

A. Fernández-Teruel
G. Blázquez
M. Pérez
R. Aguilar
T. Cañete
M. Guitart
L. Giménez-Llort
A. Tobeña

El umbral de inhibición latente en las ratas *romanas de alta evitación*: ¿un modelo psicogenético de anomalías en el filtraje atencional?

Unidad de Psicología Médica
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Instituto de Neurociencias
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
Bellaterra (Barcelona)

Introducción. Además de los modelos animales basados en la inducción de síntomas «psicóticos» mediante de fármacos psicoestimulantes, en la investigación sobre las alteraciones psicobiológicas de la esquizofrenia y sus tratamientos es cada vez más patente la necesidad de modelos que posean mayor validez de constructo, tales como líneas de animales que presenten espontáneamente singularidades asociadas a los trastornos psicóticos (p. ej., una mayor sensibilidad a los efectos de los psicoestimulantes o las anomalías cognitivas/atencionales típicas de los síndromes esquizofrénicos). Diversas evidencias experimentales indican que la cepa de ratas RHA (*romanas de alta evitación*) muestra un perfil neurobiológico y conductual consistente con tales requisitos.

Métodos. Utilizando ratas RHA, en comparación con ratas Sprague-Dawley (SD) como un control estándar, se evaluó la expresión de inhibición latente (en una sesión de 100 ensayos de evitación activa en dos sentidos) en ambas cepas y en condiciones de umbral (con sólo 15 preexposiciones al estímulo condicionado).

Resultados. Las ratas SD muestran en tales condiciones inhibición latente significativa en los 50 primeros ensayos y en el total de la sesión, fenómeno atencional que no aparece en la cepa RHA.

Conclusiones. El déficit en inhibición latente en condiciones umbral, que mostraron los animales RHA, es compatible con la idea de que dicha cepa puede representar un modelo útil para el estudio de la vulnerabilidad a las alteraciones del espectro esquizofrénico. Una conclusión avalada por los datos que indican que los déficit en inhibición latente son una anomalía atencional característica de aquellas patologías.

Palabras clave:
Esquizofrenia. Modelos animales. Ratas RHA. Inhibición latente. Déficit atencionales.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(4):257-263

Correspondencia:
Alberto Fernández-Teruel
Unidad de Psicología Médica
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Instituto de Neurociencias
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
08193 Bellaterra (Barcelona)
Correo electrónico: albert.fernandez.teruel@uab.es

Latent inhibition threshold in Roman high-avoidance rats: a psychogenetic model of abnormalities in attentional filter?

Introduction. Basic research devoted to the study of the psychobiological anomalies of schizophrenia, as well as of its treatments, has used animal models in which some psychotic-like symptoms are induced by administration of psychostimulant drugs. There is, however, a growing necessity of having animal models presenting better construct validity, i.e., animal lines spontaneously showing phenotypes associated to the psychotic spectrum (for instance, enhanced sensitivity to psychostimulants, or cognitive and attentional anomalies characteristic of schizophrenic disorders). Several lines of evidence suggest that the RHA (*Roman high-avoidance*) rat strain presents a neurobehavioral profile which is consistent with such goals.

Methods. RHA rats were compared to Sprague-Dawley (SD) rats (as a standard control strain) for the expression of latent inhibition (in a 100-trial session of two-way active avoidance) under threshold conditions (i.e., only 15 preexposures to the conditioned stimulus were administered).

Results. Under such experimental conditions SD rats showed significant latent inhibition of the two-way active avoidance response (both during the first 50 trials and in the whole 100-trial session), while that attentional phenomenon did not appear in the RHA strain.

Conclusions. The experimental results obtained here indicate that RHA rats display a deficit of latent inhibition at threshold conditions, an information processing (or attentional) anomaly which typically appears in schizophrenic patients. It is proposed that RHA rats might be an useful animal model for the study of vulnerability to some schizophrenic symptoms. This conclusion is supported by data that indicate that latent inhibition deficits are a characteristic attentional abnormality of these diseases.

Key words:
Schizophrenia. Animal models. RHA rats. Latent inhibition. Attentional deficits.

INTRODUCCIÓN

La investigación sobre las anomalías psicobiológicas implicadas en la esquizofrenia adolece de una carencia de modelos animales de laboratorio que posean validez de constructo, es decir, que imiten tanto aspectos de la sintomatología como de los mecanismos neurales implicados en el trastorno, además de poseer validez predictiva respecto a los efectos de los tratamientos. Así, para la inducción de «estados esquizofrénicos» en animales se suele recurrir a la administración de fármacos psicoestimulantes, una estrategia que a pesar de poseer cierta validez predictiva tiende a enfatizar el papel del sistema de neurotransmisión dopaminérgica en los síntomas inducidos. Una posible alternativa, que ofrece la ventaja de una mayor validez de constructo (y potencial heurístico), es la de hallar cepas de roedores vulnerables a ese «estado esquizofrénico» y estudiar en ellas las alteraciones presentes en procesos psicológicos y neurobiológicos, así como los efectos de tratamientos^{1,2}.

Se han producido ya algunos avances en este sentido, como refleja por ejemplo el trabajo de Ellenbroek et al.² mostrando que la cepa de ratas APO-SUS, seleccionada farmacogenéticamente por su sensibilidad extrema a los efectos de la apomorfina, presenta déficit atencionales (de procesamiento de información) en comparación con la cepa APO-UNSUS. Esos déficits se han puesto en evidencia en paradigmas de inhibición latente e inhibición de la respuesta de sobresalto por un prepulso, que también han sido estudiados y corroborados en pacientes esquizofrénicos³⁻⁵. Diversas características neurobiológicas de las ratas APO-SUS fortalecen la validez de constructo de esa cepa como modelo genético de al menos ciertos aspectos de la esquizofrenia².

En el presente trabajo presentamos resultados obtenidos en otra línea de ratas que en los últimos años ha sido objeto de estudio en relación a su posible validez como modelo de ciertos atributos característicos de la esquizofrenia. Las cepas de ratas *roman high-avoidance* (RHA/Verh) y *roman low-avoidance* (RLA/Verh) derivan de la selección psicogenética (bidireccional) por su facilidad (RHA/Verh) o incapacidad (RLA/Verh) para adquirir la respuesta de evitación activa en dos sentidos en la «caja de vaivén» (o *shuttlebox*⁶⁻⁸). Las RHA/Verh realizan alrededor de un 70% (o más) de evitaciones en sesiones típicas de 50 ensayos, mientras que las RLA/Verh no suelen sobrepasar el 5% de respuestas de evitación debido a la mayor reactividad emocional/ansiedad y tendencia a la petrificación (por miedo condicionado) de estas últimas^{7,9,10}. Ambas cepas presentan, además, múltiples diferencias en sus perfiles de respuestas, tanto a nivel conductual como neuroendocrino/neuroquímico, en situaciones experimentales muy diversas. Además de una menor reactividad emocional (conductual y neuroendocrina) al estrés^{7,8,11,12} y menor ansiedad y miedo condicionado¹³, las ratas RHA/Verh muestran (respecto a la cepa RLA/Verh) menor capacidad de aprendizaje y memoria de trabajo (*working memory*) en diferentes pruebas^{11,14}, mayor impulsividad e incapacidad de inhibir respuestas irrelevantes (en situaciones en las que tales respuestas interfieren con un aprendiza-

je^{15,16}), mayor preferencia por la estimulación novedosa (*novelty seeking*) y por las sustancias gratificantes y drogas de abuso¹⁷⁻²⁰, mayor respuesta dopaminérgica mesocortical al estrés^{21,22}, mayor respuesta dopaminérgica mesolímbica a las drogas de abuso (cocaína, morfina, alcohol) y mayor sensibilización locomotora a la administración repetida de psicoestimulantes y opiáceos²³⁻²⁵. Se presenta un resumen de las principales características de las ratas RHA y RLA en la tabla 1²⁶⁻³⁰.

El déficit relativo de las ratas RHA en paradigmas de aprendizaje y memoria de trabajo, así como en tests de condicionamiento (p. ej., condicionamiento clásico de miedo; respuesta de sobresalto potenciada por miedo^{10,13}, su incapacidad para inhibir respuestas irrelevantes (impulsividad) en diversas tareas^{15,16}, su característica hiperactivación dopaminérgica prefrontal en respuesta al estrés^{21,22} y su hiperactivación dopaminérgica mesolímbica (y mayor sensibilización locomotora) tras la administración de psicoestimulantes^{23,24} (tabla 1) sugieren la posibilidad de que dicha cepa de ratas pueda presentar anomalías atencionales parecidas a las de la esquizofrenia. Ello ha sido la base de partida para el presente estudio.

Hemos utilizado como paradigma el fenómeno de la «inhibición latente», reproducible tanto en animales como en humanos, y que se refiere al hecho de que la preexposición a un estímulo particular (en solitario y sin consecuencias asociadas) da lugar a un retraso en el condicionamiento asociativo posterior cuando ese mismo estímulo debe adquirir propiedades predictivas nuevas. Más específicamente, la «inhibición latente de la respuesta de evitación activa en dos sentidos» implica la preexposición de los animales a un estímulo trivial (p. ej., un tono) en el interior de la caja de vaivén, y ese mismo estímulo será usado más tarde como el estímulo condicionado (EC) que precederá a un choque eléctrico (estímulo incondicionado, EI) durante la adquisición de una tarea de evitación activa. Los animales que hayan sido preexpuestos al estímulo trivial verán empeorada su capacidad de aprender dicha tarea^{4,5,31}. Es decir, mostrarán el fenómeno de la «inhibición latente».

Por tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar si existen diferencias significativas en inhibición latente de la respuesta de evitación activa en dos sentidos entre la cepa RHA y la cepa Sprague-Dawley (SD), utilizada esta última como cepa «control estándar» dado su uso común en estudios conductuales y su buena capacidad de aprendizaje de la citada tarea de evitación. Según nuestra hipótesis de trabajo, y en función del mencionado perfil conductual y neurobiológico de las ratas RHA, es esperable que esta cepa presente déficit para mostrar inhibición latente respecto a la cepa SD.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Los sujetos utilizados fueron 42 ratas macho adultas de la cepa RHA y 51 de la cepa SD (rango de pesos: 440-530 g;

Tabla 1

Principales características asociadas al espectro esquizofrénico que diferencian la cepa de ratas de RHA de las RLA

Efecto	Referencias
Aspectos neurofarmacológicos/neuroquímicos	
Mayores niveles de dopamina en núcleo <i>accumbens</i> tras inyección aguda de amfetamina o cocaína	17, 23
Mayores niveles de dopamina en núcleo <i>accumbens</i> tras la sensibilización a inyecciones repetidas de amfetamina o cocaína	24; Giorgi et al. (en preparación; comunicación personal)
Mayor sensibilización locomotora tras inyecciones crónicas de amfetamina o cocaína	24, 25
Mayor inducción de estereotipias tras dosis altas de apomorfina	Guitart-Masip et al.* (en preparación)
Mayor densidad de receptores dopamina D ¹ en el núcleo <i>accumbens</i>	26; Giménez-Llort et al., 2005* (en prensa*)
Mayores niveles de actividad dopaminérgica prefrontal (medida con diferentes procedimientos) tras diferentes estresores agudos	27
	21, 22, 27
Aspectos comportamentales	
Déficit relativo en aprendizajes asociativos, como el condicionamiento clásico de miedo y la respuesta de sobresalto potenciada por miedo condicionado	10, 28; Fernández-Teruel et al. (en preparación)
Déficit relativo en aversión condicionada al sabor	29
Déficit relativo en memoria de trabajo (<i>working memory</i>)	11 (para revisión); 14
Mayor, y muy elevada, presencia de respuestas motoras irrelevantes en situaciones de aprendizaje/condicionamiento instrumental	15*, 16
Elevada actividad locomotora durante la exposición a situaciones diversas de novedad (p. ej., campo abierto, cajas de actividad, etc.)	13, 26*
	Giménez-Llort et al., 2005 (en prensa)*
*En estos casos las ratas RHA se compararon también con la cepa de ratas estándar Sprague-Dawley (SD).	

rango de edad: 3-4,5 meses). Las ratas SD proceden del Servicio de Estabulario Central de la Universidad Autónoma de Barcelona, y fueron mantenidas en el animalario de nuestro laboratorio durante las 6 semanas previas al inicio del experimento, pasando por un proceso de habituación consistente en la manipulación (y/o pesaje) de los animales 20-21 veces a lo largo de ese período (3-4 veces por semana). Este procedimiento de habituación a las manipulaciones se realizó con objeto de reducir al máximo el número de animales SD que muestran conductas de «petrificación» (es decir, que no escapan del choque eléctrico ni lo evitan, sino que lo aguantan inmovilizados) y así facilitar la aparición de conductas activas (cruces –escapadas o evitaciones– hacia el compartimento opuesto) en el aprendizaje de evitación activa, en línea con lo observado en estudios previos de nuestro laboratorio^{32,33}.

Los animales RHA provienen de la colonia de ratas de esta cepa que se mantiene desde 1997 en el estabulario del propio laboratorio, de modo que no necesitan pasar por el proceso de habituación administrado a las ratas SD.

Cabe mencionar que en el presente trabajo no se han utilizado ratas de la cepa RLA por su incapacidad casi total para adquirir la conducta de evitación activa en dos sentidos.

Por esta razón se usan las ratas SD (que sí aprenden dicha conducta) como grupo de comparación de las RHA.

Todos los animales se estabularon por parejas del mismo sexo en cajas de macrolón (40×25 cm) con acceso libre al agua y al pienso bajo condiciones reguladas de temperatura (22±2 °C), humedad (50-70%) y ciclo de luz-oscuridad de 12 h (encendido de luz a las 8 h).

Procedimiento

Aparatos

El experimento se llevó a cabo en tres cajas de vaivén (o *shuttlebox*; Panlab, Letica Inst., Barcelona, España) idénticas, situadas dentro de tres compartimentos insonorizados (y ventilados) independientes entre ellos, con una bombilla fluorescente situada detrás de la pared opaca de la *shuttlebox* que proporciona una iluminación débil y difusa. La habituación experimental es mantenida a oscuras y con un sonido de fondo homogéneo producido por un extractor.

Las *shuttlebox* están formadas por dos compartimentos de igual medida (25×25×28 cm de altura) conectados a

través de una puerta (8×10 cm, siempre abierta). Un tono de 1.000 Hz, 80-dB es utilizado como EC, mientras que el EI consiste en un choque eléctrico de 0,5 mA y 30 s de duración suministrado a través del suelo de rejilla. En cada ensayo del procedimiento, tras 5 s de iniciarse el EC, se iniciaba el EI (choque eléctrico) y el EC permanecía activo durante un máximo de 30 s más (la duración máxima del EI fue de 30 s).

Sesión experimental

Consistió en las dos siguientes fases consecutivas:

Fase de preexposición. Los animales de los grupos *npe* (no preexpuestos) permanecieron durante 8,5 min (individualmente) en las cajas de vaivén sin administrárseles estimulación alguna. Los animales de los grupos «pe15» permanecieron en las cajas de vaivén durante 1 min sin recibir estimulación, tras lo cual se inició la administración de 15 tonos (idénticos al EC descrito arriba) de 5 s de duración y a intervalos variables (aleatorios) entre 15-45 s (intervalo medio: 30 s). Por tanto, todos los grupos experimentales permanecieron en las cajas de vaivén durante 8,5 min (recibiendo o no preexposición al tono) antes de iniciarse la siguiente fase (que fue consecutiva).

Fase de aprendizaje. Finalizada la fase de preexposición los cuatro grupos de animales pasaban inmediatamente a la fase de aprendizaje (o adquisición de la evitación activa en dos sentidos), en la que se llevaron a cabo 100 ensayos consecutivos con las características siguientes: EC, y tras 5 s aparecía el EI (ambos, EC y EI, se solapaban durante un máximo de 30 s). El EC y el EI podían ser finalizados por un cruce del animal al compartimento opuesto, considerándose una respuesta de evitación si el cruce se producía durante

los primeros 5 s del EC y una respuesta de escape si el animal cruzaba cuando el EI ya estaba presente. Finalizados el EC o el EC+EI se presentaba un intervalo de descanso (intervalo entre ensayos) variable entre 15-45 s (media: 30 s) antes del inicio del ensayo sucesivo (nueva presentación del EC).

Análisis estadístico

El número de evitaciones totales a los 50 (fig. 1A) y a los 100 ensayos (fig. 1B) se analizó mediante pruebas *t* de Student (datos independientes) para cada una de las cepas de ratas.

RESULTADOS

En las figuras 1A y B puede observarse que aparecieron diferencias significativas entre los dos grupos SD tanto a los 50 ensayos ($t [49]=3,63$; $p<0,001$) como en el total de la sesión (100 ensayos; $t [49]=2,7$; $p<0,01$), en el sentido de que el grupo «SD pe15» mostró un empeoramiento significativo (inhibición latente) de la adquisición de evitación activa en dos sentidos. En cambio, los dos grupos de RHA no difieren entre ellos ni a los 50 (fig. 1A) ($t [40]=1,27$; $p>0,2$) ni a los 100 ensayos (fig. 1B) ($t [40]=1,56$; $p>0,12$), demostrando la ausencia del fenómeno de inhibición latente en la cepa de ratas RHA bajo las condiciones presentes (pe15). El número de animales «petrificadores» (incapaces de evitar o huir del choque eléctrico) entre las ratas SD fue negligible, tal como se esperaba por el procedimiento de habituación a las manipulaciones utilizado (v. Material y métodos).

Hay que indicar que en estudios piloto anteriores habíamos observado inhibición latente de la evitación activa en

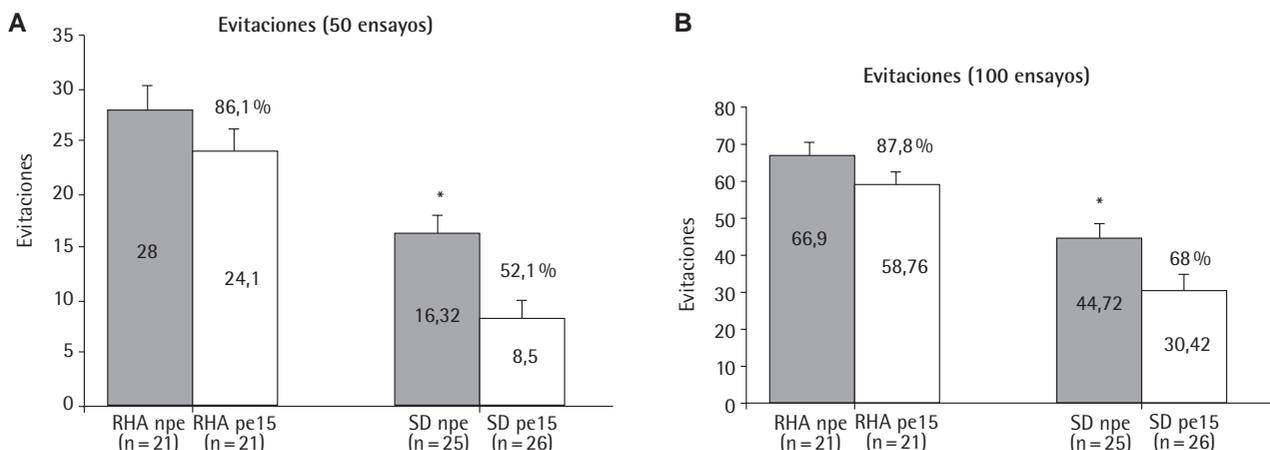


Figura 1 | Media + error típico de las evitaciones en la caja de vaivén (shuttlebox) a los 50 (A) y a los 100 ensayos (B) para los grupos RHA (columnas de la izquierda) y SD (columnas de la derecha) no preexpuestos (*npe*) y con 15 preexposiciones (*pe15*). * $p < 0,001$, test *t* de Student frente al grupo SD *pe15*. Los números en el interior de las columnas muestran la media de evitaciones, y los «%» sobre las columnas muestran el porcentaje de evitación respecto a los respectivos grupos «*npe*».

la cepa RHA, con porcentajes de respuestas de evitación (en comparación con los grupos de control «no preexposados») que oscilaban entre el 68 y el 80%, en grupos preexposados a 60 y 30 estímulos (idénticos al usado en el presente estudio), respectivamente. La alta variabilidad de los resultados en los grupos de ratas SD (debida a la aparición de animales «petrificadores» en una muestra reducida) impedían que el efecto llegase a ser significativo en esa cepa (a pesar de que los porcentajes de reducción de respuestas de evitación fueron casi idénticos a los de las RHA), mientras que sí lo era en las ratas RHA. Por ello en el presente trabajo decidimos incrementar el número de animales por grupo experimental, además de aproximarnos a condiciones umbral (número de preexposiciones al estímulo trivial para que la inhibición latente no apareciese en la cepa RHA). Esto es, dificultar la aparición del fenómeno de inhibición latente mediante una reducción del número de preexposiciones a 15 ensayos.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio son consistentes con la hipótesis planteada al haberse obtenido inhibición latente de la evitación activa en las ratas SD, que incluso es más marcada durante los primeros 50 ensayos de adquisición (figs. 1A y B). Por el contrario, no se ha observado dicho fenómeno en las ratas RHA. Hay que destacar la consistencia de estos resultados dado el relativamente alto número de sujetos ($n=21-26$) utilizados (en los estudios piloto citados antes se utilizaron sólo 10-12 animales por grupo).

Los resultados obtenidos, unidos a los de los estudios piloto mencionados anteriormente, sugieren que el umbral de preexposición (número de preexposiciones al EC necesarias) para que la inhibición latente aparezca en las ratas RHA es más alto que el necesario para que se dé el fenómeno en los animales SD. Próximos estudios tendrán por objeto confirmar dicho umbral de preexposición, variando el número de ensayos de la misma entre 10 y 25 preexposiciones (dado que con 30 ya hemos observado inhibición latente en las ratas RHA, como se ha dicho). De confirmarse, dicho déficit de inhibición latente podría indicar, a su vez, que determinados procesos de filtraje atencional (o procesamiento de información) en las RHA son anómalos, lo que podría ser congruente con lo observado en pacientes del espectro esquizofrénico³⁴.

La inhibición latente (de modo similar a la inhibición de la respuesta de sobresalto por un prepulso³⁴) se considera un modelo con validez de constructo de ciertos síntomas esquizofrénicos no sólo porque en los pacientes psicóticos se observe un déficit en la misma, sino porque la administración de antipsicóticos típicos y atípicos facilita la aparición del fenómeno en roedores de laboratorio³⁴. Del mismo modo, la disrupción de la inhibición latente inducida por amfetamina o por lesiones cerebrales selectivas es también

revertida por la administración de dichos antipsicóticos³⁴. Por otra parte, la administración de antipsicóticos (como el haloperidol y la clozapina) directamente en el núcleo *accumbens* (sistema dopaminérgico mesolímbico) facilita la aparición de inhibición latente en ratas³⁴. Los resultados farmacológicos mencionados sustentan, por tanto, la idea de que este modelo animal parece poseer una razonable validez predictiva.

En dos modelos animales seleccionados farmacogenéticamente por su respuesta alterada a fármacos dopaminérgicos, como son las ratas APO-SUS (hipersensibles a la apomorfina; 2) y los ratones de baja respuesta a los antipsicóticos³⁵, se ha observado la presencia de un déficit en inhibición latente (e inhibición prepulso de la respuesta de sobresalto). Resultados similares se han observado en la cepa de ratas consanguíneas BN (o *Brown Norway*; 1) que no han sido seleccionadas por criterios conductuales ni farmacológicos. Los tres modelos genéticos citados son considerados como análogos animales de déficit atencionales de la esquizofrenia con cierta validez de constructo. Como se dijo anteriormente, las ratas RHA han sido seleccionadas (desde finales de la década de 1960) por su gran eficiencia en la adquisición de la conducta de evitación activa en dos sentidos, mientras que su contrapartida, la cepa RLA, no adquiere dicha conducta^{8,13}. Por otra parte, en comparación con las RLA (y con las ratas SD, en los pocos casos en que se ha realizado la comparación), las ratas RHA presentan un conjunto de fenotipos neurobiológicos y conductuales que sugieren similitudes con ciertos aspectos de la esquizofrenia. Así lo indica la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica (específicamente en el núcleo *accumbens*; tabla 1^{17,22-24}) y mayor sensibilidad a sustancias psicoestimulantes (cocaína, apomorfina, amfetamina; tabla 1²³⁻⁶) observada en la cepa RHA, así como su impulsividad o incapacidad de inhibir respuestas locomotoras irrelevantes (en ciertas tareas de aprendizaje operante (tabla 1) y capacidad disminuida de establecer aprendizajes asociativos, en particular condicionamiento clásico de miedo y aversión condicionada al sabor (tabla 1). Asimismo, las ratas RHA muestran una respuesta locomotora elevada (respecto a las RLA y SD) cuando son expuestas a situaciones de novedad^{13,26} (tabla 1), de modo similar a la cepa de ratas APO-SUS, propuesta por Ellenbroek et al.² como el primer modelo animal genético de síntomas esquizofrénicos atencionales. El hecho de que en la cepa RHA se haya demostrado una disminución del número de células NK (*natural killers*³⁶) parece también congruente con lo observado en la cepa APO-SUS y en pacientes esquizofrénicos².

La cepa de ratas RHA puede constituir, por tanto, un modelo útil para el estudio de la vulnerabilidad a las alteraciones del espectro esquizofrénico. El déficit en el umbral de preexposición para la inhibición latente presentado aquí requiere confirmación. Pero otras medidas como la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica (medida por microdiálisis) y mayor sensibilidad a los psicoestimulantes, la hiperactividad locomotora ante la novedad y la dificultad en tareas de memoria de trabajo y de aprendizajes asociativos aversivos,

que presentan las ratas RHA (tabla 1)^{10,14,28,29}, sumados a los presentes resultados, permiten anticipar una razonable validez de dicha cepa como modelo de algunas alteraciones atencionales (y de capacidad asociativa) observables en los pacientes esquizofrénicos. La bondad del modelo deberá confirmarse, no obstante, con la realización de estudios sobre otros procesos atencionales, como la inhibición prepulso de la respuesta de sobresalto, así como relativos a los efectos de fármacos antipsicóticos en dicha cepa. Algunos de dichos trabajos se hallan en curso en nuestro laboratorio.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha recibido financiación de la Fundació Marató de TV3-163847, del proyecto SAF 2003-03480 y de una ayuda SGR (2000-00071). M. Guitart recibe una beca predoctoral de la DGR. L. Giménez-Llort es receptora de un contrato de investigadora del Programa Ramón y Cajal.

BIBLIOGRAFÍA

- Conti LH, Palmer AA, Vanella JJ, Printz MP. Latent inhibition and conditioning in rat strains which show differential prepulse inhibition. *Behav Genet* 2001;31:325-33.
- Ellenbroek BA, Geyer MA, Cools AR. The behavior of APO-SUS rats in animal models with construct validity for schizophrenia. *J Neurosci* 1995;15:7604-11.
- Parwani A, Duncan EJ, Bartlett E, Madonick SH, Efferen TR, Rajan R, et al. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:662-9.
- Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:233-59.
- Gray JA, Feldon J, Rawlins JNP, Hemsley DR, Smith AD. The neuropsychology of schizophrenia. *Behav Brain Sci* 1991;14:1-84.
- Bignami G. Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat. *Anim Behav* 1965;13:221-7.
- Driscoll P, Bättig K. Behavioral, emotional and neurochemical profiles of rats selected for extreme differences in active, two-way avoidance performance. En: Lieblich I, editor. *Genetics of the brain*. Amsterdam y New York: Oxford, 1982; p. 96-123.
- Driscoll P, Escorihuela RM, Fernández-Teruel A, Giorgi O, Schwegler H, Steimer T, et al. Genetic selection and differential stress responses. The Roman lines/strains of rats. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 851:501-10.
- Escorihuela RM, Tobena A, Driscoll P, Fernández-Teruel A. Effects of training, early handling, and perinatal flumazenil on shuttle box acquisition in *Roman low-avoidance* rats: toward overcoming a genetic deficit. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19: 353-67.
- Escorihuela RM, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Langhans W, Bättig K, Driscoll P. Labyrinth exploration, emotional reactivity, and conditioned fear in young *Roman/verh* inbred rats. *Behav Genet* 1997;27:573-8.
- Fernández-Teruel A, Escorihuela RM, Castellano B, González B, Tobeña A. Neonatal handling and environmental enrichment effects on emotionality, novelty/reward seeking, and age-related cognitive and hippocampal impairments: focus on the *Roman* rat lines. *Behav Genet* 1997;27:513-26.
- Steimer T, Driscoll P. Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected Roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. *Stress* 2003;6:87-100.
- Escorihuela RM, Fernández-Teruel A, Gil L, Aguilar R, Tobeña A, Driscoll P. Inbred *Roman high* and *low-avoidance* rats: differences in anxiety, novelty-seeking, and shuttlebox behaviors. *Physiol Behav* 1999;67:19-26.
- Aguilar R, Escorihuela RM, Gil L, Tobeña A, Fernández-Teruel A. Differences between two psychogenetically selected lines of rats in a swimming pool matching-to-place task: long-term effects of infantile stimulation. *Behav Genet* 2002;32:127-34.
- Aguilar R, Gil L, Fernández-Teruel A, Tobeña A. Genetically-based behavioral traits influence the effects of Shuttle Box avoidance overtraining and extinction upon intertrial responding: a study with the Roman rat strains. *Behav Processes* 2004;66:63-72.
- Zeier H, Baettig K, Driscoll P. Acquisition of DRL-20 behavior in male and female, *Roman high* and *low-avoidance* rats. *Physiol Behav* 1978;20:791-3.
- Giorgi O, Corda MG, Driscoll P, Orlandi M, Valentini V, Carboni G, Frau V, DiChiara G. Ethanol (ET) intake and preference in *Roman high-avoidance* (RHA/Verh) and *Roman low-avoidance* (RLA/Verh) rats: behavioral and brain microdialysis studies. *Behav Genet* 1997;27:590-1.
- Fernández-Teruel A, Escorihuela RM, Núñez JF, Goma M, Driscoll P, Tobeña A. Early stimulation effects on novelty-induced behavior in two psychogenetically-selected rat lines with divergent emotionality profiles. *Neurosci Lett* 1992;137:185-8.
- Fernández-Teruel A, Driscoll P, Gil L, Aguilar R, Tobeña A, Escorihuela RM. Enduring effects of environmental enrichment on novelty seeking, saccharin and ethanol intake in two rat lines (RHA/Verh and RLA/Verh) differing in incentive-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;73:225-31.
- Razafimanalina R, Mormede P, Velley L. Gustatory preference-aversion profiles for saccharin, quinine and alcohol in *Roman high* and *low-avoidance* lines. *Behav Pharmacol* 1996;7:78-84.
- D'Angio M, Serrano A, Driscoll P, Scatton B. Stressful environmental stimuli increase extracellular DOPAC levels in the prefrontal cortex of hypoemotional (*Roman high-avoidance*) but not hyperemotional (*Roman low-avoidance*) rats. An *in vivo* voltammetric study. *Brain Res* 1988;451:237-47.
- Giorgi O, Lecca D, Piras G, Driscoll P, Corda MG. Dissociation between mesocortical dopamine release and fear-related behaviours in two psychogenetically selected lines of rats that differ in coping strategies to aversive conditions. *Eur J Neurosci* 2003;17:2716-26.
- Lecca D, Piras G, Driscoll P, Giorgi O, Corda MG. A differential activation of dopamine output in the shell and core of the nucleus accumbens is associated with the motor responses to addictive drugs: a brain dialysis study in *Roman high* and *low-avoidance* rats. *Neuropharmacology* 2004;46:688-99.
- Corda MG, Piras G, Lecca D, Fernández-Teruel A, Driscoll P, Giorgi O. The psychogenetically selected *Roman* rat lines differ in the susceptibility to develop amphetamine sensitization. *Behav Brain Res* 2005;157:147-56.
- Guitart-Masip M, Cañete Ramírez T, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Giménez-Llort L. Vulnerability versus protection to dopaminergic

- gic sensitization in psychogenetically selected *Roman* strains: behavioural studies. FENS Forum Abstracts 2004; p. 405.
26. Cañete A, Guitart M, Fernández-Teruel A, Tobeña A, Giménez-Llort L. Apomorphine and amphetamine induce differential activity patterns in *Roman high-avoidance* rats. *Acta Neurobiol Exp* 2003;63:55.
 27. Corda MG, Lecca D, Piras G, di Chiara G, Giorgi O. Biochemical parameters of dopaminergic and GABAergic neurotransmission in the CNS of *Roman high-avoidance* and *Roman low-avoidance* rats. *Behav Genet* 1997;27:527-36.
 28. Aguilar R. Fearfulness in a large F2 progeny of the Roman rats: paving the way for QTL's genes localisation. Tesis doctoral no publicada. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 2001.
 29. Martin JR, Bättig K. Acquisition and extinction of gustatory aversion in two lines of rats selectively bred for differential shuttlebox avoidance performance. *Behav Processes* 1980;5: 303-10.
 30. Escorihuela RM, Fernández-Teruel A, Gil L, Aguilar R, Tobena A, Driscoll P. Inbred *Roman high* and *low-avoidance* rats: differences in anxiety, novelty-seeking, and shuttlebox behaviors. *Physiol Behav* 1999;67:19-26.
 31. Lubow RE. Latent inhibition and conditioned attention theory. Cambridge: Cambridge University Press, 1989.
 32. Fernández-Teruel A, Escorihuela RM, Boix F, Tobena A. Effects of different handling-stimulation procedures and benzodiazepines on two-way active avoidance acquisition in rats. *Pharmacol Res* 1991;24:273-82.
 33. Sánchez R, Fernández-Teruel A, Escorihuela RM, Tobeña A. Alprazolam and handling-habituation antianxiety action in rats: effects of the type of handling exposure and drug doses. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5(3 Suppl.):375-6.
 34. Moser PC, Hitchcock JM, Lister S, Moran PM. The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33(2-3):275-307.
 35. Kline L, Decena E, Hitzemann R, McCaughran J. Acoustic startle, prepulse inhibition, locomotion, and latent inhibition in the neuroleptic-responsive (NR) and neuroleptic-nonresponsive (NNR) lines of mice. *Psychopharmacology* 1998;139:322-31.
 36. Castanon N, Mormede P. Psychobiogenetics: adapted tools for the study of the coupling between behavioral and neuroendocrine traits of emotional reactivity. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:257-82.