

# Los efectos de la anfetamina administrada en el córtex prefrontal medial sobre las diferencias individuales en polidipsia inducida por programa\*

Matilde López Grancha<sup>1</sup>, Ginesa López Crespo<sup>2</sup>, María del Carmen Sánchez Amate<sup>2</sup>  
y Pilar Flores Cubos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CNS Research Department Bagneux, France <sup>2</sup>Universidad de Almería, España

## RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue determinar si la administración de anfetamina en el córtex prefrontal medial tendría un efecto diferente en los sujetos divididos en altos y bajos bebedores en la tarea de polidipsia inducida por programa. Los sujetos del experimento fueron ratas Wistar macho que fueron, en primer lugar, sometidas durante 20 días, a una tarea de polidipsia inducida por programa (PIP) según un programa de Tiempo Fijo 60 segundos (TF 60s). El paso por esta tarea permitió dividir a los sujetos en altos y bajos bebedores en función de si su media de consumo de agua estaba por encima o por debajo de la mediana del grupo, respectivamente. Posteriormente, los animales fueron canulados, y tras 10 días de recuperación de la bebida inducida, se les administró anfetamina en el córtex prefrontal medial. Los resultados indican la existencia de un efecto diferencial de la anfetamina sobre los animales altos y bajos bebedores. Estos resultados son discutidos sobre la hipótesis de un comportamiento diferencial del sistema dopaminérgico entre las dos poblaciones.

*Palabras clave:* polidipsia inducida por programa, anfetamina, diferencias individuales, córtex prefrontal medial.

## ABSTRACT

*Individual differences on schedule-induced polydipsia: Differential effects of prefrontal cortex amphetamine infusion.* The aim of this study was to investigate the effect of amphetamine on rats classified in high and low drinkers in a schedule-induced polydipsia (SIP) task. First, male Wistar rats were submitted to a schedule-induced polydipsia (SIP) procedure for 20 days and divided in high and low drinkers if their average water intake was above or below the group median, respectively. Then subjects were submitted to surgery, and after 10 days of schedule-induced drinking recovery, amphetamine was administered in the medial prefrontal cortex. Results indicate a differential effect of amphetamine on high and low drinkers. Those results were discussed on the hypothesis of a different dopaminérgic function between high and low drinkers.

*Key Words:* Schedule-induced polydipsia, Amphetamine, Individual differences, Medial prefrontal cortex.

\* Este estudio ha sido financiado mediante el proyecto BSO2002-04322-C02 concedido a Pilar Flores por el Ministerio de Ciencia y Tecnología. La correspondencia sobre este artículo debe ser enviada a Pilar Flores: Departamento de Neurociencia y Ciencias de la Salud, Universidad de Almería, 04120 Almería, España. E-mail: pflores@ual.es

En 1961 J.L. Falk se encontraba investigando la regulación de fluidos en la rata y para ello exponía a estos animales a programas de reforzamiento intermitente con comida con una botella de agua presente en la situación experimental. Le llamó la atención la enorme cantidad de agua que las ratas podían llegar a beber en esa situación. En el experimento original de Falk durante aproximadamente 3 horas de sesión diaria, las ratas consumieron alrededor de 92 ml de agua, más de 3 veces su consumo habitual diario. Este exceso de bebida se ha denominado polidipsia inducida por programa, caracterizándose por el hecho de que las ratas beben inmediatamente después de la ingestión de cada bolita de comida que aparece de forma intermitente (Falk, 1961).

Así pues, la polidipsia inducida por programa se puede definir como la bebida excesiva que se produce en animales privados de comida y sometidos a un programa de reforzamiento intermitente con una botella de agua presente en la situación experimental. Este comportamiento no parece obedecer a ningún tipo de regulación fisiológica de líquidos, y se ha propuesto como prototipo de una serie de conductas inducidas cuyo patrón característico es aparecer al principio del intervalo entre reforzamientos, justo tras la aparición del reforzador, producirse a una tasa significativamente mayor que en línea base, y presentar una curva de U invertida a medida que se incrementa el intervalo entre reforzamientos (Falk, 1971; Flores y Pellón, 1995,1997).

Desde el ámbito de la psicología del aprendizaje y de la psicobiología se han propuesto distintos mecanismos explicativos del fenómeno de la inducción. Una de las hipótesis más aceptada relaciona la conducta adjuntiva con las propiedades motivacionales de incentivo que supone la liberación de bolitas de comida (Killeen, Hanson y Osborne, 1978). De acuerdo con esta hipótesis, estas conductas aparecen por la excitación motivacional que acompaña a la liberación de cada bolita de comida, potenciando actividades alternativas relacionadas con los estímulos ambientales disponibles. Estas conductas se realizan vigorosamente hasta que son interrumpidas por respuestas competidoras emitidas en anticipación a la siguiente bolita de comida. Un posible sustrato neurofisiológico subyacente a la adquisición de polidipsia inducida por programa y, probablemente, a otras formas de conducta adjuntiva es la proyección dopaminérgica mesocorticolímbica. Las lesiones neurotóxicas selectivas de estructuras pertenecientes a esta vía interfieren con la adquisición de polidipsia inducida por programa, pero no alteran la ingestión de comida y bebida regulatorias (Robbins y Koob, 1980; Robbins, Roberts y Koob, 1983; Mittleman, Whishaw, Jones, Koch y Robbins 1990).

Recientemente y desde un punto de vista aplicado, las conductas adjuntivas en general y la polidipsia inducida por programa en particular se están proponiendo como modelo para el estudio de trastornos psicopatológicos relacionados con el control de impulsos como son la obsesión compulsión, la anorexia y el abuso de drogas (Woods, Smith, Szewczak, Dunn, Cornfeldt y Corbett, 1993; Altemus, Glowa, Galliven, Leong, y Murphy, 1996; Wayner, 2002; Myracle, López Grancha, Flores, Glowa, Riley, 2005). Teniendo en cuenta que los trastornos psicopatológicos y las adicciones se producen sólo en algunos sujetos es interesante resaltar que la polidipsia inducida por programa no es un fenómeno unitario, su inducción produce marcadas diferencias entre los sujetos. Cuando sometemos a los animales a un programa de reforzamiento intermitente

con comida con una botella de agua podemos fácilmente dividir a los animales, según la mediana, en dos grupos bien diferenciados, animales con alto índice de bebida y animales con bajo índice de bebida (López Grancha, 2005). En esta misma línea existen trabajos recientemente publicados que demuestran que líneas de ratas distintas (Fisher y Lewis) presentan diferentes niveles de bebida inducida (Storn, Szuran, Welzl, Pliska, Feldon y Pryce, 2000; De Carolis, Myracle, Erbach, Glowa, Flores y Riley 2003). También ratones seleccionados genéticamente por su sensibilidad al alcohol, beben cantidades diferentes de esta sustancia tras su inducción polidíptica (Mittleman, Van Brunt y Matthews, 2003).

Por tanto, los objetivos del presente experimento fueron dos, en primer lugar replicar las diferencias individuales en la conducta de bebida inducida. En segundo lugar, conocer si los sujetos altos y bajos bebedores tienen una respuesta diferencial ante la administración intracerebral de anfetamina en una estructura perteneciente al sistema mesocorticolímbico y altamente relacionada con el control de impulsos y la flexibilidad conductual como es el córtex prefrontal (Kolb, 1984; de Bruin, Sanchez Santed, Heinsbroek, Donker y Postmes, 1994; Aggleton, Neave, Nagle y Sahgal, 1995; Dias, Robbins y Roberts, 1996; Balleine y Dickinson, 1998; Cardinal, Winstanley, Robbins y Everitt, 2004).

## MÉTODO

### *Sujetos*

Se utilizaron 20 ratas macho, Wistar, suministradas por Harlam Ibérica (Barcelona, España) con un peso entre 314-376 g. al inicio del experimento. Los animales fueron colocados en grupos de 4, en cajas de plexiglás (55 x 33 x 30 cm) acomodadas con serrín e instaladas y mantenidas en condiciones estándar en el animalario ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$  de temperatura y un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas de 8:00 am a 8:00 pm) del Departamento de Neurociencia y Ciencias de la Salud de la Universidad de Almería. Tras una semana de habituación y antes del entrenamiento, se privó a los animales de comida hasta alcanzar el 85% de su peso libre, controlando la comida y el peso. Este régimen de privación se mantuvo a lo largo del experimento. Los animales dispusieron de agua en todo momento en sus jaulas-hogar. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo de acuerdo con el Real Decreto 223/1988 sobre protección de animales de experimentación.

### *Aparatos*

El experimento se llevó a cabo en 7 cajas operantes idénticas (32 x 25 x 34 cm) (Med. Associates, Inc.) con el suelo de rejillas de aluminio. Cada caja estaba acondicionada con un pequeño ventilador que producía un ruido de 60dB que a su vez hacía la función de ruido de fondo. Una pequeña ventana en la pared externa derecha permitía ver el interior de las cajas. Los paneles frontal y posterior eran de aluminio, mientras

que las paredes laterales y el techo eran de acrílico transparente. Detrás del panel frontal se encontraba un dispensador que distribuía las bolitas de comida de 45mg. Una bombilla de 3W, colocada a 27 cm del suelo de rejilla, proporcionaba la iluminación de las cajas. En la parte posterior izquierda se colocaban las botellas de agua calibradas (para los procedimientos de PIP), cuyas boquillas eran accesibles a los animales a través de un agujero de 3.2x3.9 cm de ancho y alto, respectivamente. Las botellas estaban colocadas a 20 cm de la pared frontal, quedando a 7 cm por encima del suelo. Las boquillas quedaban 2 cm detrás del agujero, de manera que la rata no pudiera mantener un contacto permanente con ellas. Los datos generados se registraban directamente a través de un programa computerizado denominado Med-PC.

### *Procedimiento conductual*

Después del periodo de habituación en el animalario y una vez estabilizado el peso en el 85%, todos los sujetos recibían en jaulas individuales y durante dos días consecutivos, sesiones de prueba para determinar una línea base de consumo de agua. Para ello, los animales recibieron 60 bolitas de comida que fueron presentadas todas juntas en jaulas individuales. El tiempo de la prueba, durante el que se registró la cantidad de agua ingerida por cada animal fue idéntico a la duración de la sesión experimental, 60 min.

Al día siguiente, las ratas se colocaron en las cajas operantes durante el mismo tiempo que duraba la sesión experimental. En el comedero se colocaron 20 bolitas de comida; la luz y el ventilador estaban en funcionamiento, pero no se programó ninguna otra contingencia experimental. Las botellas de agua no estaban instaladas. El experimento comenzó un día después. Las botellas se llenaban diariamente con agua fresca y se instalaban, en las cajas operantes, inmediatamente antes del inicio de la sesión experimental. La comida fue administrada según un programa de TF 60s según el cual el animal recibía una bolita de comida cada 60 segundos independientemente de su conducta. La cantidad de agua consumida se registraba para cada animal y en cada sesión. El consumo se determinaba pesando las botellas al inicio y al final de cada sesión. Cada sesión experimental comenzaba con la iluminación de las cajas y la duración de la misma fue de 60 min.

Después de 20 sesiones, cuando la cantidad de bebida se consideró estable, se calculó una media del consumo de agua para cada rata, basada en las 3 últimas sesiones de PIP. Usando estas medias, las ratas fueron clasificadas en altas (AB) o bajas bebedoras (BB) en función de si su media de consumo de agua estaba por encima o por debajo de la mediana del grupo, respectivamente.

### *Procedimiento quirúrgico e histológico*

Se colocaron dos cánulas guía de calibre 22 en el córtex prefrontal medial de todos los animales a fin de administrar la anfetamina directamente en esta zona. Para ello se anestesiaba al animal con una dosis de Equitesina (2.4 mg/Kg, i.p) y se colocaba en el aparato estereotáxico (Stoelting Stereotaxic Instruments, Mod. 51.600). Una vez

expuesto el cráneo se implantaron las cánulas (hechas de acero inoxidable de 12mm de longitud) bilateralmente y con 12° de inclinación según las coordenadas para el córtex prefrontal medial obtenidas del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson tomando la referencia antero-posterior Bregma: -3.2,  $\pm 1.5$  lateral y -5.6 dorsoventral. Las cánulas guía se fijaron al cráneo con resina acrílica. Una vez colocadas los animales recibieron una inyección intramuscular de antibiótico 0.1ml (Neopenyl Lab.Andromaco), a fin de evitar posibles infecciones post-quirúrgicas.

Los procedimientos conductual y farmacológico comenzaron 10 días después de la operación. Una vez finalizado el experimento, los animales recibieron una sobredosis de equitesina y se les realizó una perfusión intracardiaca con una solución salina (0.9%) seguida de una solución de paraformaldeido (10%). Se extrajeron los cerebros y se depositaron en una solución de formol-sacarosa (10%) durante al menos 3 días, después de los cuáles se cortaron secciones de 50  $\mu$ m a través del área de interés. Las secciones se montaron y tiñeron en violeta de cresilo a fin de verificar la localización de las cánulas.

### *Procedimiento farmacológico*

Se administró d-anfetamina sulfato, obtenida de Sigma-Química, Madrid (99% pureza) disuelta en una solución salina al 0.9% (5, 10, 20, 40 y 60 mg) o salino (0.5 ml/min) a través de cánulas de inyección de calibre 28, que se extendían 2 mm debajo de la cánula guía, 10 minutos antes de la sesión experimental. El salino o la anfetamina se inyectaban durante 60 segundos usando una microjeringa de 5ml (Hamilton, USA) unida a una bomba de microinfusión (Hamilton). El control de la microinyección se realizaba observando el desplazamiento de una burbuja de aire dentro del catéter de polietileno que conectaba la aguja de la jeringa a la cánula de inyección. El volumen total administrado fue de 0.5 ml en cada lado. La cánula de inyección permanecía en la zona durante un minuto más antes de ser retirada para permitir la difusión de la solución de la punta de la aguja. Las dosis de la droga fueron elegidas en base a los resultados hallados en estudios preliminares (Hooks, Jones, Juncos, Neil y Justice, 1994).

El tratamiento farmacológico se hizo de acuerdo a un ciclo de 5 días: los martes y los viernes se administraba una sesión de droga; los miércoles los animales pasaban por una sesión experimental sin inyección, pero los datos de esta sesión no se tuvieron en cuenta en el análisis de los resultados; los lunes y jueves, se inyectaba salino con los mismos intervalos temporales que la anfetamina.

### *Análisis estadísticos*

La adquisición de bebida inducida fue analizada mediante un Análisis de Varianza con un factor manipulado entregrupos GRUPO (con dos niveles: altas y bajas bebedoras) y un factor intrasujeto DIAS (con 20 niveles correspondientes a las sesiones de adquisición). El consumo de agua tras la administración de anfetamina fue analizado con un Análisis de Varianza de medidas repetidas con un factor manipulado entregrupos

*GRUPO* (con dos niveles: altas y bajas bebedoras) y un factor intrasujeto *DOSIS* (con 6 niveles: 0, 5, 10, 20, 40 y 60). Los análisis *a posteriori* entre las dosis y el vehículo de cada grupo, se calcularon con el test de Dunnett con un nivel de significación considerado en todo momento de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### *Histología*

El examen de las secciones en las zonas de la cánula mostró un daño extenso alrededor de las cánulas en 5 animales, por lo que no se tuvieron en cuenta sus datos para el análisis. Finalmente los grupos quedaron con 8 y 7 animales para AB y BB.

### *Adquisición de PIP*

La figura 1 muestra la media de consumo de agua (ml) de ratas altas y bajas bebedoras (AB y BB) a lo largo de las 20 sesiones de PIP y de las 10 sesiones de recuperación de la bebida. Durante el periodo de línea base, los animales AB y BB bebieron por término medio  $3.10 \pm 0.33$  y  $3.27 \pm 0.36$  ml, respectivamente. En la fase experimental, la exposición a un programa de reforzamiento con comida intermitente TF 60s, produjo un aumento en el consumo de bebida inducida, como lo indica un efecto significativo del factor *DIAS* [ $F_{19,247} = 6.69$ ,  $p < 0.001$ ].

Tras los 20 días de adquisición las AB alcanzaron una ingestión media de  $30.44 \pm 2.71$  ml mientras que las BB consumieron cantidades más pequeñas de agua con una media final de  $13.0 \pm 3.88$  ml. Esta diferencia en la media de consumo entre AB y BB fue significativa, como lo indica un efecto principal del factor *GRUPO* [ $F_{1,113} = 8.15$ ,  $p < 0.05$ ]. El ANOVA indicó también una interacción *GRUPO* x *DIAS* [ $F_{19,247} = 2.67$ ,  $p < 0.001$ ] significativa.

Las comparaciones *a posteriori* indicaron que el programa TF 60s produjo un consumo diferente en los animales a lo largo de las 20 sesiones. El consumo de las BB se vio aumentado ligeramente a lo largo de las sesiones, aunque este incremento no llegó a ser significativo. Las AB mostraron un incremento rápido y progresivo de bebida inducida que fue significativo a partir de la sesión 3 [ $p < 0.001$ ], alcanzando niveles estables a partir de la sesión 14. Además, el consumo de estos animales también fue significativamente mayor que el presentado por el grupo de BB en la sesión 4 [ $p < 0.001$ ] manteniéndose estas diferencias a lo largo de las sesiones.

Tras las 20 sesiones de PIP, se implantaron las cánulas en los animales que no regresaron a la sesión experimental hasta su completa recuperación, unos 10 días más tarde. En la figura 1 también se presenta el consumo de bebida inducida durante los 10 días recuperación de la bebida. Como se puede apreciar sólo se produjo un ligero descenso en la bebida durante los dos primeros días de recuperación, a partir de los cuales la bebida de ambos grupos alcanzó el nivel previo de consumo. Las medias de los sujetos al final de la recuperación fueron de  $32.9 \pm 1.6$  ml para AB y de  $12.9 \pm 3.8$  ml para BB.

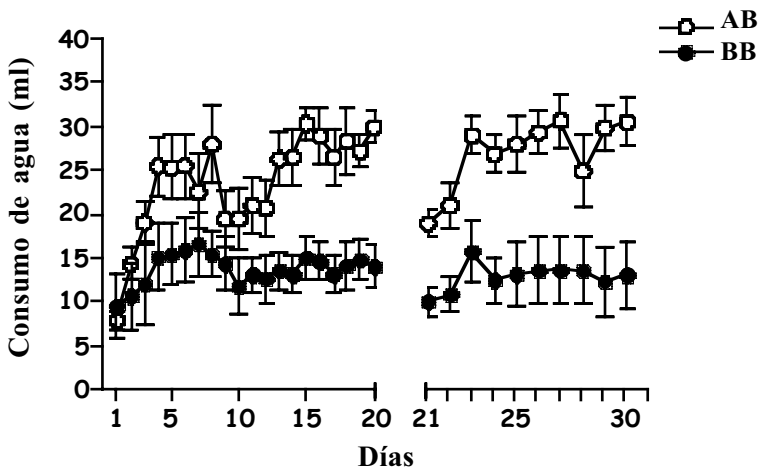


Figura 1. Media del consumo de agua en (ml) de los diferentes grupos AB (círculos blancos) y BB (círculos negros) a lo largo de las sesiones de PIP. Las barras indican la S.E.M. (suma del error medio).

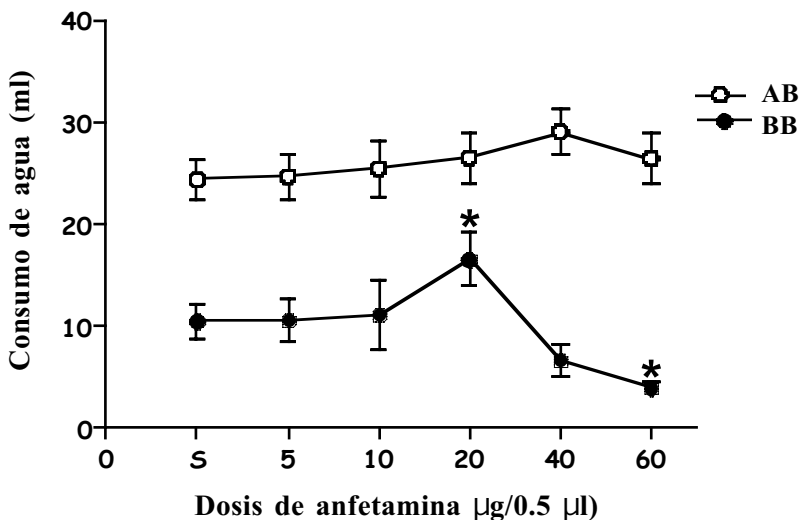


Figura 2. Efectos de la administración de anfetamina en el córtex prefrontal medial sobre la bebida inducida por programa en ratas AB y BB. Las barras verticales indican la S.E.M.

S= salino; \* $p < 0.05$  respecto al salino.

### *Efecto de la administración de anfetamina en el córtex prefrontal*

En la figura 2 se muestran los efectos de la administración de anfetamina en el córtex prefrontal medial sobre la bebida inducida en altas y bajas bebedoras. El eje de ordenadas representa el consumo de agua (ml) y las dosis de anfetamina están representadas en el eje de abscisas.

Como puede observarse en la figura 2, la administración de anfetamina mantenía las diferencias en cantidad de agua ingerida por AB y BB como lo indicaba un efecto principal significativo de *GRUPO* [ $F_{1,13} = 38.01, p < 0.001$ ]. La anfetamina modificó la bebida inducida en el grupo de bajas bebedoras en función de la dosis. Estos resultados fueron avalados por un efecto principal significativo de *DOSIS* [ $F_{5,65} = 3.22, p < 0.05$ ] y una interacción *GRUPOxDOSIS* [ $F_{5,65} = 4.51, p < 0.01$ ] también significativa.

Las comparaciones *a posteriori* utilizando el estadístico de Dunnett, revelaron que la dosis de 20mg aumentó significativamente el consumo de agua y la dosis de 60 mg disminuyó el consumo sólo en las bajas bebedoras [ $p < 0.05$ ].

### DISCUSIÓN

Los objetivos de este estudio fueron, en primer lugar, conocer si la inducción de bebida polidíptica tras someter a los animales a un programa de TF 60s producía diferencias individuales consistentes y fiables. Por otra parte, también intentamos averiguar si la administración intracerebral de anfetamina en el córtex prefrontal medial producía efectos diferenciales en los diferentes grupos de animales.

Los resultados del presente experimento indican que, efectivamente, cuando animales hambrientos son sometidos a un programa de TF 60s de administración intermitente de comida se pueden establecer dos grupos claramente diferenciados en su propensión a desarrollar polidipsia inducida por programa. Además, también se ha demostrado que existe un efecto diferencial de la anfetamina tras su administración en el córtex prefrontal de los animales altos y bajos bebedores.

Aunque éste no es el primer informe sobre diferencias individuales en la propensión a desarrollar polidipsia inducida por programa (Mittleman y Valenstein, 1985; Mittleman, Castaneda, Robinson y Valenstein, 1986; Dantzer, Terlouw, Tazi, Koolhaas, Bohus, Koob y LeMoal, 1988; Piazza, Mittleman, Deminiere, LeMoal y Simon, 1993; Hooks, Jones, Juncos, Neil, Justice, 1994), sí que lo es en cuanto a las diferencias halladas entre los grupos. En los estudios en los que se ha trabajado anteriormente con diferencias individuales las diferencias entre altos y bajos bebedores no pasaban de unos pocos ml, sin embargo, con nuestro diseño las diferencias se elevan hasta 15 ml entre altos y bajos bebedores lo que nos asegura grupos realmente distintos. Además de la diferente magnitud en la bebida, nuestro diseño distingue dos grupos que se diferencian en su nivel de adquisición de la conducta ya que mientras que los sujetos AB adquieren la bebida inducida los BB no llegan a desarrollarla ya que no existen diferencias significativas entre los primeros y los últimos días de adquisición en este grupo. Por otro lado, actualmente existe una línea de investigación en diferencias individuales



en polidipsia que en lugar de separar a los sujetos en función de la cantidad de bebida utiliza diferentes líneas de ratas (Fisher y Lewis) y en la que se ha demostrado que estas líneas presentan diferentes niveles de bebida inducida (Storn, Szuran, Welzl, Pliska, Feldon y Pryce, 2000; De Carolis, Myracle, Erbach, Glowa, Flores y Riley 2003). También ratones seleccionados genéticamente por su sensibilidad al alcohol, beben diferentes cantidades de esta sustancia cuando ésta es inducida mediante el procedimiento de polidipsia inducida por programa (Mittleman, Van Brunt y Matthews, 2003). Todos estos datos apoyan la hipótesis de que la polidipsia inducida por programa es un buen modelo para diferenciar poblaciones.

En el presente estudio la administración de anfetamina en el córtex prefrontal produjo un efecto diferencial en sujetos altos y bajos bebedores. Mientras que la manipulación farmacológica no afectó la cantidad de bebida inducida en sujetos altos bebedores, la misma manipulación tuvo un efecto en forma de U invertida en los animales clasificados como bajos bebedores. Aunque, al menos hasta donde alcanza nuestro conocimiento, ésta es la primera vez que se informa sobre el efecto de la administración intracerebral de anfetamina en el córtex prefrontal en sujetos con alto y bajo nivel de bebida adjuntiva, no es la primera vez que se estudia la relación entre anfetamina y la polidipsia inducida por programa. A pesar de que la administración de anfetamina a dosis moderadas no tiene efecto o disminuye el desarrollo y mantenimiento de la PIP cuando esta se estudia en todos los animales en conjunto (Sanger, 1978; Williams y White, 1984; Flores y Pellón, 1995), las administraciones intraperitoneales de anfetamina producen efectos diferenciales en sujetos divididos en función de su nivel de bebida (López-Grancha, 2005). Además, las dosis de anfetamina que no alteran la tasa total de respuesta incrementan, sin embargo, la tasa de lametones que ocurren al principio del intervalo, lo que se puede interpretar también como un efecto diferencial de la anfetamina en función de la tasa de respuesta (Sanger, 1978; ver, también, Pellón y Blackman, 1992; Flores y Pellón, 1997). En este mismo sentido, Flores y Pellón (1995) tras probar el efecto de la anfetamina sobre distintas tasas de respuesta, producidas por distintos programas de reforzamiento, encontraron que mientras que las tasas altas de bebida no resultaron afectadas por la administración intraperitoneal de anfetamina las tasas bajas fueron reducidas. Un hallazgo similar fue hallado por Robbins, Roberts y Koob (1983).

Aunque los resultados anteriores son debidos a la administración sistémica de anfetamina avalan la existencia de un efecto diferencial de esta droga sobre las distintas tasas de bebida inducida lo que nos anima a afirmar que es posible que existan diferencias en el tono dopaminérgico entre las poblaciones de altos y bajos bebedores. Piazza *et al.* (1993) demostraron que las ratas que desarrollan autoadministración de anfetamina también muestran una mayor propensión a desarrollar altos niveles de polidipsia inducida por programa. Según estos mismos autores, en otro trabajo (Koehl, Lemaire, Mayo, Abrous, Maccari, Piazza, LeMoal y Vallée, 2002), los sujetos que muestran mayor tendencia a autoadministrarse anfetamina presentan problemas en su balance funcional de dopamina en el sistema mesocorticolímbico, reflejado por una alta utilización de DA en el núcleo accumbens, una baja utilización en el córtex prefrontal y una mayor secreción de corticosterona en respuesta a situaciones de estrés medio.

En nuestro laboratorio hemos demostrado que los programas que inducen gran cantidad de bebida polidíptica son también los que producen una mayor liberación de corticosterona (López Grancha, López Crespo, Venero, Cañadas, Sánchez Santed, Sandi y Flores, 2006). También es ampliamente conocida la relación directa entre liberación de corticosterona y liberación de DA en el sistema mesocorticolímbico (Koehl *et al.*, 2002). Por tanto, podríamos postular que la situación de polidipsia inducida por programa produce en los sujetos altos bebedores una mayor liberación de DA. Sin embargo, las administraciones intracerebrales de anfetamina en el córtex prefrontal no han modificado la conducta de beber para los sujetos AB (ver Figura 2) quizá porque, en esas circunstancias (el programa utilizado y la canulación) se haya podido producir un efecto techo en la conducta. En los sujetos bajos bebedores, en cambio, los niveles de DA no resultarían tan alterados por la situación de polidipsia inducida y los incrementos y disminuciones que se encuentran serían debidos a la dosis y a las variables dependientes utilizadas.

También se podría postular una cantidad o sensibilidad diferente de los receptores de dopamina entre las poblaciones de altas y bajas bebedoras. Hay que tener en cuenta que en una situación de bebida inducida los animales altos bebedores eligen beber más tiempo que acercarse al comedero, mientras que los bajos bebedores eligen acercarse al comedero más que beber (López Grancha, 2005). En este sentido, se ha postulado que los receptores D1 de dopamina están especialmente implicados en el proceso de selección de la respuesta mediado por el córtex prefrontal prelímbico (Granon, Passeti, Thomas, Dalley, Everitt, Robbins, 2000; Robbins, 2005). También se ha demostrado, tras un estudio con agonistas y antagonistas específicos de los receptores D1 y D2 de dopamina, que los efectos de la anfetamina tanto en la tasa de lametones como la distribución temporal de la bebida inducida parecen estar mediados por los receptores D1 más que por los receptores D2 (Ruíz, Rodríguez, Flores y Pellón, 2005).

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la polidipsia inducida por programa es un buen modelo para estudiar diferencias entre poblaciones y que dichas poblaciones parecen diferir en el tono dopaminérgico y/o en la cantidad o sensibilidad de los receptores de dopamina del sistema mesocorticolímbico. Teniendo en cuenta la cantidad e importancia de las psicopatologías relacionadas con el control de impulsos que dependen, entre otros, de dicho sistema esta puede ser una línea fructífera en la detección de marcadores de vulnerabilidad diferencial a estas psicopatologías.

## REFERENCIAS

- Altemus M, Glowa JR, Galliven E, Leong Y y Murphy DL (1996). Effects of serotonergic agents on food-restriction-induced hyperactivity. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 53, 123-131.
- Aggleton JP, Neave N, Nagle S y Sahgal A (1995). A comparison of the effects of medial prefrontal, cingulate cortex, and cingulum bundle lesions on tests of spatial memory: Evidence of a double dissociation between frontal and cingulum bundle contributions. *Journal of Neuroscience*, 15,

7270-7281.

- Balleine BW y Dickinson A (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37, 407-419.
- de Bruin J.P, Sánchez Santed F, Heinsbroek RP, Donker A y Postmes P (1994). A behavioural analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the Morris water maze: evidence for behavioural flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Research*, 652, 323-333.
- Cardinal RN, Winstanley CA, Robbins TW y Everitt BJ (2004). Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Annual NY Academy of Science*, 1021, 33-50.
- Dantzer R, Terlouw C, Tazi A, Koolhaas JM, Bohus B, Koob GF y LeMoal M (1988). The propensity for schedule-induced polydipsia is related to differences in conditioned avoidance behavior in defense reactions in a defeat test. *Physiology and Behavior*, 43, 269-273.
- De Carolis NA, Myracle A, Erbach J, Glowa J, Flores Py Riley AL (2003). Strain-dependent differences in schedule-induced polydipsia: An assessment in Lewis and Fischer rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74, 755-763.
- Dias R, Robbins TW y Roberts AC (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380, 69-72.
- Falk JL (1961). Production of polydipsia in normal rats by an intermittent food schedule. *Science*, 133, 195-196.
- Falk JL (1971). The nature and determinants of adjunctive behavior. *Physiology and Behavior*, 6, 677-588.
- Flores P y Pellón R (1995). Rate-dependency hypothesis and the rate-decreasing effects of *d*-amphetamine on schedule-induced drinking. *Behavioural Pharmacology*, 6, 16-23.
- Flores P y Pellón R (1997). Effects of *d*-amphetamine on temporal distributions of schedule-induced polydipsia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 57, 81-87.
- Granon S, Passetti F, Thomas KL, Dalley JW, Everitt BJ y Robbins TW (2000). Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 20, 1208-1215.
- Hooks MS, Jones GH, Juncos JL, Neil DB y Justice JB (1994). Individual differences in schedule-induced and conditioned behaviors. *Behavior & Brain Research*, 60, 199-209.
- Killeen PR, Hanson SJ y Osborne SR (1978). Arousal: Its genesis and manifestation as response rate. *Psychological Review*, 85, 571-581.
- Koehl M, Lemaire V, Mayo W, Abrous DN, Maccari S, Piazza PV, Le-Moal M y Vallee M (2002). Individual vulnerability to substance abuse and affective disorders: role of early environmental influences. *Neurotoxicology Research*, 4, 281-96
- Kolb B (1984). Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review. *Brain Research*, 320, 65-98.
- Koob GF, Riley SJ, Smith SC y Robbins TW (1978). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 917-927.
- López Grancha M (2005). *Mecanismos neuroconductuales de las diferencias individuales en la poli-dipsia inducida por programa*. Tesis Doctoral, Departamento de Neurociencia y Ciencias de la Salud, Universidad de Almería.
- López Grancha M, López Crespo G, Venero C, Cañadas F, Sánchez Santed F, Sand, C y Flores P (2006). Differences in corticosterone level due to inter-food interval length: Implications for

schedule-induced polydipsia. *Hormones and Behavior*, 49, 166-172.

- Mittleman G, Castaneda E, Robinson TE y Valenstein ES (1986). The Propensity for nonregulatory ingestive behavior is related to differences in dopamine systems: behavioural and biochemical evidence. *Behavioral Neuroscience*, 100, 213-220.
- Mittleman G, Van Brunt CL y Matthews DB (2003). Schedule-induced ethanol self-administration in DBA/2J and C57BL/6J mice. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 27, 1-8
- Mittleman G y Valenstein ES (1985). Individual differences in non-regulatory ingestive behavior and catecholamine systems. *Brain Research*, 348, 112-117.
- Mittleman G, Whishaw IQ, Jones GH, Koch M y Robbins TW (1990). Cortical, hippocampal and striatal mediation of schedule-induced behaviors. *Behavioral Neuroscience*, 104, 399-409.
- Myracle A, López Grancha M, Flores P, Glowa J y Riley, AL (2005). Differential effects of morphine and LICL on schedule-induced polydipsia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 80, 195-202.
- Pellón R y Blackman DE (1992). Effects of drugs on the temporal distribution of schedule-induced polydipsia in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 43, 689-696.
- Piazza PV, Mittleman G, Deminiere JM, LeMoal M y Simon H (1993). Relationship between schedule-induced polydipsia and amphetamine intravenous self-administration. Individual differences and role of experience. *Behavior & Brain Research*, 55, 185-193.
- Robbins TW (2005). Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *The Journal of Comparative Neurology*, 493, 140-146.
- Robbins TW y Koob GF (1980). Selective disruption of displacement behavior by lesions of the mesolimbic dopamine system. *Nature*, 285, 409-412.
- Robbins TW, Roberts DCS y Koob GF (1983). Effects of *d*-amphetamine and apomorphine upon operant behavior and schedule-induced licking in rats with 6-hydroxydopamine-induced lesions of the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 224, 662-673.
- Sanger DJ (1978). The effects of *d*-amphetamine and scopolamine on drinking induced by a multiple schedule. *Psychopharmacology*, 58, 311-315.
- Stöhr T, Szuran T, Welzl H, Pliska V, Feldon J y Pryce CR (2000). Lewis/Fischer rat strain in endocrine and behavioural responses to environmental challenge. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 67, 809-819.
- Wayner MJ (2002). Craving for alcohol in the rat: adjunctive behavior and the lateral hypothalamus. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 73, 27-43.
- Williams AM y White JM (1984). The effects of amphetamine and scopolamine on adjunctive drinking and wheelrunning in rats. *Psychopharmacology*, 82, 360-367.

Recibido 22 Diciembre, 2005

Aceptado 16 Mayo, 2006