos cierto que, especialmente en las últimas dos décadas, el enorme y acelerado desarrollo de la neuropsicofarmacología y, en general, de las neurociencias, ha propiciado la aparición de gran número de modelos animales de psicopatologías (o síntomas) con fundamento diverso. Por un lado, y a menudo con fines farmacológico/farmacéuticos, han aparecido una serie de procedimientos que, en la mayoría de casos (aunque no en todos), son pruebas de evaluación rápida, sencilla y barata de determinadas conductas (o síntomas). Entre ellos están muchos de los denominados "modelos de «screening»" (o de selección de fármacos) y los "modelos etológicos", categorías que no necesariamente son excluyentes (Willner, 1991). Un ejemplo de ambos es el "laberinto elevado en cruz" («Elevated plus-maze») como modelo de conducta ansiosa y para el «screening» de potenciales ansiolíticos. Otros, no necesariamente etológicos, podrían ser el "test de natación forzada" y el "test de suspensión por la cola" para el «screening» de sustancias con potencial antidepressivo, o los "programas de evitación activa" para la selección de fármacos antipsicóticos.

Por otra parte, han surgido una serie de modelos animales basados en el concepto de que la presencia de cambios (espontáneos o inducidos por manipulaciones) en determinados sistemas neurobiológicos pueden conllevar afectaciones específicas relevantes para la investigación en Neuro- o Psicopatología (Willner, 1991). En términos genéricos podrían incluirse entre estos gran número de modelos basados en la afectación del funcionalismo de sistemas neurales (neurotransmisores, núcleos, vías) mediante la lesión o estimulación (eléctrica o mediante inyección de sustancias/toxinas), así como aquellos derivados de la moderna tecnología neurogenética basados en la producción de muy diversos tipos de ratones *mutantes*, *transgénicos* o "knockouts" (Goldowitz, Wahlsten y Wimer, 1992).

En tercer lugar, una aproximación más clásica, también basada en principios genéticos, ha generado un gran número de modelos animales (particularmente en ratas y ratones) psicogenéticos o farmacogenéticos. Se trata de animales seleccionados mediante crianza selectiva, a lo largo de decenas de generaciones, por su divergencia extrema en determinadas conductas (aprendidas o no) o por su respuesta a sustancias psicoactivas. Las líneas o cepas de ratas «*Maudsley reactivas (MR)* y «*no reactivas (MNR)*» (Broadhurst, 1975; Blizard, 1981), «*Siracusa de alta (SHA)* y «*de baja evitación (SLA)*» (Brush *et al.*, 1988), «*Romanas de alta (RHA)* y «*de baja evitación (RLA)*» (Driscoll y Bättig, 1982), son ejemplos de modelos psicogenéticos en ratas. Las cepas de ratas «*Flinders sensibles (FS)* y «*resistentes (FR)*» (Ovestreet, 1986, 1992) son ejemplos de modelos farmacogenéticos.

Una variedad adicional de modelos, emparentados con los psicogenéticos y farmacogenéticos, es la constituida por un gran número de cepas de ratones consanguíneos («*inbred*») cuya caracterización fenotípica (conductual, farmacológica, neuroquímica, neuromorfológica, etc) ha experimentado tal grado de desarrollo que permite su uso como modelos animales en función de sus divergencias estables en varios aspectos fenotípicos (Goldowitz, Wahlsten y Wimer, 1992). Al respecto de estas cepas de ratas y ratones consanguíneos, cabe destacar que durante los últimos años se han desarrollado técnicas de mapeo de locus en el genoma (Quantitative Trait Loci, QTL) que hacen posible la identificación de genes relacionados con la característica conductual en estudio (Goldowitz, Wahlsten y Wimer, 1992; Gora-Maslak *et al.*, 1991). Con esta técnica se han detectado loci en el cromosoma 8 relacionados con la hiperactividad (Moisan *et al.*, 1996), en los cromosomas 1, 6 y 10 involucrados en la preferencia por la morfina (Berrettini *et al.*, 1994) y en los cromosomas 1, 12 y 15 relacionados con la ansiedad (Flint *et al.*, 1995).

Concepto y validez de los modelos animales

En las primeras líneas de este trabajo hemos utilizado la denominación de «*Modelos animales en Psicofarmacología o Psicopatología*» y a continuación proporcionábamos una primera definición de los mismos y de sus objetivos. Teniendo en cuenta todo lo mencionado hasta este momento, estamos ya en condiciones de decir que ese concepto de «modelos animales» constituye una visión bastante clásica y restrictiva, en parte porque en la actualidad deben considerarse como tales un volumen muy considerable de «modelos» derivados directamente del uso del conocimiento y tecnología genética y neurogenética.

Además, actualmente el concepto de «modelo animal» va más allá de la simple referencia a una *situación* (o «test») que se administra a unos determinados animales para evaluar ciertas respuestas o conductas. Así, el concepto actual se ha ampliado al uso de ciertos *tipos de animales* que, por ser producto de manipulaciones fisiológicas/neurobiológicas (ej. tratamientos farmacológicos, o de estimulación/lesión de vías/centros neurales; animales obtenidos por selección psicogenética o por tecnología neurogenética; etc.) se usan como *análogos* (o modelos) de ciertas condiciones psico- o neuropatológicas. Como ejemplo sencillo de lo dicho podríamos citar el de algunos ratones que expresan en exceso la proteína precursora de la proteína beta-amiloide (ver Jucker y Ingram, 1997) y, en consecuencia, se consideran un posible modelo animal de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, siguiendo este ejemplo, es importante destacar que el modelo sólo se completa si dichos animales presentan, en pruebas (o modelos) cognitivas de laboratorio, déficits que sean de alguna forma similares a los observados en los pacientes con la mencionada enfermedad.

La validez de los modelos animales

El establecimiento de categorías de validez de los modelos animales posee un valor en principio práctico, y a la postre también teórico, por cuanto permite la iden-

tificación de áreas en las que la información sobre un modelo en particular no existe o es escasa, al tiempo que posibilita la comparación de diferentes modelos sobre la base de resultados con ellos obtenidos. A continuación se exponen los principales criterios de validez considerados habitualmente, a los que nosotros añadiríamos alguno nuevo que, por nuestra personal experiencia en el campo, consideramos de gran relevancia.

a) Validez aparente

Se refiere a la existencia de similitud fenomenológica entre aquello que se observa en el modelo y el proceso o trastorno (psicopatológico) que se intenta simular.

En general la validez aparente de los modelos animales dependerá de la unanimidad y precisión en los criterios vigentes para el diagnóstico de la psicopatología que se pretende simular. Por ejemplo, el desacuerdo en la categorización del trastorno obsesivo-compulsivo dificulta la existencia de modelos apropiados. Por otro lado, el hecho de que en muchos casos la sintomatología humana se base en la verbalización de experiencias subjetivas, imposibles de simular en animales de laboratorio, también dificulta el progreso en la validez aparente de los modelos. La validez aparente es, en muchos casos, prescindible para que un modelo sea útil en la investigación, si al menos cumple con el siguiente criterio.

b) Validez predictiva

Se refiere a si un modelo discrimina o refleja eficientemente los efectos que determinadas sustancias (y tratamientos no farmacológicos) presentan en la condición (normal o anormal) humana que se pretende simular. Un modelo con excelente validez predictiva permitirá incluso el ensayo de nuevas sustancias experimentales (potenciales psicofármacos) y, en función de los efectos observados, predecir el tipo de efecto que tendrá sobre la condición humana que se simula. El concepto de validez predictiva alcanza también a la similitud, entre el modelo y aquello que modela, en el tipo de régimen de tratamiento (ej. crónico o agudo) que resulta eficaz.

Por otra parte, no menos importante es el hecho de que el modelo debe presentar el mínimo posible de «*falsos positivos*» (sustancias o tratamientos que tienen efecto «terapéutico» en el modelo pero no en la condición humana simulada) y de «*falsos negativos*» (sustancias o tratamientos que no presentan efecto en el modelo y sí en la condición humana que se simula).

c) Validez de constructo

Se refiere a que el modelo presente consistencia teórica, y mida aquello que pretende medir (o que pretende simular). El juicio sobre este tipo de validez implica asumir la posibilidad de que ciertas explicaciones o teorías/hipótesis sobre la psicopatología humana (o de aspectos específicos o síntomas) puedan ser aplicables a otras especies, dado que enjuiciar la validez teórica implica determinar el grado de

similitud o analogía entre los antecedentes, variables (o procesos) intervinientes, y consecuentes que aparecen en el modelo y en la condición que se pretende modelar. Puede entenderse, por tanto, que la "validación de constructo" de un determinado modelo sea un proceso dinámico, en evolución continua, puesto que las mismas teorías o hipótesis sobre los mecanismos (psicológicos o neurobiológicos) antecedentes e intervinientes en cualquier neuro- o psicopatología están a su vez sometidas a permanentes cambios.

d) Validez convergente o concurrente.

Se refiere al grado con que un determinado modelo se correlaciona con otros que intentan medir o simular el mismo constructo. En Neurociencias de la conducta parece generalizarse la razonable convicción, cada vez más intensa, de que definir constructos a partir de múltiples métodos de medida (ej. usar varios modelos de ansiedad, en lugar de uno sólo) es más útil y heurístico (aunque también más laborioso) que trabajar con medidas o modelos únicos (Geyer y Markou, 1995).

Consistencia-fiabilidad en el uso e interpretación de los modelos

Es probable que muchos de los investigadores con experiencia en este campo puedan convenir con nosotros que uno de los problemas habituales en la investigación con modelos animales es, desafortunadamente, la frecuente heterogeneidad en los procedimientos utilizados en el uso de *un modelo animal determinado*.

En nuestra opinión, dicha heterogeneidad en los procedimientos es un problema real y común, y uno de los factores más relacionados con la falta de fiabilidad, con la inconsistencia, y en último extremo con la confusión que a menudo aparece respecto a los resultados y a su interpretación entre diferentes laboratorios. Por esta razón proponemos este nuevo criterio que, más que a la validez o a la fiabilidad (es decir, a la reproducibilidad de los efectos bajo las mismas condiciones), se referiría a la *consistencia «entre diferentes laboratorios o experimentos» en el uso e interpretación de los modelos*.

El siguiente ejemplo ilustra la necesidad de tener en cuenta este criterio:

I. Uno de los modelos psicofarmacológicos (etológico y de «*screening*») considerado como análogo de ansiedad en roedores es el «test» (o prueba) de la «*Caja de dos compartimentos iluminado-oscuro (Caja I/O)*» (o "*White/dark box*"). En esta prueba se evalúa la mayor o menor preferencia que (en una sesión de pocos minutos) los animales muestran por el compartimento iluminado, hacia el que presentan una «fobia» innata en la mayoría de casos (Crawley, 1981). Tal respuesta fóbica o ansiosa, disminuye tras la administración aguda de fármacos ansiolíticos y, en consecuencia, los animales (usualmente ratones) así tratados realizan mayor cantidad de conducta exploratoria del compartimento blanco e iluminado (Crawley, 1981).

II. Multitud de estudios, conductuales y fisiológicos, realizados a lo largo de las últimas dos décadas, han coincidido en señalar que las cepas «*Romanas de alta evitación (RHA/Verh)*» y «*Romanas de baja evitación (RLA/Verh)*», seleccionadas psicogenéticamente (durante más de 100 generaciones) por su alta o baja conducta de evitación

en la tarea de evitación activa en dos sentidos, difieren notablemente en sus niveles de respuestas de ansiedad o sensibilidad a eventos estresantes (Driscoll y Bättig 1982; Escorihuela *et al.*, 1995; Driscoll *et al.*, 1997). Así, las ratas RHA presentan un perfil, conductual y fisiológico, de menor ansiedad/emocionabilidad que las de la cepa RLA (Driscoll *et al.*, 1997; Ferré *et al.*, 1995a-b; Steimer, Driscoll y Shulz, 1997).

III. Algunos autores evaluaron las cepas RHA y RLA en la «Caja I/O», situando las ratas en el compartimento iluminado para iniciar la prueba (de 5 minutos de duración), bajo el supuesto de que aquellas que fuesen más ansiosas deberían «huir» antes de dicho compartimento hacia el oscuro, y deberían pasar más tiempo en este último. El resultado fue que las ratas RHA entraban antes al compartimento oscuro y mostraban una preferencia mayor por el mismo que las ratas RLA (Chaouloff, Castanon y Mormède, 1994). La interpretación de los resultados fue que la prueba de la «Caja I/O» parecía indicar una mayor ansiedad en las ratas RHA.

IV. Otros autores evaluaron ambas cepas de ratas en la misma prueba, pero situando inicialmente cada animal en el compartimento oscuro, bajo el supuesto de que aquellas que fuesen menos ansiosas y/o más proclives a la exploración de contextos nuevos/desconocidos mostrarían mayor preferencia relativa por el compartimento iluminado. El resultado fue que las ratas RHA exploraron más dicho compartimento que las de la cepa RLA (Steimer *et al.*, 1997; Tobeña *et al.*, 1996). Contrariamente a la interpretación del experimento del punto «III», aquí se concluyó que (en congruencia con los resultados acumulados a lo largo más de dos décadas) las ratas RLA mostraban un patrón de conducta compatible con una mayor ansiedad/emocionabilidad que las de la cepa RHA.

Este es un ejemplo de como el criterio de «consistencia/fiabilidad en el uso de los modelos» es relevante, y tiene que ver con el hecho de que se obtengan resultados a veces muy dispares, incluso opuestos, y controversia en las interpretaciones. En cualquier caso, ilustra alguno de los errores que típicamente se cometen en la investigación con modelos animales, e indica posibles modos de evitarlos. El más evidente y extrapolable a múltiples casos en Psicofarmacología y Neurociencia, quizá sea el considerar el modelo animal (en este caso, la prueba de la «Caja I/O») como una especie de "reactivo o marcador bioquímico", y que, como tal, los valores que de su aplicación resultan son indicadores cuantitativos (o marcadores) *siempre del mismo proceso*. Así, antes de asumir la poco parsimoniosa interpretación de que las ratas RHA son más ansiosas que las RLA (la cual es contraria a lo que indican todos los resultados previos), puede considerarse la hipótesis de que la elevada ansiedad de las ratas RLA provoca conducta de inmovilidad ("freezing") al situarlas inicialmente en el compartimento iluminado. Estaríamos en presencia, en este ejemplo, de la paradoja de que por su mayor ansiedad (que da lugar a conducta de «freezing») las ratas RLA podrían estar comportándose de modo tal en el modelo de la «Caja I/O» que si únicamente "leemos" (a modo de «marcador bioquímico») una variable dependiente típica de dicha prueba (preferencia relativa por el compartimento iluminado), lo que parece indicarnos es que esas ratas son menos ansiosas que las RHA.

La anterior es sólo una de las muchas posibles interpretaciones alternativas de tales resultados, que además ejemplifica, en nuestra opinión, que para «aprender» del uso de los modelos animales es imprescindible considerar los antecedentes o

cuerpo de conocimientos ya existentes sobre nuestro objeto de estudio. En el caso expuesto, el gran número de antecedentes experimentales sobre las ratas RHA/RLA favorecerían la interpretación del apartado «IV» como la más simple y parsimoniosa.

Otros ejemplos notables de como el menoscabo del criterio al que dedicamos este apartado deriva en resultados controvertidos y a menudo estériles o no acumulativos, son la diversidad de procedimientos en la aplicación del test de «*Campo Abierto*» y, tal vez en menor grado, del test del «*Laberinto elevado en cruz*» ("*Elevated plus-maze*"). Podría decirse, sin temor a exagerar, que existe un procedimiento de «*Campo abierto*» por cada laboratorio, así como también una gran heterogeneidad en los métodos de uso del «*Laberinto elevado en cruz*».

Sobre el desarrollo de nuevos modelos animales y el progreso de la investigación psicopatológica y neurocientífica

En las próximas secciones discutiremos ejemplos de análogos animales seleccionados para ilustrar algunos de los principios, aproximaciones y consideraciones que pensamos deben estar presentes en el desarrollo, validación y evolución de los modelos.

Sobre los modelos de ansiedad y los fármacos serotoninérgicos: desarrollo de un modelo con mayor validez predictiva

Algunos fármacos que reducen la actividad serotoninérgica central, como la buspirona (y otros de la misma clase, como la ipsapirona y la gepirona), poseen efectos ansiolíticos en humanos. A pesar de ello, la buspirona está lejos de mostrar un patrón de efectos ansiolíticos claros (en comparación con los de las benzodiazepinas ansiolíticas) en modelos animales de ansiedad clásicos en roedores, como algunos de los basados en la aversión hacia determinadas situaciones o contextos (ej. «*Laberinto elevado en cruz*», «*Interacción social*», «*Caja I/O*», etc) u otros que involucran «*conflicto*» condicionado, como p. ej. el «*Test de conflicto de Geller-Seifter*» o el «*Test de conflicto de Vogel*» (revisado en Feldman, Meyer y Quenzer, 1997). Este estado de cosas ha incitado a diversos investigadores a desarrollar modelos animales (en roedores) que puedan funcionar como análogos de ansiedad sin implicar la reacción a situaciones aversivas incondicionadas (supresión de respuestas por el grado de novedad, iluminación, altura, etc) o condicionadas (como las pruebas de conflicto citadas), sino siguiendo principios psicológico/conductuales diferentes.

Así, varios autores (Thiébot *et al.*, 1991; Charrier *et al.*, 1994) han desarrollado un nuevo modelo de ansiedad («*Modelo de conflicto por retirada de señal de seguridad*») basado en la supresión de conducta operante que se produce cuando se retira una señal de seguridad condicionada. *La diferencia más relevante de este modelo respecto a los ya existentes radica en que la inhibición conductual es causada por la retirada de una señal indicadora de seguridad, y no por la presentación de una señal asociada a castigo* (como es el caso de los modelos clásicos). El test se realiza en jaulas de condicionamiento operante equipadas con dispensador de

comida, el suelo electrificado, dos palancas y tres bombillas colocadas una encima de cada palanca y en el techo. El procedimiento es el siguiente:

1) Fase de entrenamiento 1. Los animales son sometidos a sesiones diarias de 18 minutos en las que aprenden a apretar la palanca de la derecha para obtener comida. El programa de reforzamiento es progresivamente aumentado desde RF1 (razón fija 1) hasta RF8 de manera que al doceavo día aproximadamente se consigue un patrón de respuesta estable. Durante estos días la luz de la palanca de la derecha está encendida.

2) Fase de entrenamiento 2. Una vez aparece un patrón de respuesta estable se introducen dos períodos de 4 minutos de castigo experimental que se alternan con 3 períodos en los que las condiciones son las mismas que las de la fase anterior (fase 1). Durante los períodos de castigo la luz de la palanca de la izquierda está encendida, la luz de la derecha apagada y la presión en la palanca de la derecha es reforzada (RF1) con comida y con un choque eléctrico. En estas condiciones los animales muestran respuestas estables al cabo de unos 20 días.

3) Test. El test se realiza a lo largo de tres períodos. El primero y el tercero son idénticos a los no castigados de la fase de entrenamiento (programa RF8, luz en la palanca de la derecha). En el segundo período la señal de seguridad de la palanca de la derecha se apaga, la señal de castigo de la palanca de la izquierda no se enciende, las respuestas son reforzadas a RF1 y no se administran choques eléctricos. En estas condiciones la ansiedad es inducida por la retirada de señal de seguridad y, si bien la conducta de apretar la palanca es únicamente reforzada con comida, el animal inhibe la respuesta. Así, es en este segundo período del test cuando los ansiolíticos benzodiazepínicos y también los serotoninérgicos aumentan selectivamente el número de respuestas y por tanto la cantidad de comida conseguida.

Es interesante observar que el modelo anterior, basado en principios diferentes de los clásicos (p. ej. la habitual inducción de supresión de una respuesta por un estímulo aversivo condicionado), posee mayor validez predictiva que aquéllos, puesto que detecta efectos de fármacos serotoninérgicos (ej. buspirona, gepirona, ipsapirona, etc) con una potencia equiparable a la que presentan los ansiolíticos clásicos como las benzodiazepinas. Por extensión, este modelo puede poseer mayor potencia teórica (validez de constructo) que los modelos de conflicto clásicos, por cuanto ofrece la posibilidad de abrir nuevas vías de evaluación de las teorías que relacionan la funcionalidad de los sistemas serotoninérgicos con la ansiedad normal y anormal.

Sobre la validez de constructo y potencia heurística de un modelo: Laberinto radial, memoria de trabajo y de referencia

Uno de los modelos más utilizados en roedores para el estudio de procesos y mecanismos relacionados con el aprendizaje y la memoria es el «*laberinto radial*» (Olton y Samuelson, 1976). El aparato consta de 8 brazos de 60 cm de longitud y 10 cm de ancho, y una zona central octogonal de 30 cm de diámetro. La entrada desde la zona central a cada uno de los brazos está delimitada por puertas (que se elevan mediante un sistema de «guillotina»). En el extremo más exterior de cada

brazo se sitúa un contenedor de comida. La tarea que debe realizar el animal, que ha sido sometido a una dieta restringida durante varios días, es la de hallar los trozos de alimento de la forma más eficaz posible. Se realizan varias sesiones a lo largo de varios días.

En consonancia con dos tipos de memoria descritos en humanos, la memoria de trabajo («*working memory*») y la de referencia («*reference memory*»), el uso del laberinto radial permite, en función del procedimiento empleado durante la fase de entrenamiento, detectar alteraciones en uno u otro de aquellos dos procesos. Para ilustrarlo de forma simple, si en cada sesión de entrenamiento se sitúa la comida únicamente en cuatro de los brazos del laberinto (que, además, son siempre los mismos), se aprecia la aparición de dos tipos de errores de procesamiento espacial: a) errores de «*memoria de referencia*», donde el animal es incapaz de recordar cuáles son los brazos que contenían la comida en la sesión del día anterior; b) errores de «*memoria de trabajo*», donde el animal es incapaz de recordar que ha visitado un determinado brazo recientemente (durante la misma sesión) y ha ingerido la comida.

En ratas y ratones de laboratorio este modelo ha posibilitado progresos extraordinarios en la investigación de los mecanismos neurales del aprendizaje, la memoria y los déficits cognitivos, pues ha permitido el estudio de circuitos implicados, de mecanismos celulares y neuroquímicos (en parte a través de investigación farmacológica), y de fenómenos de comunicación (y plasticidad) neural relacionados (p. ej., la potenciación a largo plazo).

Como ejemplo de un hallazgo de gran relevancia en relación a la intervención del hipocampo en la memoria espacial implicada en el laberinto radial, O'Keefe y Speakman (1987) han demostrado la existencia de unidades neurales («*place cells*») conectadas formando un «mapa» correspondiente a la representación de lugares. La orientación de dicho «mapa», en relación a un contexto concreto, puede modificarse de un ensayo a otro (p. ej. por una rotación del laberinto), y, además, dicha orientación puede ser «recordada».

Posiblemente no sea exagerado afirmar que el modelo del laberinto radial, así como el popular «*laberinto acuático de Morris*» (Morris *et al.*, 1982), ocupan lugares de privilegio por sus especialmente destacadas aportaciones a las teorías psico- y neurobiológicas del aprendizaje y la memoria.

*Sobre la simulación de síntomas psicopatológicos específicos y la validez aparente:
El modelo de estrés suave, crónico e imprevisible*

El modelo de «*Estrés suave, crónico e imprevisible*» (Willner 1991; Willner *et al.* 1987) se desarrolló como una variante del de «*estrés crónico imprevisible*» (Katz, Roth y Carroll, 1981). Este último es un modelo en el que como consecuencia de la administración crónica e imprevisible, durante varias semanas, de diferentes tipos de estimulación estresante (en general, de intensidad considerable), se producen déficits hedónicos (motivacionales, en general), motores y de conducta exploratoria en los animales (ratas de laboratorio). Por el contrario, en el modelo de Willner se administra estimulación estresante de baja intensidad (suave) e imprevisible, y el procedi-

miento puede durar incluso varios meses. Ejemplos de los tipos de estimulación estresante que se usan son: pequeñas reducciones en la temperatura, cambios de los compañeros de jaula, periodos de privación de agua o comida, cambios en el ciclo de luz, etc. Este procedimiento de «estrés suave, crónico e imprevisible» tiene la particularidad de inducir efectos mucho más restringidos o específicos (aunque también duraderos) que el mencionado modelo de Katz. En este sentido, más que un análogo global de algún tipo de síndrome depresivo, como pretenden ser la mayoría de modelos de depresión basados en el estrés, parece ser un modelo capaz de simular *síntomas específicos* relacionados con los que se observan en algunos tipos de depresión. Así, las ratas sometidas a tal programa de estrés suave presentan reducciones duraderas y selectivas en la preferencia por una solución de sacarosa, simulando síntomas de anhedonia (déficit en la sensibilidad al refuerzo) de los trastornos depresivos, lo que permite el estudio de la neurobiología y farmacología (ej. efectos de los antidepresivos) más específicamente relacionada (Willner *et al.*, 1987).

El modelo de Willner es único entre los modelos de estrés por cuanto se demuestra que los déficits que se generan son revertidos por el tratamiento crónico con antidepresivos aún cuando el estrés continúa presente. Es decir, su validez (predictiva) es mayor que la de otros modelos de estrés, en los que a menudo el tratamiento antidepresivo es preventivo (impide la aparición de los déficits) pero no revierte los déficits una vez que han aparecido (Willner, 1991).

Por otra parte, la baja intensidad de la estimulación estresante utilizada en el modelo de Willner intenta ser un análogo más próximo (que el resto de modelos de estrés, en los que se suelen usar estresores de mayor intensidad) de los habituales eventos vitales estresantes y de su relación con *síntomas concretos de la depresión humana* (Willner, 1991).

Es muy posible que, dada la heterogeneidad de los síndromes depresivos humanos y la multiplicidad de síntomas característicos, el modelo de «estrés suave, crónico e imprevisible» constituya un procedimiento que aporte mayor especificidad sintomatológica (validez aparente) y teórica (validez de constructo; por su posible contribución a teorías más específicas sobre determinados síntomas depresivos) que los modelos de estrés clásicos.

Resumen de los modelos animales más utilizados en el estudio de las principales psicopatologías

La Tabla I constituye un resumen (no exhaustivo) de los principales modelos animales utilizados en el estudio de algunas psicopatologías. Su contenido ha sido estructurado a partir de las consultas realizadas a diversos manuales y textos a los cuales remitimos al lector para una puesta al día (Bloom y Kupfer, 1995; Boulton, Baker y Wu, 1992; Feldman, Meyer y Quenzer, 1997; Sahgal, 1993a-b; van Haaren, 1993; Willner, 1991). En el caso de los trastornos afectivos (ansiedad y depresión) la disponibilidad de modelos animales es amplia, motivo por el que se ha presentado una subdivisión en función del paradigma experimental en donde han sido generados los modelos (conflicto incondicionado vs. conflicto condicionado, para el

caso de la ansiedad), o bien en función de los múltiples abordajes empleados para la simulación de síntomas (interacción farmacológica, estrés, lesiones cerebrales, etc., para el caso de la depresión). La inclusión de los modelos de esquizofrenia y manía obedece en primer lugar a que algunos de ellos cuentan con una validez aparente de considerable importancia (tal es el caso de los síntomas generados mediante la administración crónica de amfetamina), y en segundo lugar al hecho de que en humanos tales trastornos son de difícil manejo y peor pronóstico, con lo cual puede ser ilustrativo y útil para el lector desconocedor de las aproximaciones básicas a estos problemas, el poder contar con fuentes de información actualizadas. Los modelos de procesos y déficits cognitivos constituyen prácticamente en su totalidad tareas de aprendizaje que, con variaciones en el aparato y/o en el procedimiento, han sido utilizados en un gran número de experimentos durante los últimos años. La causa de ello es esencialmente el enorme interés en el discernimiento de los procesos neurobiológicos y alteraciones cognitivas asociadas al envejecimiento. Pero por otro lado, la validez de constructo asociada a algunos de estos modelos junto con el desarrollo de determinadas técnicas en ámbitos de la Neurociencia alejados de la Farmacología del Comportamiento, están permitiendo el avance en el conocimiento de un territorio cerebral hasta ahora inexpugnable, como es el estudio de la actividad cortical específicamente asociada a tareas concretas y a lo largo del tiempo. Los apartados destinados a los trastornos relacionados con la ingesta y a los modelos de abuso de drogas obedecen al hecho de que la creciente relevancia social de este tipo de patologías ha generado también progreso en el campo de la experimentación animal. De nuevo remitimos a los manuales y textos referenciados al inicio de este apartado a aquellos lectores interesados en los detalles y/o en un listado exhaustivo de los modelos animales disponibles en cada uno de los apartados que figuran en la tabla; así como también a los interesados en modelos animales de agresión, trastornos del sueño, conducta sexual y maternal, déficits atencionales o hiperactividad. Todos ellos juntamente con otros empleados en los laboratorios esencialmente con los objetivos de dar una interpretación correcta de los resultados, detectar artefactos, o comprobar las habilidades motoras y sensoriales de los animales, reciben en aquella literatura la dedicación que se merecen.

Tabla 1

Resumen de los modelos animales más utilizados en el estudio de los principales tipos de psicopatologías

MODELOS ANIMALES DE ANSIEDAD

De respuesta incondicionada (conducta motora y/o exploratoria en situaciones no familiares)

Campo abierto	Broadhurst, 1957, 1958a-b.	va
Tabla de agujeros	File y Wardill, 1975.	
Caja de dos compartimentos blanco-negro	Crawley, 1981; Crawley, Skolnick y Paul, 1984.	vp

Laberinto elevado en cruz	Dawson y Tricklebank, 1995; Lister, 1987; Pellow, Chopin, File y Briley, 1985;	VP
Interacción social	File, 1980; File y Hyde, 1978, 1979.	VP
Supresión de la ingesta inducida por la novedad	Britton y Tatcher-Britton, 1981; Ferré <i>et al.</i> , 1995b; Poschel, 1971;	vp
Contraste negativo	Becker y Flaherty, 1982; Flaherty, 1991.	
De respuesta condicionada		
Test de cuatro placas	Boissier, Simon y Aron, 1968.	vp
De supresión condicionada	Estes y Skinner, 1941; Toal, Leslie y Shephard, 1991.	VC
Evitación pasiva	Barbanoj, Gallur, Salazar y Tobeña, 1985; Gray, 1993.	
Evitación activa en dos sentidos	Fernández-Teruel <i>et al.</i> , 1991.	vp, va
Test de conflicto de Geller-Seifter	Geller y Seifter, 1960, 1962.	VP, va
Paradigma de conflicto de Cook-Davidson	Cook y Davidson, 1973.	VP, va
Test de conflicto de Vogel	Vogel, Beer y Clody, 1971.	VP, va
Modelo de Thiébot de retirada de la señal de seguridad	Thiébot, Dangoumau, Richard y Puech, 1991; Charrier <i>et al.</i> , 1994.	VP
Conducta defensiva de enterramiento	Treit, 1985; Treit, Pinel y Fibiger, 1981.	vp
Potenciación de la respuesta de sobresalto	Davis, 1979, 1993; Campeau y Davis, 1995.	va, VC
Efecto del reforzamiento parcial sobre la extinción	Gray y Dudderidge, 1971.	VC
MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN		
De interacción farmacológica		
Reversión de los efectos de la reserpina	Askew, 1963.	
Potenciación de la hiperactividad inducida por la anfetamina	Miller, Freeman, Dingell y Sulser, 1970.	
Reversión de los efectos del precursor de la serotonina (5-hidroxi-triptófano)	Nagayama, Akiyoshi y Tobo, 1986.	
De simulación de depresión		
De separación o aislamiento en monos, ratas o pollos	Katz, 1981; McKinney y Bunney, 1969.	va,vc

De estrés

Indefensión aprendida	Seligman y Weiss, 1980; Willner, 1986.	vp, va, VC
Test de natación forzada	Borsini y Meli, 1988; De Pablo, Parra, Segovia y Guillamón, 1989; Fernández-Teruel <i>et al.</i> , 1990; Porsolt, Le Pinchon y Jalfre, 1977.	VP
Test de suspensión por la cola	Stéru <i>et al.</i> , 1987.	vp
Incapacidad de adaptación al estrés; estrés por agotamiento	Hatotani, Nomura y Kitayama, 1982; Kennet, Chauloff, Marcou y Courzon, 1986.	va, vc
Estrés crónico imprevisible	Aneshensel y Stone, 1982; García-Márquez y Armario, 1987; Katz, Roth y Carroll, 1981.	va, vc
Estrés crónico imprevisible y de baja intensidad	Willner <i>et al.</i> , 1987.	va, VC

Otros modelos

Conducta predatoria	Albert y Walsh, 1982.	
Conducta de espera	Bizot, Thiébot y Puech, 1988; Bizot <i>et al.</i> , 1988; O'Donnell y Seiden, 1983.	vp
Lesión bilateral de los bulbos olfatorios	Cairncross, Cox, Forster y Wren, 1979.	va, vc
Lesión de la amígdala	Knobloch, Goldstein y Malick, 1982.	

MODELOS DE ESQUIZOFRENIA Y MANÍA**Esquizofrenia**

Programas de evitación activa	Cook y Weidley, 1957.	VP
Inhibición latente	Gray <i>et al.</i> , 1991.	
De amfetamina (inyecciones repetidas o administración continuada a través de la implantación de cápsulas)	Iversen, 1986, 1987.	vp, VA VC
Conducta rotatoria	Ungerstedt, 1971a.	
Modelos basados en manipulaciones dopaminérgicas intracerebrales	Costall, Domeney y Naylor, 1984a-b.	va, vc
De inducción mediante LSD	Jacobs, Trulson y Stern, 1976,1977.	va, vc
Síndrome inducido por incremento en la liberación de serotonina	Griffiths, Nut y Jasinski, 1975.	
Lesiones que producen estereotipias y catalepsia	Costall, Marsden, Naylor y Pycock, 1977; Costall, Naylor y Nohria 1979.	va
Aislamiento social en monos	Goosen, 1981.	va, vc

Manía

Inyección intracerebral de 6-hidroxi-dopamina	Kelly, Seviour y Iversen, 1975; Robbins y Sahakian, 1980.	va
Administración de anfetamina	Iversen, 1986.	
Aumento o disminución de la actividad serotoninérgica	Marsden y Curzon, 1976.	
De autoestimulación intracraneal	Robbins y Sahakian, 1980.	
De sensibilización inducida mediante psicoestimulantes (anfetamina, cocaína)	Nielsen y Lyon, 1982; Post, 1977.	
Aislamiento social	Robbins y Sahakian, 1980.	

MODELOS DE TRASTORNOS DE LA INGESTA

Obesidad

Lesiones hipotalámicas (HVM)	Leibowitz, Hammer y Chang, 1981.	va
Obesidad inducida por dieta	Sclafani, 1980.	va
Aislamiento social en ratas	Morgan y Einon, 1975.	
Administración de ansiolíticos, agonistas opiáceos o antipsicóticos	Montgomery, 1991.	
Pinzamiento repetido de la cola	Rowland y Antelman, 1976.	

Anorexia

Lesiones del hipotálamo lateral, dopaminérgicas nigroestriatales	Teitelbaum y Epstein, 1962; Ungerstedt, 1971b.	va
Malnutrición temprana	Smart, 1979.	va
Privación de comida combinada con ejercicio	Epling, Pierce y Stefan, 1983.	va
Estrés por inmovilización	Perhach y Barry, 1970.	va
Administración de anfetamina, antagonistas opiáceos o péptidos	Leibowitz, 1980.	

MODELOS DE APRENDIZAJE/MEMORIA Y DÉFICITS COGNITIVOS

Test de alternancia espontánea

Laberintos en Y, T	Aggleton, Hunt y Rawlins, 1986; Glanzer, 1953; Murray y Fibiger, 1986.	vp, vc
--------------------	--	--------

De respuesta retardada

De discriminación	Kirk, White y McNaughton, 1988.	
De emparejamiento con la muestra	Bartus, Fleming y Johnson, 1978;	vp, VC
De desemparejamiento con la muestra	Bartus, Dean y Beer, 1980; Dunnett, 1993; Ridley y Baker, 1993; Sahgal, Keith y Lloyd, 1990.	

De orientación espacial

Laberinto radial (4, 8 ó 12 brazos)	Olton y Samuelson, 1976.	VC
De natación de Morris	Morris, Garrud, Rawlins y O'Keefe, 1982.	vp, VC

Otros

Evitación pasiva	Glick y Zimmerberg, 1972; Jerusalinsky <i>et al.</i> , 1994.	VP, vc
Administración de escopolamina	Beatty, Butters y Janowsky, 1986; Gamzu, 1985.	vp
Lesiones colinérgicas	Bartus y Dean, 1985.	va, vc
Lesiones del núcleo basal magnocelular	Lo Conte <i>et al.</i> , 1982.	vc

MODELOS DE ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

Autoadministración de drogas	Stewart y Grupp, 1992; Young y Herling, 1986.	VP, va vc
Ingesta de droga inducida por programa	Falk, Dews y Schuster, 1987; Staddon, 1977; Falk, 1993.	va,vc
Condicionamiento de preferencia/aversión por un lugar	Carr, Fibiger y Phillips, 1989.	vp, vc
Paradigmas de discriminación de drogas	Colpaert, 1986; Colpaert y Slinger, 1986.	VP
Tolerancia conductual	Goudie, 1989; Branch, 1993.	va, vc
Síndrome de abstinencia condicionado o incondicionado	Wikler y Pescor, 1967.	va, vc
Potenciación de la estimulación intracraneal por drogas	Lewis, 1993.	vp

* En esta columna hemos indicado una relativa menor (minúsculas) o mayor (mayúsculas) validez predictiva (p), aparente (a) o de constructo (c) de los modelos.

Modelos psicogenéticos, farmacogenéticos y neurogenéticos

Por último, consideraremos algunos ejemplos de modelos psicogenéticos, farmacogenéticos y neurogenéticos.

Modelos psicogenéticos: cepas de ratas hipoansiosas y hiperansiosas

Las ratas Maudsley reactivas (MR) y Maudsley no reactivas (MNR), generadas para el estudio de la ansiedad por Broadhurst (1975), fueron seleccionadas por alta (MR) o baja (MNR) defecación en el test de campo abierto, intensamente iluminado. Respecto a las MNR, las ratas MR tienen más dificultades en la evitación activa en dos sentidos, deambulan menos en el campo abierto y presentan aumentos de ritmo cardíaco más altos en presencia de un estímulo de sobresalto, lo cual concuerda con el perfil hiperansioso de las MR y el hipoansioso de las MNR (Blizard, 1981).

Otro par de cepas importantes en el estudio de la ansiedad son las cepas Romanas (Driscoll y Bättig, 1982; Escorihuela *et al.* 1995), que ya fueron introducidas anteriormente cuando comentábamos la consistencia-fiabilidad en el uso e interpretación de los modelos animales. Pero además de las Romanas que originariamente provienen de la cepa Wistar, la selección en la evitación activa en dos sentidos utilizando animales de la cepa Long-Evans ha generado las Siracusa (Brush *et al.*, 1988). Las Romanas y las Siracusa de baja evitación (RLA y SLA, respectivamente) presentan fenotipos conductuales más ansiosos que las Romanas y las Siracusa de alta evitación (SHA y RHA, respectivamente); si bien es en las cepas Romanas (pero no en las Siracusa) donde la conducta ansiosa de las RLA se corresponde con reacciones hormonales al estrés más intensas que las mostradas por las RHA (Walker *et al.*, 1992).

Modelos psicogenéticos de adicción

En el ámbito de las adicciones, y especialmente en el caso del alcohol, la disponibilidad de cepas seleccionadas es múltiple. Por una lado, siguiendo programas de selección psicogenética por consumo de alcohol han sido caracterizadas varias cepas de ratas (Stewart y Grupp, 1992; Kiianmaa, Hyytiä y Sinclair, 1992), entre las cuales destacaremos las "alcohol preferentes (AP)", que pueden alcanzar niveles de etanol en sangre de 128 mg/dl, y las "alcohol no preferentes (ANP)" (Murphy *et al.*, 1986). Por otro lado, existen distintas cepas de ratones consanguíneas que se caracterizan por la pérdida de tono muscular que muestran después de serles administrada una dosis alta de alcohol o por la resistencia o sensibilidad a la retirada de alcohol después de un tratamiento crónico (ver Harris y Crabbe, 1992).

Modelos farmacogenéticos: Un modelo psicofarmacológico de depresión endógena

Como ejemplo de animales seleccionados con programas farmacogenéticos cabe destacar las ratas "Flinders sensibles (FS)" y las "Flinders resistentes (FR)", que se obtuvieron a partir de la depresión conductual inducida con agonistas colinérgi-

cos (Overstreet, 1986). Si bien hay que ser cautelosos, existen algunas características similares entre las ratas FS y la depresión humana, como son pérdida de peso, reducción de la actividad, aumento de sueño REM, mayor respuesta a agonistas colinérgicos, aumento de la respuesta al estrés y la respuesta terapéutica a los anti-depresivos (Overstreet, 1992).

Modelos neurogenéticos de trastornos neurodegenerativos

Por último, la rápida evolución en el estudio del genoma del ratón ha dado lugar a un gran número de ratones con alteraciones genéticas, siendo las mutaciones, las translocaciones y las deleciones las más frecuentes. Esto se hace especialmente evidente cuando se revisan los trabajos publicados sobre mecanismos celulares de aprendizaje, sobre envejecimiento y trastornos neurodegenerativos y sobre la enfermedad de Alzheimer (Jucker y Ingram, 1997). Por ejemplo, Takeda, Hosokawa y Higuchi (1991) detectaron que en su colonia de ratones AKR/J había algunos sujetos mutantes que envejecían y morían prematuramente. Los cruces entre individuos de aquellas familias han dado lugar a las cepas SAM ("Senescence Accelerated Mouse"), las cuales tienen una longevidad de 12 meses, mientras que los ratones normales viven un promedio de 24 meses. Los ratones SAM también presentan atrofia prematura de estructuras corticales, sobreexpresión de proteína precursora del β -amiloide (APP) y numerosos déficits en varias tareas de aprendizaje (Jeong, Kim y Suh, 1997).

Un ejemplo de translocación lo encontramos en el ratón Ts65Dn, el cual presenta una trisomía parcial en el cromosoma 16. Estos animales son interesantes como modelo animal del síndrome de Down ya que en ellos está triplicada la región análoga a la 21q22 humana asociada a este síndrome, además de mostrar déficits conductuales y sobreexpresión de la APP (Escorihuela *et al.*, 1995; Holtzman *et al.*, 1996; Reeves *et al.*, 1995).

La insistencia de diversos investigadores en el estudio del β -amiloide se debe a su relación con la enfermedad de Alzheimer. Así, en el campo de la experimentación animal —y sirva este de ejemplo de delección (*knockout*)— se han generado ratones APP-deficientes que presentan alteraciones neurales y musculares (Zheng *et al.*, 1995, para revisión ver Jucker y Ingram, 1997).

En la actualidad, numerosas expectativas se centran en el desarrollo de este tipo de modelos animales. La posibilidad de poder estudiar la intervención de genes conocidos sobre los procesos psicológicos complejos a través de paradigmas experimentales es uno de los objetivos inmediatos. A largo plazo, este abordaje permitirá probablemente la aparición de nuevas herramientas terapéuticas, tanto en el campo de la Psiconeurofarmacología como, posiblemente, en el de la terapia psicológica.

Referencias

- Aggleton, J.P., Hunt, P.R. y Rawlins, J.N.P. (1986). The effects of hippocampal lesions upon spatial and non-spatial tests of working memory. *Behavioral Brain Research*, 19, 133-146.
- Albert, D.J. y Walsh, M.L. (1982). The inhibitory modulation of agonistic behavior in the rat brain: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 6, 125-143.

- Aneshensel, C.S. y Stone, J.D. (1982). Stress and depression: A test of the buffering model of social support. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1392-1396.
- Askew, B.M. (1963). A simple screening procedure for imipramine-like antidepressant agents. *Life Sciences*, 10, 725-730.
- Babanoj, M., Gallur, P., Salazar, W. y Tobeña, A. (1984). Actividad antiansiosa del diazepam y del pentobarbital sódico en una tarea espacial de evitación pasiva. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 39, 243-261.
- Bartus, R.T. y Dean, R.L. (1985). Developing and utilizing animal models in the search for an effective treatment for age-related memory disturbances. En C.G. Gottfries (dir.), *Physiological aging, dementia of Alzheimer type (AD) and senile dementia (SD)* (pp. 231-267). Bruselas: Press of the Free University of Brussels.
- Bartus, R.T., Dean, R.L. y Beer, B. (1980). Memory deficits in aged cebus monkeys and facilitation with central cholinomimetics. *Neurobiology of Aging*, 1, 145-152.
- Bartus, R.T., Fleming, D. y Johnson, H.R. (1978). Aging in the rhesus monkey: debilitating effects on short-term memory. *Journal of Gerontology*, 33, 858-871.
- Beatty, W.W., Butters, N. y Janowsky, D.S. (1986). Patterns of memory failure after scopolamine treatment: implications for cholinergic hypotheses of dementia. *Behavioral and Neural Biology*, 45, 196-211.
- Becker, H.C. y Flaherty, C.F. (1982). Influence of ethanol on contrast in consummatory behavior. *Psychopharmacology*, 77, 253-258.
- Berrettini, W.H., Ferraro, T.N., Alexander, R.C., Buchberg, A.M. y Vogel, W.H. (1994). Quantitative trait loci of mapping three loci controlling morphine preference using inbred mouse strains. *Nature Genetics*, 7, 54-57.
- Bizot, J.C., Thiébot, M.H. y Puech, A.J. (1988). Effects of 5HT-related drugs on waiting capacities in rats. *Psychopharmacology*, 96, S5.
- Bizot, J.C., Thiébot, M.H., Le Bihan, C. Soubrie, P. y Simon, P. (1988). Effects of imipramine-like drugs and serotonin uptake blockers on delay of reward in rats: possible implication in the behavioral mechanism of action of antidepressants. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246, 1144-1151.
- Blizard, D.A. (1981). The Maudsley reactive and non reactive strains: A North American perspective. *Behavior Genetics*, 11, 469-489.
- Bloom, F.E. y Kupfer D.J. (dirs.) (1995). *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Nueva York: Raven.
- Boissier, J.R., Simon, P. y Aron, C. (1968). A new method for rapid screening of minor tranquilizers in mice. *European Journal of Pharmacology*, 4, 145-151.
- Borsini, F. y Mell, A. (1988). Is the forced Swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?. *Psychopharmacology*, 94, 147-160.
- Boulton, A.A., Baker, G.B. y Wu, P.H. (1992). *Animal models of drug addiction*. Nueva Jersey: Humana Press.
- Branch, M.N. (1993). Behavioral factors in drug tolerance. En F. van Haaren (dir.) *Methods in behavioral pharmacology* (pp. 329-347). Amsterdam: Elsevier.
- Britton, D.R. y Thatcher-Britton, R. (1981). A sensitive open-field measure of anxiolytic drug activity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15, 577-582.
- Broadhurst, P.L. (1957). Determinants of emotionality in the rat. I. Situational factors. *British Journal of Psychology*, 48, 1-12.
- Broadhurst, P.L. (1958a). Determinants of emotionality in the rat. II. Antecedent factors. *British Journal of Psychology*, 49, 12-20.
- Broadhurst, P.L. (1958b). Determinants of emotionality in the rat. III. Strain differences. *British Journal of Psychology*, 51, 55-59.

- Broadhurst, P.L. (1975). The Maudsley reactive and non reactive strains of rats: a survey. *Behavior Genetics*, 5, 299-319.
- Brush, F.R., Del Paine, S.N., Pellegrino, L.J., Rykaszenwski, I.M., Dess, N.K. y Collins, P.Y. (1988). CER supression, passive-avoidance learning, and stress-induced suppression of drinking in the Syracuse high- and low-avoidance strains of rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Comparative Psychology*, 102, 337-349.
- Cairncross, K.D., Cox, B., Forster, C. y Wren, A.F. (1979). Olfactory projection systems, drugs and behavior: A review. *Psychoneuroendocrinology*, 4, 253-272.
- Campeau S. y Davis M. (1995). Involvement of subcortical and cortical afferents to the lateral nucleus of the amygdala in fear conditioning measured with fear-potentiated startle in rats trained with auditory and visual conditioned stimuli. *Journal of Neuroscience*, 15, 2312-2327.
- Charrier D., Dangoumau L., Hamon M., Puech A.J. y Thiébot M-H. (1994). Effects of 5-HT_{1A} receptor ligands on a safety signal withdrawal procedure of conflict in the rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 48, 281-289.
- Chaouloff, F., Castanon, N. y Mormède, P. (1994). Paradoxical differences in animal models of anxiety among the Roman rat lines. *Neuroscience Letters*, 182, 217-221.
- Carr, G.D., Fibiger, H.C. y Phillips, A.G. (1989). Conditioned place preference as a measure of drug reward. En S.J. Cooper y J. Liebman (dirs.), *The neuropharmacological basis of reward* (pp. 264-319). Oxford: Oxford University Press.
- Cook, L. y Davidson, A.B. (1973). Effects of behaviorally active drugs in a conflict +- punishment procedure in rats. En E. Costa y Greengard (dirs.), *Mechanisms of action of benzodiazepines* (pp. 1-28). Nueva York: Raven.
- Cook, L. y Weidley, E. (1957). Behavioral effects of some psychopharmacological agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 66, 740-762.
- Cole, S.O. (1983). Combined effects of chlordiazepoxide treatment and food deprivation on concurrent measures of feeding and activity. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 18, 369-372.
- Colpaert, F.C. (1986). Drug discrimination: Behavioral, pharmacological and molecular mechanisms of discriminative drug effects. En S.R. Goldberg y I.P. Stolerman (dirs.), *Behavioral analysis of drug dependence* (pp. 161-193). Nueva York: Academic Press.
- Colpaert, F.C. y Slangen J.L. (1986). *Drug discrimination: Applications in CNS pharmacology*. Amsterdam: Elsevier.
- Costall, B., Marsden, C.D., Naylor, R.J. y Pycoc, C.J. (1977). Stereotyped behavior patterns and hyperactivity induced by amphetamine and apomorphine after discrete 6-hydroxydopamine lesions of extrapyramindal and mesolimbic nuclei. *Brain Research*, 123, 89-111.
- Costall, B., Naylor, R.J. y Nohria, V. (1979). Hyperactivity response to apomorphine and amphetamine in the mouse: the importance of the nucleus accumbens and caudate putamen. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 31, 259-261.
- Costall, B., Domeney, A.M. y Naylor, R.J. (1984a). Locomotor hyperactivity caused by dopamine infusion into the nucleus accumbens of rat brain: specificity of action. *Psychopharmacology*, 82, 174-180.
- Costall, B., Domeney, A.M. y Naylor, R.J. (1984b). Long-term consequences of antagonism by neuroleptics of behavioral events occurring during mesolimbic dopamine infusion. *Neuropharmacology*, 23, 287-294.
- Crawley, J.W. (1981). Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 15, 695-699.
- Crawley, J.W., Skolnick, P. y Paul, S.M. (1984). Absence of intrinsic agonistic behavior of benzodiazepine antagonists on an exploratory model of anxiety in the mouse. *Neuropharmacology*, 23, 531-537.

- Davis, M. (1979). Diazepam and flurazepam: effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Psychopharmacology*, *62*, 1-7.
- Davis, M. (1993). Fear potentiated startle: a neural and pharmacological analysis. *Behavioral and Brain Research*, *58*, 175-198.
- Dawson, G.R. y Tricklebank, M.D. (1995). Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *Trends in Pharmacological Sciences*, *16*, 33-36.
- De Pablo, J.M., Parra, A., Segovia, S. y Guillamón, A. (1989). Learned immobility explains the behavior of rats in the forced swimming test. *Physiology and Behavior*, *46*, 229-237.
- Driscoll, P. y Bättig, K. (1982). Behavioral, emotional and neurochemical profiles of rats selected for extreme differences in active, two-way avoidance performance. En I. Lieblisch (dir.), *Genetics of the Brain* (pp. 95-123). Amsterdam: Elsevier.
- Driscoll, P., Escorihuela, R.M., Fernández-Teruel, A., Giorgi, O., Schwegler, H., Steimer, Th., Wiersma, A., Corda, M.G., Flint, J., Koolhaas, J.M., Langhans, W., Schulz, P.E. y Tobeña, A. (1997). Genetic selection and differential stress responses: the Roman lines/strains of rats. *Annals of the New York Academy of Sciences* (en prensa).
- Dunnett, S.B. (1993). Operant delayed matching and non matching to position in rats. En A. Sahgal (dir.), *Behavioral neuroscience. A practical approach. Vol I.* (pp. 123-136). Nueva York: Oxford University Press.
- Epling, W.F., Pierce, W.D. y Stefan, L. (1983). A theory of activity based anorexia. *International Journal of Eating Disorders*, *3*, 27-46.
- Escorihuela, R.M., Tobeña, A., Driscoll, P. y Fernández-Teruel, A. (1995). Effects of training, early handling, and perinatal flumazenil on shuttle box acquisition in Roman low avoidance rats: toward overcoming a genetic deficit. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *19*, 353-367.
- Escorihuela, R.M., Fernández-Teruel, A., Vallina, I.F., Baamonde, C., Lumbresas, M.A., Diersen, M., Tobeña, A. y Flórez, A. (1995). A behavioral assessment of Ts65Dn mice: a putative Down syndrome model. *Neuroscience Letters*, *199*, 143-146.
- Estes, W.K. y Skinner, B.F. (1941). Some quantitative properties of anxiety. *Journal of Experimental Psychology*, *29*, 390-400.
- Falk, J.L. (1993). Schedule-induced drug self-administration. En F. van Haaren (dir.), *Methods in Behavioral Pharmacology* (pp.301-328). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Falk, J.L., Dews, P.B. y Schuster, C.R. (1983). Commonalities in the environmental control of behavior. En P.K. Levison, D.R. Gerstein y D.R. Maloff (dirs.), *Commonalities in Substance Abuse and Habitual Behavior* (pp. 47-110). Lexington: Lexington Books.
- Feldman, R.S., Meyer, J.S. y Quenzer, L.F. (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*. Massachusetts: Sinauer.
- Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Boix, F. y Tobeña, A. (1990). Picrotoxin changes the effects of imipramine and desipramine in rats in the forced swimming test. *European Journal of Pharmacology*, *181*, 35-41.
- Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Núñez, J.F., Zapata, A., Boix, F., Salazar, W. y Tobeña, A. (1991). The early acquisition of two-way (shuttle box) avoidance as an anxiety-mediated behavior: psychopharmacological validation. *Brain Research Bulletin*, *26*, 173-176.
- Ferré, P., Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Driscoll, P., Corda, M.G., Giorgi, O. y Tobeña, A. (1995a). Behavior of the Roman/Verh high- and low- avoidance rat lines in anxiety tests: relationship with defecation and self-grooming. *Physiology and Behavior*, *58*, 1209-1213.
- Ferré, P., Núñez, J.F., García, E., Tobeña, A., Escorihuela, R.M. y Fernández-Teruel, A. (1995b). Postnatal handling reduces anxiety as measured by emotionality rating and hyponeophagia test in female rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *51*, 199-203.
- File, S.E. (1980). The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. *Journal of Neuroscience Methods*, *2*, 219-238.

- File, S.E. y Hyde, J.R.G. (1978). Can social interaction be used to measure anxiety?. *British Journal of Pharmacology*, *62*, 19-24.
- File, S.E. y Hyde, J.R.G. (1979). A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquilizers and of stimulants. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *11*, 65-69.
- File, S.E. y Wardill, A.G. (1975). Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board. *Psychopharmacology*, *44*, 53-59.
- Flaherty, C.F. (1991). Effect of anxiolytics and antidepressants on extinction and negative contrasts. En S.E. File (dir.), *Psychopharmacology of anxiolytics and antidepressants* (pp. 213-230). Nueva York: Pergamon.
- Flint, J., Corley, R., DeFries, J.C., Fulker, D.W., Gray, J.A., Miller, S. y Collins, A.C. (1995). A simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice. *Science*, *269*, 1432-1434.
- Gamzu, E. (1985). Animal behavioral models in the discovery of compounds to treat memory dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *444*, 370-393.
- García Márquez, C. y Armario, A. (1987). Chronic stress depresses exploratory activity and behavioral performance in the forced swimming test without altering ACTH response to a novel acute stressor. *Physiology and Behavior*, *40*, 33-38.
- Geller, I. y Seifter, J. (1960). The effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally-induced conflict test. *Psychopharmacologia*, *1*, 482-492.
- Geller, I. y Seifter, J. (1962). A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. *Psychopharmacology*, *21*, 1-7.
- Geyer, M.A. y Markow, A. (1995). Animal Models of Psychiatric Disorders. En F.E. Bloom y D.J. Kupfer (dirs.), *Psychofarmacology: The fourth generation of progress* (pp. 787-798). Nueva York: Raven.
- Glanzer, M. (1953). Stimulus satiation: an explanation of spontaneous alternation and related phenomena. *Psychological Review*, *60*, 257-268.
- Glick, S.D. y Goldfarb, J. (1976). *Behavioral pharmacology*. San Luis, MO: Mosby.
- Glick, S.D. y Zimmerberg, B. (1972). Ammesic effects of scopolamine. *Behavioral Biology*, *7*, 245-254.
- Goldowitz, D., Wahlsten, D. y Wimer, R.E. (dirs.) (1992). *Techniques for the genetic analyses of brain and behavior: Focus on the mouse*. Amsterdam: Elsevier.
- Goosen, C. (1981). Abnormal behavior patterns in rhesus monkeys: symptoms of mental disease?. *Biological Psychiatry*, *16*, 697-716.
- Gora-Maslak, G., McClearn, G.E., Crabbe, J.C., Phillips, T., Belknap, J.K. y Plomin, R. (1991). Use of recombinant inbred strains to identify quantitative trait loci in psychopharmacology. *Psychopharmacology*, *104*, 413-424.
- Goudie, A.J. (1989). Behavioral procedures for assessing tolerance and sensitization. En A. A. Boulton, G.B. Baker y A.J. Greenshaw (dirs.), *Neuromethods series, Vol 13, psychopharmacology* (pp. 565-621). Clifton, Nueva Jersey: Human Press.
- Gray, J.A. (1993). *La psicología del miedo y el estrés*. Barcelona: Labor.
- Gray, J.A. y Dudderidge, H. (1971). Sodium amylobarbitone, the partial reinforcement extinction effect and the frustration effect in the double runway. *Neuropharmacology*, *10*, 217-222.
- Gray, J.A., Feldon, J., Rawlins, J.N.P., Hemsley, D.R. y Smith, A.D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, *14*, 1-20.
- Griffiths, J.D., Nutt, J.G. y Jasinski, D.R. (1975). A comparison of fenfluramine and amphetamine in man. *Clinical Pharmacology and Therapy*, *18*, 563-570.
- Harris, R.A. y Crabbe, J.C. (1992). Genetic animal models. En A.A. Boulton, G.B. Blaker y P.H. Wu (dirs.), *Animal models of drug addiction* (pp. 65-94). Totowa, Nueva Jersey: Humana Press.

- Hatotani, N., Nomura, J. y Kitayama, I. (1982). Changes of brain monoamines in the animal model of depression. En S.Z. Langer, R. Takahashi, T. Segawa y M. Briley (dirs.), *New vistas in depression* (pp. 65-72). Nueva York: Pergamon.
- Holtzman, D.M., Santucci, D., Kilbridge, J., Chua-Couzens, J., Fontana, D.J., Daniels, S.E., Johnson, R.M., Chen, K., Sun, Y., Carlson, E., Alleva, E., Epstein, C.J. y Mobley, W.C. (1996). Developmental abnormalities and age-related neurodegeneration in a mouse model of Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*, 13333-13338.
- Iversen, S.D. (1986). Animal models of schizophrenia. En P.B. Bradley y S.R. Hirsch (dirs.), *The psychopharmacology and treatment of schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press.
- Iversen, S.D. (1987). Is it possible to model psychotic states in animals?. *Journal of Psychopharmacology*, *1*, 154-176.
- Iversen, S.D. y Iversen, L.L. (1981). *Behavioral pharmacology*. Nueva York: Oxford University Press.
- Jacobs, B.L., Trulson, M.E. y Stern, W.C. (1976). An animal behavior model for studying the actions of LSD and related hallucinogens. *Science*, *194*, 741-743.
- Jacobs, B.L., Trulson, M.E. y Stern, W.C. (1977). Behavioral effects of LSD in the cat: proposal of an animal behavior model for studying the actions of hallucinogenic drugs. *Brain Research*, *132*, 301-314.
- Jerusalinsky, D., Quillfeldt, J.A., Walz, R., DaSilva, R.C., Bueno e Silva, M., Bianchin, M., Schmitz, P., Zanatta, M.S., Ruschel, A.C., Paczko, N., Medina, J.H. e Izquierdo, I. (1994). Effect of the infusion of the GABA-A receptor agonist, muscimol, on the role of the entorhinal cortex, amygdala, and hippocampus in memory processes. *Behavioral and Neural Biology*, *61*, 132-138.
- Jeong, S.J., Kim, K. y Suh, Y.H. (1997). Age-related changes in the expression of Alzheimer's β APP in the brain of senescence accelerated mouse (SAM)-P/10. *Neuroreport*, *8*, 1733-1737.
- Jucker, M. y Ingram, D. (1997). Murine models of brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *Behavioral Brain Research*, *85*, 1-25.
- Katz, R.J. (1981). Animal models and human depressive disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *5*, 231-246.
- Katz, R.J., Roth, K.A. y Carroll, B.G. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *5*, 247-251.
- Kelly, P.H., Seviour, P.W. y Iversen, S.D. (1975). Amphetamine and apomorphine response in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Research*, *94*, 507-522.
- Kennett, G.A., Chaouloff, F., Marcou, M. y Curzon, G. (1986). Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain Research*, *382*, 416-421.
- Kiianmaa, K., Hyytiä, P. y Sinclair, J.D. (1992). Development of an animal model of ethanol abuse. En A.A. Boulton, G.B. Blaker y P.H. Wu (dirs.), *Animal models of drug addiction* (pp. 29-63). Totowa, Nueva Jersey: Humana Press.
- Kirk, R.C., White, K.G. y McNaughton, N. (1988). Low dose scopolamine affects discriminability but not rate of forgetting in delayed conditional discrimination. *Psychopharmacology*, *96*, 541-546.
- Knobloch, L.C., Goldstein, J.R. y Malick, J.K. (1982). Effects of acute and subacute antidepressant treatment on kindled seizures in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *17*, 461-465.
- Leibowitz, S.F. (1980). Neurochemical systems of the hypothalamus: Control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. En P.J. Morgane y J. Panksepp (dirs.), *Handbook of the hypothalamus* (pp. 297-437). Nueva York: Marcel Dekker.

- Leibowitz, S.F., Hammer, N.J. y Hang, K. (1981). Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiology & Behavior*, 27, 1031-1040.
- Lewis, M.J. (1993). Electrical brain stimulation reward: a model of drug rewards and euphoria. En F. van Haaren (dir.), *Methods in behavioral pharmacology* (pp. 383-412). Amsterdam: Elsevier.
- Lister, R.G. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92, 180-185.
- Lo Conte, G., Bartolini, L., Casament, F., Marconcini-Pepeu, J. y Pepeu, G. (1982). Lesions of cholinergic forebrain nuclei: changes in avoidance behavior and scopolamine actions. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 17, 933-937.
- Marsden, C.A. y Curzon, G. (1976). Studies on the behavioral effects of tryptophan and p-chlorophenylalanine. *Neuropharmacology*, 15, 165-171.
- McKinney, W.T. y Bunney, W.E. (1969). Animal models of depression: Review of evidence and implications for research. *Archives of General Psychiatry*, 21, 240-248.
- Miller, K.W., Freeman, J.J., Dingell, T.V. y Sulser, F. (1970). On the mechanism of amphetamine potentiation by iprindole. *Experientia*, 26, 863-864.
- Moissan, M.P., Courvoisier, H., Bihoreau, M.T., Gauguier, D., Hendley, E.D., Lathrop, M., James, M.R. y Mormède, P. (1996). A major quantitative trait locus influences hyperactivity in the WKHA rat. *Nature Genetics*, 14, 471-473.
- Montgomery, K.C. (1958). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 48, 254-260.
- Montgomery, M.J. (1991). Animal models of eating disorders. En P. Willner (dir.), *Behavioral Models in Psychopharmacology* (pp.177-214). Cambridge: Cambridge University Press.
- Morgan, M.J. y Einon, D. (1975). Incentive motivation and behavioral inhibition in socially-isolated rats. *Physiology & Behavior*, 15, 405-409.
- Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P. y O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297, 681-683.
- Murphy, J.M., Gatto, G.J., Waller, M.B., McBride, W.J., Lumeng, L. y Li, T.K. (1986). Effects of scheduled access on ethanol intake by the alcohol preferring P line of rats. *Alcohol*, 3, 331-336.
- Murray, C.L. y Fibiger, H.C. (1986). Pilocarpine and physostigmine attenuate spatial memory impairments produced by lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Behavioral Neuroscience*, 100, 23-32.
- Nagayama, H., Akiyoshi, J. y Tobo, M. (1986). Action of chronically administered antidepressants on the serotonergic postsynapse in a model of depression. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 25, 805-811.
- Nielsen, E.B. y Lyon, M. (1982). Behavioral alterations during prolonged low level continuous amphetamine administration in a monkey family group (*Cercopithecus aethiops*). *Biological Psychiatry*, 17, 423-424.
- O'Donnell, J.M. y Seiden, L.S. (1983). Differential-reinforcement-of low-rate 72-second schedule: selective effects of antidepressant drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 224, 80-88.
- O'Keefe, J. y Speakman, A. (1987). Single unit activity in the rat hippocampus during spatial memory task. *Experimental Brain Research*, 68, 1-27.
- Olton, D.S. y Samuelson, R.J. (1976). Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2, 97-116.
- Overstreet, D.H. (1986). Selective breeding for increased cholinergic function: development of a new animal model of depression. *Biological Psychiatry*, 21, 49-58.
- Overstreet, D.H. (1992). Genetic animal models of endogenous depression. En P. Driscoll (dir.), *Genetically defined animal models of neurobehavioral dysfunctions* (pp. 253-275). Cambridge: Birkhäuser.

- Pellow S., Chopin, P., File, S.E. y Briley, M. (1985). Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety. *Journal of Neuroscience Methods*, *14*, 149-167.
- Perhach, J.L. y Barry, H. (1970). Stress responses of rats to acute body or neck restraint. *Physiology & Behavior*, *5*, 443-448.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M. y Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, *266*, 730-732.
- Poschel, B.P.H. (1971). A simple and specific screen for benzodiazepine-like drugs. *Psychopharmacology*, *19*, 193-198.
- Post, R.M. (1977). Approaches to rapidly cycling manic-depressive illness. En I. Hanin y E. Usdin (dirs.), *Animal models in psychiatry and neurology* (pp. 201-210). Nueva York: Pergamon.
- Reeves, R.H., Irving, N.G., Moran T.H., Wahn, A., Kitt, C., Sisodia, S.S., Schmidt, C., Bronson, R.T. y Davisson, M. (1995). A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behaviour deficits. *Nature Genetics*, *11*, 177-183.
- Ridley, R.M. y Baker, H.F. (1993). Assessing memory in monkeys. En A. Sahgal (dir.), *Behavioral neuroscience. A practical approach, Vol. I*, (pp. 149-163). Oxford: Oxford University Press.
- Robbins, T.W. y Sahakian, B.J. (1980). Animal models of mania. En R. Belmaker y H. van Praag (dirs.), *Mania: An evolving concept* (pp. 143-216). Nueva York: Spectrum.
- Rowland, N.E. y Antelman, S.M. (1976). Stress-induced hyperphagia and obesity in rats: a possible model for understanding human obesity. *Science*, *191*, 310-312.
- Sahgal, A. (dir.) (1993a). *Behavioural neuroscience. A practical approach. Vol.1*. Nueva York: Oxford University Press.
- Sahgal, A. (dir.) (1993b). *Behavioural neuroscience. A practical approach. Vol.II*. Nueva York: Oxford University Press.
- Sahgal, A., Keith, A.B. y Lloyd, S. (1990). Opposing effects of vasopressin on matching versus non-matching to position: further evidence for response, not memory, modulation. *Psychopharmacology*, *102*, 130-135.
- Sclafani, A. (1980). Dietary obesity. En A.J. Stunkard (dir.), *Obesity* (pp. 166-181). Filadelfia: Saunders.
- Seligman, M.E.P. y Weiss, J. (1980). Coping behavior: learned helplessness, physiological change and learned inactivity. *Behavioral Research and Therapy*, *18*, 459-512.
- Smart, J.L. (1979). Undernutrition and the development of brain and behavior. En K. Brown y S.J. Cooper (dirs.), *Chemical influences on behavior* (pp. 1-33). Londres: Academic Press.
- Staddon, J.E.R. (1977). Schedule-induced behavior. En W.L. Honig y J.E.R. Staddon (dirs.), *Handbook of operant behavior* (pp. 125-152). Englewood Cliffs, Nueva Jersey: Prentice Hall.
- Steimer, Th., Driscoll, P. y Schulz, P. (1997). Brain metabolism of progesterone, coping behavior and emotional reactivity in male rats from two psychogenetically selected lines. *Journal of Neuroendocrinology*, *9*, 169-175.
- Stéru, L., Chermat, R., Thierry, B., Mico, J.A., Lenégre, A., Stéru, M., Simon, P. y Porsolt, R.D. (1987). The automated tail suspension test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *11*, 659-671.
- Stewart, R.B. y Grupp, L.A. (1992). Models of alcohol consumption using the laboratory rat. En A.A. Boulton, G.B. Blaker y P.H. Wu (dirs.), *Animal models of drug addiction* (pp.1-28). Totowa, Nueva Jersey: Humana Press
- Takeda, T., Hosokawa, M. y Higuchi, K. (1991). Senescence-Accelerated Mouse (SAM): a novel murine model of accelerated senescence. *Journal of the American Geriatrics Society*, *39*, 911-919.
- Teitelbaum, P. y Epstein, A.N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychological Review*, *69*, 74-90.

- Thiébot, M.-H., Dangoumau, L., Richard, G. y Puech, A.J. (1991). Safety signal withdrawal: a behavioral paradigm sensitive to both "anxiolytic" and "anxiogenic" drugs under identical experimental conditions. *Psychopharmacology*, *103*, 415-424.
- Tobeña, A., Steimer, Th., Escorihuela, R.M., Núñez, J.F., Ferré, P., Driscoll, P. y Fernández-Teruel, A. (1996). Effects of postnatal handling in Sprague-Dawley, Roman high-avoidance/Verh and Roman low-avoidance/Verh rats. *Society for Neuroscience Abstracts*, *22*, 462.
- Toal, L., Leslie, J.C. y Shephard, R.A. (1991). Effects of chlordiazepoxide and putative anxiogenics on conditioned suppression in rats. *Physiology and Behavior*, *49*, 1085-1090.
- Treit D. (1985). Animal models for the study of antianxiety agents: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *9*, 203-222.
- Treit D., Pinel, J.P.J., Fibiger, H.C. (1981). Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of anxiolytic agents. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *15*, 619-626.
- Ungerstedt, V. (1971a). Post-synaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiologica Scandinavica*, *367*, 69-93.
- Ungerstedt, V. (1971b). Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiologica Scandinavica*, *367*, 95-122.
- van Haaren, F. (dir.) (1993). *Methods in behavioral pharmacology*. Amsterdam: Elsevier.
- Vogel, J.R., Beer, B. y Clody, D.E. (1971). A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. *Psychopharmacology*, *21*, 1-7.
- Walker, C.D., Aubert, M.L., Meaney, M.J. y Driscoll, P. (1992). Individual differences in the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical system after stressors: use of psychogenetically selected rat lines as a model. En P. Driscoll (dir.), *Genetically defined animal models of neurobehavioral dysfunctions* (pp.276-296). Cambridge: Birkhäuser.
- Wikler, A. y Pescor, F.T. (1967). Classical conditioning of a morphine abstinence phenomenon, reinforcement of opioid-drinking behavior and relapse in morphine-addicted rats. *Psychopharmacologia*, *10*, 255-284.
- Willner, P. (1986). Validating criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *10*, 677-690.
- Willner, P. (dir.) (1991). *Behavioural models in psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Willner, P., Towell, S.A., Sampson, D., Sophokleous, S. y Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic mild unpredictable stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, *93*, 358-364.
- Young, A. y Herling, S. (1986). Drugs as reinforcers: Studies in laboratory animals. En R.S. Goldberg y I.P. Stolerman (dirs.), *Behavioral analysis of drug dependence* (pp. 9-67). Nueva York: Academic Press.
- Zheng, H., Jiang, M., Trumbauer, M.E., Sirinathsinghji, D.J.S., Hopkins, R., Smith, D.W., Heavens, R.P., Dawson, G., Boyce, S., Conner, M.W., Stevens, K.A., Slunt, H.H., Sisodia, S.S., Chen, H.Y. y Van der Ploeg, L.H.T. (1995). β -amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity. *Cell*, *81*, 525-531.