

Problemas Relacionados al Alcohol: Bases Neurobiológicas del consumo de alcohol y Modelos Animales desarrollados para el abordaje de estas problemáticas

Samanta M. March^{*1,2} y Roberto S. Miranda Morales^{1,2}

¹ Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, Córdoba, Argentina

² Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Artículo de Revision

Resumen: El presente trabajo se centra en los modelos animales desarrollados para el abordaje del uso, abuso y dependencia de alcohol. Estos modelos han permitido el abordaje de diversas aristas vinculadas con la ingesta de alcohol, desde las disposiciones genéticas hasta los efectos de la exposición a la droga durante el desarrollo. También han permitido la evaluación de la eficacia de tratamientos farmacológicos y de los fenómenos asociados con el abuso de la droga, como el deseo incontrolable (craving), tolerancia y recaída. El artículo comienza con una breve reseña de las bases neurobiológicas del reforzamiento étlico, principalmente el rol del sistema opiáceo. De allí se abordan diferentes modelos, se describen modelos centrados en las bases genéticas, luego se describen modelos vinculados al estudio de fenómenos específicos observados en personas con desórdenes relacionados al uso de alcohol y finalmente modelos que subrayan cómo las experiencias tempranas con la droga pueden predisponer a un consumo problemático etapas posteriores de la vida.

Palabras claves:

Rata, alcohol, sistema opiáceo, bases genéticas

Abstract: The present review is focused on animal models for the study of alcohol use, abuse and dependence. These models have helped to understand several features of alcohol consumption, ranging from genetic influences to environmental factors such as early experiences with the drug. Additionally, animal models have been useful tools to assess the efficacy of pharmacological treatments as well as alcohol associated phenomena, such as craving, tolerance and reinstatement. First we introduce a short description of the neurobiological basis of alcohol reinforcement, focused on the opiate system. Then we cover several animal models, from genetic models, and models focused on the study of alcohol related disorders to animal models that emphasize the importance of early experiences with the drug in the development of alcohol use and alcohol related disorders.

Key Words:

Rat, alcohol, opiate system, genetic models

Recibido el 11 de Junio de 2009; Recibido la revisión el 19 de Julio de 2009; Aceptado el 10 de Agosto de 2009

1. Introduction

La pregunta de por qué las personas abusan de las drogas ha sido abordada innumerables veces, sin embargo no ha sido aún suficientemente respondida. Esta pregunta ha sido principalmente dirigida al abuso de alcohol, quizás porque la gran mayoría de las personas en occidente consumen alcohol en algún punto de sus vidas, no obstante, solamente un pequeño porcentaje de éstas llega a abusar de la droga (Winger, Hofmann & Woods, 1992).

En términos generales, cuando se buscan los factores putativos del abuso de la sustancia, puede decirse que algunos autores ponen el acento en factores

ambientales (ej. presión de pares, exposición temprana, estilo de vida, condiciones de estrés) mientras que otros subrayan factores inherentes al individuo (carga genética, rasgos de personalidad) (Winger y cols., 1992). Diversos estudios epidemiológicos han intentando determinar el valor explicativo que cada uno de estos factores posee en relación a esta problemática. A la fecha, es ampliamente aceptado que tanto factores genéticos como los no genéticos contribuyen a la vulnerabilidad o predisposición para el desarrollo de problemas asociados al uso, abuso y dependencia del alcohol. Asimismo, el desarrollo de abuso y

* Corresponding author: Lic. Samanta M. March
Tel: 54-351-4681465
Email: smarch@immf.uncor.edu

dependencia de drogas es considerado como una usurpación “aberrante” de los mecanismos de aprendizaje y memoria que bajo circunstancias normales sirven para dar forma a las conductas implicadas en la persecución de recompensas naturales (como alimento) y de las claves que las predicen (Hyman, 2005).

El uso de modelos animales en la investigación sobre los desordenes relacionados al uso de alcohol está avalado o fundamentado principalmente por razones éticas. Resulta obvia la violación a tales principios que implicaría la administración de dicha sustancia a seres humanos, principalmente si se considera que es una droga de abuso y que como tal provoca dependencia además de los daños que ocasiona sobre los órganos tras su uso prolongado. Dada esta limitación, los investigadores recurren a modelos que les permiten diseccionar en sus componentes un fenómeno que es altamente complejo y estudiar luego los determinantes de estos componentes. Este modo de proceder, se conoce también como modo analítico. Cuando se hace referencia a un modelo, se refiere a "algo que es utilizado para visualizar un fenómeno que no puede ser observado directamente dada su complejidad" (Tabakoff & Hoffman, 2000).

La decisión respecto a la pertinencia de un modelo recae en su validez de predicción y de expresión (o isomorfismo). Esto irá siendo aclarado a lo largo del presente trabajo, pero como primera aproximación puede decirse que la validez de predicción hace referencia a la medida en que los resultados obtenidos en estos modelos animales permiten conocer o predecir, por ejemplo, los efectos del alcohol o de su tratamiento en el ser humano. Por validez de expresión se entiende la medida en que la manifestación del fenómeno en el modelo asemeja la forma en que este se manifiesta en el humano.

Los modelos animales han permitido el abordaje de una gran variedad de aristas vinculadas con la ingesta de alcohol, desde las disposiciones genéticas hasta los efectos de la exposición a la droga durante el desarrollo. También han permitido la evaluación de la eficacia de tratamientos farmacológicos y de los fenómenos asociados con abuso de la droga, como el deseo incontrolable por la droga (craving), tolerancia y recaída.

Tanto los cambios a nivel SNC que se producen en un organismo dependiente, como los procesos que llevan al desarrollo de esta dependencia y su mantenimiento, han sido analizados mediante estos modelos. De hecho, estudiosos referentes en la temática, consideran de fundamental importancia el

estudio de estos últimos procesos (ej. Kalivas & Volkow, 2005; Hyman, 2005).

En los siguientes párrafos abordaremos los distintos modelos que han sido diseñados en la búsqueda de un mayor entendimiento de esta serie de fenómenos. A continuación nos centraremos en una breve descripción de los mecanismos neurobiológicos que sustentan el reforzamiento étlico. Desde allí, abordaremos algunos de los modelos genéticos que suponen vulnerabilidad hereditaria, modelos vinculados al estudio de fenómenos específicos observados en personas con desórdenes relacionados al uso de alcohol y finalmente modelos que subrayan cómo las experiencias tempranas con la droga pueden predisponer a un consumo problemático de la droga en etapas posteriores de la vida.

2. Bases Neurobiológicas del Reforzamiento Étlico

Los procesos involucrados en el desarrollo del alcoholismo residen a nivel cerebral y son el resultado de complejas interacciones entre determinantes genéticos y ambientales. Esta droga es una sustancia con cualidades físicas que lo hacen muy perjudicial para el organismo humano. Es liposoluble por lo que se difunde fácilmente a través de las membranas celulares y puede atravesar las barreras lipídicas del organismo. Además, es un producto energético, cada gramo de alcohol genera a través de su metabolismo oxidativo 7,2 Kcal., las cuales son consideradas calorías “vacías” porque aportan energía pero no nutrientes (Lorenzo & Ladero, 1999).

El etanol produce una amplia variedad de efectos tanto en sistemas inhibitorios como excitatorios del cerebro. Este psicotrópico modula positivamente a los receptores GABA-A, inhibe a los receptores glutamatérgicos NMDA y Kainato y tiene efectos excitatorios e inhibitorios sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina, entre otros (Fleming, Mihic & Harris, 2001; Davies, 2003).

Actualmente, es de interés el estudio de los mecanismos neurobiológicos que subyacen al reforzamiento étlico y sus riesgos asociados al desarrollo del alcoholismo. Evidencias considerables sugieren que la mayoría de las drogas de abuso ejercerían sus propiedades reforzantes actuando a través de una vía común del cerebro que incluye al neurotransmisor dopamina (Wise & Rompre, 1989).

2.1 Modulación dopaminérgica del sistema límbico

Las drogas de abuso producen sus efectos reforzantes a través de acciones en el componente límbico de los ganglios basales (sistema mesolímbico

dopaminérgico), un circuito de núcleos que son responsables de los componentes motivacionales, emocionales, contextuales y afectivos del comportamiento. El sistema límbico incluyendo a la amígdala, hipocampo y la corteza medial prefrontal (mPFC), envía proyecciones glutamatérgicas al núcleo accumbens (NAc), el cual está subdividido en una subregión límbica (shell) y otra motora (core; Heimer y cols., 1997). El NAc emite dos grandes proyecciones gabaérgicas hacia el núcleo pálido ventral y hacia el área tegmental ventral (VTA). Estos últimos dos, envían eferencias gabaérgicas al tálamo medio dorsal, el cual, cierra este circuito límbico mediante proyecciones glutamatérgicas hacia la mPFC (Alexander, Crutcher & DeLong, 1990; Pierce & Kalivas, 1997; Kalivas & Nakamura, 1999; Groenewegen & Uylings, 2000; Zahm, 2000; Heimer, 2003).

Como muchas otras drogas de abuso, los efectos reforzantes del etanol estarían asociados al incremento de dopamina liberada en el NAc (DiChiara & Emperato, 1988). Si bien el alcohol interactúa con numerosos sistemas de neurotransmisores, su habilidad para incrementar la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico dependería de su interacción con el sistema opioide endógeno. Particularmente, se observó en diferentes estudios que la liberación de dopamina inducida por alcohol puede ser bloqueada mediante el suministro de antagonistas opiáceos. Este efecto indica claramente que el sistema opiáceo modula este proceso (Benjamín, Grant & Pohorecky, 1993).

La actividad del sistema opioide tiene importantes implicancias sobre el estado anímico y motivacional. En humanos, el consumo de sustancias que activan este sistema produce estado de euforia y episodios de búsqueda compulsiva de drogas de abuso.

2.2 Sistema opiáceo y reforzamiento étlico

Respecto al alcohol, diversos estudios señalan que los efectos reforzantes de esta droga pueden estar mediados por el sistema opiáceo (Froehlich, Badia-Elder, Zink, McCulloch & Portoghese, 1998; Gianoulakis, 2004). Ha sido reportado que una administración baja de alcohol produce la liberación de péptidos opioides en el hipotálamo de roedores (Gianoulakis, 1990) y en la glándula pituitaria de humanos (Gianoulakis, 1996), lo cual puede contribuir a las propiedades reforzantes del alcohol, mientras que la administración de una dosis alta produce un efecto inhibitorio sobre la liberación de estas sustancias (Herz, 1997). De esta manera, niveles bajos de péptidos endógenos producirían un aumento en el consumo de alcohol, mientras que la administración de una dosis

baja de un agonista opiáceo estimularía inicialmente el sistema opiáceo produciendo un estado motivacional que conduce a un mayor consumo de la droga (Ulm & Volpicelli, 1995). Es decir, que el mayor o menor consumo de alcohol, podría obedecer a la existencia de un mecanismo de compensación de los niveles de endorfinas.

Dos tipos de receptores opioides, (μ y δ) han sido implicados específicamente en el efecto reforzante del etanol (Frank, Lindholm & Raaschou, 1998; Froehlich, Zweifel, Harts, Lumberg & Li, 1991). Otros también afirman la participación de los receptores kappa (κ) en el mantenimiento del consumo de alcohol a bajos niveles (Holter, Henniger, Lipkowski & Spanagel, 2000).

Estudios preclínicos han demostrado que antagonistas no selectivos de los receptores opiáceos, como naltrexona o naloxona, reducen la autoadministración de alcohol bajo una amplia gama de condiciones experimentales (Krishnan – Sarin, Portoghese, Li & Froehlich, 1995; Altshuler, Phillips & Feinhandler, 1980).

Los antagonistas opiáceos reducirían el consumo de alcohol en adultos atenuando sus propiedades reforzantes; sin embargo, también se ha sugerido que estos reducen su consumo por una alteración de la palatabilidad del etanol (Hill & Kiefer, 1997) ya que, los antagonistas opioides también son efectivos en la disminución del consumo de sustancias altamente palatables.

Aunque se ha estudiado mucho el mecanismo opiáceo del reforzamiento étlico en adultos, poco se sabe sobre la actividad opioidérgica, durante la temprana ontogenia.

Ha sido demostrado que la actividad del sistema opioide (específicamente los receptores μ) puede ser condicionada prenatalmente luego de asociar un estímulo quimiosensorial (estímulo condicionado, EC, en este caso en particular, sacarosa) con un estímulo incondicionado (EI, leche en este experimento) que provoque la liberación de péptidos opioides endógenos (respuesta incondicionada). Posteriormente, la rata es capaz de exhibir una liberación condicionada de estos péptidos, cuando el EC es presentado nuevamente (respuesta condicionada) (Arnold, Robinson, Spear & Smotherman, 1993).

Varios autores concuerdan con que la base neurobiológica del reforzamiento étlico por medio del circuito neuronal mesolímbico dopaminérgico estaría mediada por la activación (inducida por el etanol) del sistema opioidérgico a nivel del VTA y NAc (Spanagel & Weiss, 1999; Kohl, Katner, Chernet & McBride,

1998; Gonzales & Weiss, 1998). La posible interacción entre el sistema opiáceo y los núcleos cerebrales responsables de la mediación de los efectos reforzantes etílicos sería la siguiente: las neuronas dopaminérgicas, cuyos cuerpos celulares están localizados en el VTA, tienen terminales axonales en el NAc que están bajo inhibición gabaérgica. Al mismo tiempo las neuronas gabaérgicas del VTA están bajo el tono inhibitorio opioidérgico. La estimulación de los receptores opioides μ (localizados en los cuerpos celulares de las interneuronas gabaérgicas) tanto por β -endorfinas, como por encefalinas; inhiben la actividad de las neuronas GABA, produciendo una desinhibición de las neuronas dopaminérgicas incrementado así, la liberación de dopamina en el NAc. La liberación de β -endorfinas es estimulada por el etanol a nivel del VTA como así también, en el NAc (Gianoulakis, 2004; Rasmussen y cols, 1998; Olive, Koenig, Nannini & Hodge, 2001)

Concluyendo, si bien existen numerosos estudios sobre la implicancia que tienen los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico y opioidérgico en los mecanismos de consumo y búsqueda del alcohol, jugando un papel clave en estos procesos; se postula al sistema opioide como un posible mediador de los efectos reforzantes positivos del etanol. Comprender aún más los procesos neurobiológicos implicados en los mecanismos de reforzamiento producidos por esta droga, brindará la posibilidad de establecer uno de los mecanismos a través de los cuales se regula el perfil de consumo y aceptación de este psicotrópico.

3. Diversos abordajes experimentales en el estudio de desórdenes relacionados al uso de alcohol.

3.1. Haciendo uso de la ingeniería genética

Como ya fue mencionado más arriba, se sabe que hay un cierto grado de predisposición genética hacia el desarrollo de desórdenes de uso de alcohol. De hecho, este tipo de enfermedad tiende a reiterarse dentro de las familias. Ahora bien, esto último puede deberse a que los hijos de padres alcohólicos heredan determinados genes que determinan una predisposición subyacente o porque estos niños aprenden determinados patrones de conducta que derivan en el desarrollo de alcoholismo.

Los investigadores que estudian las bases genéticas del alcoholismo sostienen que habría tres principales ventajas en la identificación de estos genes. En primer lugar, una vez identificados estos genes, podría identificarse las personas en riesgo y por lo tanto prevenir el desarrollo de desórdenes de uso de alcohol.

En segundo lugar, ayudaría a la comprensión del rol que juegan los factores ambientales y, finalmente, derivaría en el desarrollo de mejores tratamientos, basados en una mayor comprensión de los mecanismos fisiológicos del alcoholismo (NIAAA[National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism], 1992)

Este tipo de trabajos consisten en dos grandes tendencias: la utilización de animales transgénicos o de animales que tienen el gen alterado (knock in/ knock out). Transgénico significa que se ha introducido en el animal un gen extranjero en el material genético del animal, tanto en células sexuales como somáticas. Bowers (2000) describe de manera concisa y clara los pasos que se siguen en la creación de animales transgénicos. Primero se identifica el gen en el animal de origen (donante) y se selecciona un promotor. Éste último consiste en secciones de ADN asociadas a un gen específico que guían la expresión del gen en áreas específicas del cerebro y activan su expresión ya sea pre o postnatalmente. Este promotor es colocado adyacentemente al gen. Luego se introducen muchas copias de este transgen con su respectivo promotor en huevos fertilizados. El injerto se realiza antes de la primera división celular para asegurar de este modo que el gen estará en todas las células del organismo. Los huevos (cigotos) que sobreviven a este procedimiento son implantados en los oviductos de otras hembras. Los ratones que nacen luego y que portan el gen son conocidos como progenitores o fundadores. Estos son cruzados con ratones que no tienen el gen y la progenie es evaluada para verificar si éste se encuentra. Si el gen se ha integrado a las células germinales, continúa la cruce entre animales que poseen el gen (Fundadores1) produciendo de este modo líneas de ratones transgénicos (generación F2).

Otras técnicas usadas consisten en eliminar el gen (conocidos como animales knock out) o alterar su función (knock in). Una principal diferencia con los animales transgénicos es que en estos animales el gen alterado es ubicado en su ubicación normal, y no de manera aleatoria, dentro del cromosoma (Bowers 2000).

Las alteraciones que se observan en la conducta de estos animales son atribuidas al gen faltante o alterado, sin embargo no pueden descartarse adaptaciones durante el desarrollo que puedan ser responsables del cambio.

En los animales transgénicos, el problema consiste en que al no ser controlada la ubicación del gen dentro del cromosoma, esta puede ser diferente en cada animal. Incluso este gen extraño puede desplazar de su sitio a otros genes, es por ello que para poder conseguir conclusiones más firmes se genera más de un fundador

y si los cambios se mantienen entre los descendientes de unos y otros, puede atribuírse al gen esta alteración conductual (Bowers, 2000).

De manera breve, la producción de estos animales pasa por distintas fases. En un primer momento el gen alterado (no funcional o con su función modificada) es insertado en una célula progenitora (Stem cells). Allí el gen mutado cambia de lugar con el gen normal (wyld type). Las células que expresan el gen alterado son inyectadas en blastocitos de 3 días y medio de edad, posteriormente estos blastocitos son injertados en madres sustitutas. Los ratones tendrán el gen mutado o alterado en algunas de sus células y no en todas como los transgénicos dado que la implantación se realiza cuando la división celular ya ha comenzado (los blastocitos poseen entre 8 y 16 células al momento de la implantación). Estos ratones son cruzados y analizados para identificar ratones fundadores, aquellos que posean el gen en sus células germinales, a partir de los cuales se generan líneas de knock out/ knock in. Como ya se señaló, la dificultad de la interpretación de estos estudios reside en que otro gen puede suplantar la actividad del gen alterado (adaptación durante el desarrollo) y por ello no sean observables los cambios esperados (Bowers, 2000).

3.2. *Estudio de las propiedades motivacionales del alcohol: Modelos Conductuales*

Una fuerte idea que subyace al estudio de los efectos motivacionales de las sustancias de abuso es que los efectos positivos derivados de su consumo llevarán al mantenimiento del consumo. El alcohol posee un gusto y un olor característico y además produce diversos efectos sobre el organismo derivados de su acción a nivel del sistema nervioso central (SNC), estos incluyen activación motora, hipotermia y sedación, en dosis altas de alcohol se puede producir incluso la muerte. También, como ya se ha dicho es percibido como agradable o desagradable, lo cual depende de la dosis e incluso del tiempo postadministración. La disforia es percibida como un estado desagradable, mientras que la activación motora y la ansiólisis se perciben como apetitivas (Cunningham, Fidler & Hill, 2000).

La teoría de condicionamiento operante ha sido muy útil en la comprensión del mantenimiento del consumo. Desde esta óptica, las drogas (entre ellas el alcohol) funcionan como estímulos reforzadores, como la comida, el agua, el sexo y la interacción social. La naturaleza reforzante de una droga estaría evidenciada en el incremento en la frecuencia de su consumo tras la exposición inicial (Winger y cols., 1992). El alcohol ha

demostrado actuar tanto como reforzador positivo en esquemas de recompensa, pero también se sabe que en función de sus propiedades ansiolíticas, es capaz de obrar como reforzador negativo. Una práctica muy extendida en el estudio del reforzamiento étlico, consiste en la utilización de esquemas de condicionamiento operante. En estos procedimientos, el animal aprende a realizar una conducta arbitraria (como presionar de una palanca) para obtener alcohol. De esta forma es posible evaluar los procesos apetitivos de búsqueda de la droga y los procesos consumatorios implicados en su ingesta. La latencia para realizar la conducta y su frecuencia permiten conocer la apetencia por la droga, mientras que una vez logrado el acceso a esta es posible evaluar cuanto consume realmente el animal midiendo la cantidad de mililitros ingeridos o calculando el incremento de peso. A través del condicionamiento operante, es posible evaluar cuanto están dispuestos los sujetos a trabajar para obtener el alcohol (Cunningham y cols., 2000).

Una característica presente en el consumo de alcohol en humanos es que el consumo es autoinducido. Algunos investigadores consideran que “un modelo animal ideal para estudiar el alcoholismo debiera ser aquel en que los roedores consuman voluntariamente grandes cantidades de etanol durante mucho tiempo y lo prefieran a otra sustancia”, aún más “esta autoadministración debería interferir con otras actividades propias del animal, producir alteraciones fisiológicas y tener buenas medidas del síndrome de abstinencia” (Mustaca y Kamenetzky, 2006). Teniendo estas premisas en mente, se desarrollaron modelos de autoadministración de etanol. A través de los mismos, el animal regula la dosis ingerida y el patrón de ingesta (Cunningham y cols., 2000). Por ejemplo, algunos investigadores inducen la “climatización” al psicotrópico a través de la provisión de concentraciones progresivamente mayores de alcohol. Otra forma utilizada para iniciar el consumo es la adulteración del sabor del alcohol, esta práctica consiste en introducir un sabor dulce en conjunto con el alcohol y la disminución progresiva del endulzante hasta su total reemplazo con alcohol (procedimiento de sustitución de sacarosa; Samsom, Pfeffer & Tolliver, 1988).

Para evaluar el valor hedónico del alcohol, también se ha recurrido al condicionamiento clásico. Utilizando el modelo de condicionamiento al lugar (de aquí en más referido como Conditioned Place Preference: CPP), Risinger y Cunningham (1992) observaron efectos hedónicos bifásicos del etanol dentro de un mismo episodio de intoxicación con la droga. Los sujetos expresaron tanto preferencia como aversión hacia el

lugar que fue asociado con los efectos postabsortivos del etanol, dependiendo del momento postadministración durante el cual se realizó la asociación. Si un contexto particular es asociado con alcohol inmediatamente después de su administración, cuando los niveles de alcohol en sangre están subiendo, se observa luego una preferencia por este contexto. Por el contrario, si dicha asociación se realiza cuando los niveles de alcohol en sangre han llegado al máximo (30 min. postadministración) los animales despliegan una aversión condicionada al lugar. Este modelo también ha puesto en manifiesto diferencias ontogénicas en la sensibilidad a los efectos apetitivos y aversivos de esta droga. Philpott, Badanich y Kirsten (2003) encontraron que ratas adolescentes desarrollan preferencia por el contexto asociado a una dosis de alcohol que produce aversión al lugar en ratas adultas (Philpott y cols., 2003).

Diversos estudios han evaluado la asociación entre las claves sápidas del alcohol o de otras sustancias (EC) y los efectos postabsortivos de la droga (EI). Se supone que si la droga posee un efecto apetitivo incrementará el consumo de la clave usada como EC. Por el contrario si esta fuese aversiva, el animal rechazará luego el gusto que le fue asociado. En ratas infantiles, se observó que cuando se asocia una clave sávida a una dosis de alcohol de 2g/kg (30 min. postadministración) se observa luego una aversión a dicha clave. Sin embargo, si durante la evaluación se presenta una clave táctil que fue apareada a la droga cuando los niveles de alcohol en sangre estaban subiendo (15 min. postadministración) esta aversión se ve completamente inhibida. Por lo tanto, esta clave táctil podría estar señalizando “seguridad” o ausencia de efectos adversos o, en acuerdo con literatura en adultos, promoviendo un estado afectivo apetitivo que contrarrestaría la aversión suscitada por la clave sávida (Pautassi, Godoy, Spear & Molina, 2002).

Como fuere mencionado, los efectos ansiolíticos del etanol parecen jugar un rol sumamente importante en el consumo de la droga. Para estudiar el peso de este factor sobre el mantenimiento del consumo así como sobre el desarrollo de alcoholismo, se han ido desarrollando diversos modelos animales. Por ejemplo, se utilizan laberintos en cruz elevados, campos abiertos y cajas de luz-oscuridad, todas estas situaciones experimentales que resultan ansiógenas para los roedores, y se evalúa en qué medida el alcohol reduce las manifestaciones de ansiedad en estos sujetos (para una revisión sobre el tema ver Mustaca y Kamenetzky, 2006). Dentro de esta línea, también se estudia la relación entre alcohol y frustración. Para ello ha sido

propuesto el contraste sucesivo negativo compensatorio como un “modelo útil para estudiar los efectos y mecanismos que están involucrados cuando no se reciben recompensas esperadas o cuando hay pérdidas abruptas de reforzamiento” (Mustaca & Kamenetzky, 2006). En general, existe consenso con la idea de que el uso repetido del alcohol se origina en sus efectos apetitivos (reforzamiento positivo) mientras que un mecanismo de reforzamiento negativo operaría en la transición y mantenimiento de la adicción. En esta fase, el consumo de alcohol aliviaría los síntomas de abstinencia como disforia, ansiedad, irritabilidad, etc. (Koob, Sanna & Bloom, 1998). El próximo apartado esta focalizado en modelos animales para el estudio de los procesos de abuso y dependencia alcohólica.

3.3. Modelos animales de Abuso y Dependencia Alcohólica

Si bien, en un modelo animal no es posible observar la miríada de conductas expresadas por humanos dependientes al alcohol, se han establecido criterios de alcoholismo en animales. Estos criterios fueron establecidos en 1979 por Cicero, pero han sido adaptados y reformulados en la actualidad, estos son: 1) el animal debe autoadministrarse etanol oralmente, 2) la cantidad ingerida debe resultar en niveles de alcohol en sangre farmacológicamente relevantes; 3) esta droga debe ser ingerida por sus efectos farmacológicos; 4) el etanol debe ser un reforzador, es decir que el animal debe estar dispuesto a trabajar para obtenerlo; 5) el consumo crónico debe derivar en tolerancia funcional y metabólica; 6) y en dependencia, indicada por síntomas de abstinencia y, finalmente; 7) un modelo animal de alcoholismo debe exhibir recaída en el consumo dado que es común en alcohólicos abstinentes (Rodd, Bell, Sable, Murphy & McBride, 2004).

Uno de los acercamientos más comunes para el estudio del alcoholismo fue la evaluación de la preferencia por la droga en animales, que consiste simplemente en permitirle al animal optar por alcohol u otra sustancia. De esta manera, se han criado selectivamente líneas de ratas tomando como criterio la preferencia que exhiben frente al consumo de alcohol. La línea más estudiada es la línea P (alcohol preferring) seleccionadas sobre la base de una preferencia por una solución de alcohol del 10% frente a agua, tras un período de privación de 24hs. Otras líneas son las HAD1 y HAD2 (high alcohol drinking 1 y 2), las ALKO/Alcohol (A/A) y las sP (Sardinian alcohol-prefering) (Rodd y cols., 2004).

Ha sido planteado que el problema con estos modelos es que en el alcoholismo que desarrollan los

humanos, existe una pérdida de control sobre la conducta de administración, sin embargo el consumo de alcohol en estas ratas parecería estar regulado por los mecanismos que controlan normalmente la ingesta de alimentos, o bien en palabras del autor: que la preferencia por el alcohol no refleja en sí misma una conducta adictiva sino que a menudo refleja un consumo controlado (Spanagel, 2000).

Otro modelo animal para el estudio del alcoholismo es el modelo de “Re-establecimiento”, que consiste en entrenar a las ratas a obtener alcohol cuando presionan una palanca, pero el alcohol está disponible cuando se presenta acompañado por un estímulo determinado (olor a banana, por ejemplo) y no cuando se presenta otra clave. Entonces la primer clave sería un estímulo excitatorio (EC+) de la respuesta operante y el otro se convertiría en un estímulo inhibitor (EC-). Posteriormente se retira el alcohol y las claves hasta que los animales dejan de responder (fase de extinción). Cuando tras esta fase de extinción se presenta nuevamente el EC+, los animales reinciden en la conducta de palanqueo, a pesar que el alcohol no esté disponible, pero no muestran esta conducta en presencia del EC- (Liu & Weiss, 2002a). El reestablecimiento de la respuesta se produce también ante la inyección de un volumen pequeño de la droga (priming), y ante situaciones estresantes. Si se somete a los animales a una situación estresante momentos previos a la presentación del EC+, se observa un efecto aditivo, incrementándose de manera significativa la tasa de respuesta de palanqueo (Liu & Weiss, 2002b). También en humanos alcohólicos abstinentes, la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol induce un estado subjetivo de deseo incontrolable (*craving*) y recaída en el consumo (Ludwing, Wikler & Stark, 1974; Besançon, 1993).

Este modelo ha permitido el estudio de los factores que influyen en la recaída en el consumo alcohólico. Asimismo, la tasa de palanqueo en ausencia del reforzador etílico es un indicador del deseo por la droga a través de la conducta de búsqueda.

Centrándose más en el deseo incontrolado (*craving*) por el alcohol, y en el consumo (o conducta consumatoria), Spanagel y Hölter (1999) desarrollaron un modelo de consumo prolongado intercalado con períodos de privación etílica. Bajo estos procedimientos se observa un efecto conocido en la literatura como ADE (Alcohol Deprivation Effect). Ratas de la cepa Wistar tienen acceso a comida, agua y tres soluciones etílicas (5, 10 y 20%) de manera libre durante dos meses. Transcurrido este período, se les priva de alcohol por varios días hasta que éste vuelve a estar

disponible. Cuando las ratas tienen acceso nuevamente a la droga, incrementan de manera significativa su consumo en comparación con el consumo previo a la fase de privación (Spanagel, 2000). Este efecto pronunciado es temporal y ha sido reportado también en humanos (ej. Burish, Maistro, Cooper & Sobell, 1981). Estos animales no solamente consumen más alcohol sino que además lo hacen con concentraciones elevadas (Spanagel 2000; Hölter y cols., 1998). Este efecto se mantiene cuando se adultera el sabor de la droga con un sabor desagradable (quinina; Spanagel, Hölter, Allingham, Landgraf & Zieglgänsberger, 1996) y no es explicado por una necesidad de obtención de calorías dado que estos animales prefieren alcohol sobre sacarosa tras la deprivación (Spanagel & Hölter, 1999). Otro efecto importante es que también se observa un cambio en el patrón de consumo, las ratas comienzan a ingerir alcohol incluso durante la fase comúnmente inactiva, aboliéndose la diferencia en este patrón entre el día y la noche (Hölter y cols., 1998).

Este efecto de la privación de alcohol sobre el consumo también se observa cuando se utiliza el condicionamiento operante. En estos estudios el punto de quiebre (máximo número de palanqueos realizados para obtener alcohol) es significativamente mayor siguiendo un período de abstinencia (Spanagel & Hölter, 2000). Lo cual coincide con la definición operacional de *craving*, aumento en la motivación de trabajar para obtener alcohol (Markou y cols., 1993). Las bondades del modelo han sido remarcadas: este modelo cubre la mayoría de los criterios de alcoholismo especificados en el DSM- IV (American Psychiatric Association, 1994), se observa en estas ratas durante el ADE un patrón de búsqueda e ingesta compulsivo e incontrolado además de tolerancia y signos de dependencia física y psicológica y por último, se observa también ingesta inducida por estrés (Spanagel, 2000).

En humanos, la administración de Acamprosato es utilizada para prevenir el *craving* (deseo incontenible por la droga) y la recaída en el consumo. Este fármaco reduce el efecto de ADE en ratas (Spanagel y cols., 1996). Además, al igual que en humanos, también lo hace la administración intermitente de naltrexona (Spanagel, 2000).

Si bien la mayoría de las personas consume alcohol alguna vez en sus vidas, no todas desarrollan un patrón incontrolable de ingesta. Para estudiar esta pérdida de control sobre el consumo, se desarrolló un modelo animal conocido como Modelo del Punto sin Retorno (Wolffgramm, 1991). Durante una primera fase, los animales tienen acceso continuo a alcohol. En esta

etapa se observa un consumo errático e impredecible. Seguidamente se observa una segunda fase en el consumo de la droga, durante ésta el consumo pasa a ser controlado por factores externos e internos del animal (ej. el sabor, el estrés y el rango social del animal). Asimismo, en esta fase, la ingesta se produciría por la búsqueda de los efectos psicotrópicos del alcohol. Finalmente, en una tercera fase, el consumo pasa a ser independiente del ambiente (Wolffgramm & Heyne, 1991) y deja de estar controlado por los factores que eran efectivos en su modulación. Finalmente, esta transición de ingesta controlada a incontrolada parecería ser irreversible, lo que avala la existencia de un “punto sin retorno” (Spanagel 2000).

Actualmente, los investigadores han optado por conjugar el uso de estos modelos de ingesta voluntaria y las predisposiciones genéticas. El reestablecimiento de la conducta operante ante el estímulo asociado a la presencia del alcohol es mayor en ratas P que en ratas NP, incluso las ratas P muestran una mayor resistencia a la extinción (Ciccocioppo, Angeletti & Weiss, 2001). Por otro lado, la privación etílica tras períodos prolongados de consumo, lleva a un incremento en el consumo de alcohol tanto en ratas Wistar como en ratas selectivamente criadas por su preferencia por la droga (ratas de la línea P). Además, el estrés induce un incremento más pronunciado en ratas P y en HAD (Vangelina y cols., 2003).

Un novedoso abordaje del alcoholismo en modelos animales esta basado en la declaración del DSM IV de que las personas que abusan del alcohol o han desarrollado dependencia persisten en su consumo a pesar de haber tenido problemas relacionados con el consumo excesivo como arrestos, peleas y dificultades laborales. Heyman (2000) encontró una forma de modelar esto en animales, a través del incremento en los requerimientos para la obtención del alcohol. Este modelo es conocido como el “modelo económico del alcoholismo”. En sus estudios se observa que cuando incrementa el “precio de la comida” las ratas disminuyen su consumo, sin embargo mantienen los niveles basales de consumo etílico a pesar de los grandes aumentos del “precio”.

En síntesis, numerosos investigadores, haciendo uso de su ingenio, han desarrollado modelos animales del alcoholismo enfocándose en diferentes aspectos de este complejo fenómeno. Hay quienes se centran en el consumo incontrolado, como el modelo del punto de quiebre y el modelo económico. Otros abordan principalmente el fenómeno de recaída y los mecanismos que le subyacen o, el importante incremento en el consumo que se observa tras períodos

de abstinencia. Además, los hallazgos entre las especies resultan ser comparables, sustancias utilizadas en el tratamiento de humanos han mostrado ejercer efectos similares en ratas. Es por este motivo que el estudio del alcoholismo en estas especies posee una alta validez predictiva. Finalmente, algunos autores han optado por la combinación de estrategias, haciendo uso de las predisposiciones genéticas pero cuidando los criterios de consumo problemático.

4. Experiencias con Alcohol durante la ontogenia temprana

4.1. Una consecuencia terrible: el Síndrome de Alcohol Fetal

El síndrome de alcohol fetal es un conjunto de defectos de nacimiento producidos por la ingesta materna de alcohol durante el embarazo. En 1968, Lemoine y cols. realizaron las primeras descripciones sistemáticas de una serie de anomalías presentadas por hijos de madres alcohólicas. Cinco años después, el grupo de investigación encabezado por Ann Streissguth describió, a partir de la observación de un patrón de anomalías congénitas similar al comunicado por el grupo francés, un síndrome al que denominaron Síndrome de Alcohol Fetal (SAF) (Jones, Smith, Ulleland & Streissguth, 1973). El SAF se caracteriza por la presencia de anomalías craneofaciales (circunferencia craneal pequeña, pliegues de piel en la esquina de los ojos, apertura ocular pequeña, puente nasal bajo, pómulos pequeños, labio superior delgado y ausencia de filtrum labial), deficiencia en el crecimiento y disfunciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) (Alcohol Research & Health, 2000). Los niños que manifiestan estos rasgos de manera parcial, esto es, los efectos sobre el SNC sin las anomalías craneofaciales o sin el déficit del crecimiento, suelen recibir el diagnóstico de Efectos Fetales del Alcohol (EFA) (Streissguth, 1997).

El alcohol se encuentra entre los agentes teratógenos capaces de ocasionar los siguientes efectos en la descendencia: muerte, malformaciones, retraso en el crecimiento y/o déficits funcionales (Abel, 1984). Un agente teratógeno es toda sustancia o condición que, como resultado de la exposición durante la etapa gestacional, altera el desarrollo normal de la progenie (Streissguth, 1997). En modelos animales se ha observado que la exposición crónica al alcohol durante la preñez deriva en una mayor frecuencia de malformaciones físicas de las extremidades, dedos, ojos, pabellón auditivo externo y cerebro (Ellis & Pick, 1980). Asimismo, el consumo de alcohol resulta

riesgoso para la continuidad del embarazo. Las mujeres alcohólicas tienen mayor probabilidad de sufrir abortos espontáneos que las mujeres que no consumen alcohol durante el embarazo (Sokol, Miller & Reed, 1980). Este incremento en el riesgo de aborto espontáneo no es privativo de mujeres que ingieren altas cantidades de alcohol sino que también se observa en mujeres no alcohólicas que consumen cantidades moderadas de alcohol (Kline, ShROUT, Stein, Susser & Warburton, 1980).

Los daños observados en autopsias realizadas a cerebros de niños con SAF incluyen malformaciones en el tejido cerebral, materia gris y blanca, alteraciones en el desarrollo de algunas áreas cerebrales y en la migración y muerte celular (Aase, 1994). Las áreas cerebrales más afectadas en estos niños son el cerebelo, los ganglios basales y el cuerpo calloso, observándose en ocasiones agénesis de este último. El retraso mental en la progenie aparece estrechamente ligado al consumo de alcohol durante el embarazo. También se observan problemas atencionales, como dificultad para centrar la atención e impulsividad, perturbación del sueño y retraso en la maduración, irritabilidad, memoria a corto plazo pobre, habilidades de comunicación inadecuadas, dificultad en la interacción social, etc. (Abel, 1984; Aase, 1994).

Los desórdenes funcionales pueden ser verificados con dosis mucho más bajas a las requeridas para producir tanto malformaciones como muerte fetal. Esto significa que dosis menores a las necesarias para observar síntomas de teratología física podrían generar trastornos de orden. Hasta el momento, se desconoce la dosis mínima de alcohol "segura" para el feto, y tampoco se sabe si existe un período de desarrollo gestacional libre de riesgos, por lo que la recomendación médico-sanitaria indica la abstinencia total de consumo de alcohol durante el embarazo (Stratton, Howe & Battaglia, 1996; Goodlet & Johnson, 1999).

Si bien aún no se conocen los mecanismos específicos por los que el alcohol actúa como agente teratógeno, ciertas acciones de la droga fueron postuladas como posibles responsables de los efectos deletéreos en el organismo en desarrollo. El alcohol puede ocasionar muerte celular, a través de sus efectos tóxicos sobre las células. A nivel molecular, el alcohol puede alterar la síntesis proteica (interfiriendo en el transporte de aminoácidos y glucosa). La droga puede deteriorar el flujo sanguíneo entre placenta y feto, causando hipoxia, o alterar los sistemas reguladores químicos y hormonales que controlan la maduración y migración de células nerviosas en el cerebro

(Streissguth, 1997).

Los primeros estudios de este síndrome realizados con animales, intentaban discernir si era el alcohol el agente putativo, dado que madres embarazadas que tuvieron hijos con este defecto del nacimiento no sólo consumían alcohol sino también otras sustancias (tabaco por ejemplo) y en su mayoría se encontraban por debajo de los niveles deseables de nutrición. En la década del 70, se reporta por vez primera que la administración de alcohol a ratas preñadas resulta en crías pequeñas y con defectos de nacimiento similares a los observados en niños con SAF (Chernoff, 1977 y Randall y cols., 1977: citados en Becker, Randall, Salo, Saulnier & Weathersby, 1994).

Driscoll, Streissguth y Riley (1990) observaron que categorías tales como déficits en el aprendizaje, alteración de la inhibición, atención, conductas regulatorias y ejecución motora son afectadas tanto en niños como en animales (Driscoll y cols., 1990).

Para estudiar los efectos de la exposición fetal al alcohol, se han utilizado pollos, gatos, perros, ovejas, y especialmente, ratas y ratones (Abel, 1984). La rata, al igual que el ser humano, pertenece a las especies altriciales, en tanto presenta una marcada inmadurez en el momento de su nacimiento. En relación con el desarrollo del SNC, el periodo de gestación de la rata equivale a los primeros dos trimestres de gestación en el humano, en tanto que el tercer trimestre de gestación humano equivale a los primeros 10 días de vida postnatal en el roedor. Durante estos primeros días postnatales se observa una marcada proliferación celular y un rápido crecimiento del SNC. La exposición de neonatos de rata a los efectos del alcohol produce una marcada reducción en el crecimiento cerebral (Bonthius & West, 1988); una significativa disminución en el número de células cerebelares (West, Goodlett, Bonthius, Hamre & Marcussen, 1990); y alteraciones de tipo conductuales (Kelly, Goodlett, Hulsether & West, 1988).

Una gran ventaja de los modelos animales en estos casos consiste en que permiten estudiar durante períodos de tiempo realmente cortos el desarrollo de este síndrome durante la gestación (Abel, 1984). Estos efectos pueden ser examinados en un contexto en el que el desarrollo postnatal es estrictamente vigilado, una variable altamente compleja de controlar en estudios con humanos. Los resultados de las investigaciones que han empleado modelos animales indican que numerosos efectos generados por el insulto etílico durante la etapa prenatal persisten y son observables incluso en adolescentes y adultos de rata. Entre otros, se han observado alteraciones a nivel comportamental tanto en

seres humanos como en ratas debidas a la exposición prenatal a la droga (Kelly, Day & Streissguth, 2000).

Cuando los investigadores hacen uso de estos modelos, pueden controlar no sólo la dosis de alcohol sino también el patrón de administración, la duración, el estado nutritivo de la madre y el momento de exposición durante el embarazo. En función de este último parámetro se intenta conocer cuáles son los períodos críticos durante el desarrollo fetal para la producción de este síndrome (Becker y cols., 1994).

4.2. Efectos sutiles derivados de la exposición prenatal al alcohol: modelo de condicionamiento fetal

En el apartado anterior se abordaron los efectos más severos que se derivan de la exposición prenatal al alcohol y los modelos animales desarrollados para su estudio, sin embargo existe otro rango de efectos que son más sutiles y que tienen que ver con la influencia de estas experiencias tempranas sobre el consumo de la droga más tarde en la vida. Cuando una madre embarazada consume alcohol, éste atraviesa la placenta y es ingerido e inhalado por el feto junto con el fluido amniótico. Se conoce que el sistema quimiorreceptor es funcional durante los últimos meses de gestación, por lo que el procesamiento de las claves sensoriales del alcohol es posible durante esta etapa.

La habilidad para detectar el gusto/olor del alcohol antes de nacer y de reconocerlo postnatalmente ha sido evidenciada tanto en humanos como en ratas. Al respecto, ha sido observado que los hijos de madres que realizaron un consumo frecuente durante el embarazo, exhiben mayores niveles de actividad motora general y respuesta facial cuando se les presenta olor a alcohol (Faas, Spontón, Moya & Molina, 2000). Por su lado, estudios preclínicos mostraron que dosis realmente bajas de alcohol, liberadas directamente en la zona perioral del feto, son asociadas con la estimulación táctil que deriva de las manipulaciones implicadas en el nacimiento por cesárea (Domínguez, Chotro & Molina, 1993). En función de lo anterior cabe señalar que el feto a término es capaz de adquirir y retener información sobre las claves presentes en su medio hasta varios días posteriores a su nacimiento (Smotherman, 1982; Gruet, Richer & Hars, 2004).

Un estudio muy relacionado con los anteriores y cuyos resultados fueron bastante impresionantes, evaluó cómo neonatos de rata respondían frente al olor al líquido amniótico, al olor al alcohol o líquido amniótico contaminado con las claves orosensoriales etílicas, en función de la historia prenatal de exposición a la droga. Los neonatos sin experiencia prenatal con la droga exhibieron un marcado aumento en los niveles de

actividad general cuando fueron expuestos a las claves del alcohol o a estas claves en conjunción con líquido amniótico, no sucedió así frente al olor a líquido amniótico solo. Un perfil opuesto de actividad se observó en las crías tratadas prenatalmente con alcohol: estos disminuían su actividad frente a la estimulación sensorial con alcohol o alcohol compuesto con fluido amniótico, e incrementaban su respuesta frente al olor a líquido amniótico solo (Domínguez, López & Molina, 1998). Este dato cobra mayor interés a la luz de los estudios que señalan que las preferencias dietarias de las crías se ven influenciadas por la dieta materna. En bebés humanos, por ejemplo, se observa una preferencia por zanahoria cuando sus madres consumieron regularmente jugo de zanahoria durante el embarazo (Mennella, Jagnow & Beauchamp; 2001).

Las investigaciones realizadas empleando modelos animales revelan que la exposición al alcohol durante el embarazo y/o la lactancia lleva a la estructuración de memorias que incrementan el consumo y la preferencia por el alcohol más tarde en la ontogenia. Esto es, experiencias pre- y/o perinatales con el etanol modulan posteriores patrones de reconocimiento, aceptación y consumo de la droga (Domínguez et al., 1998; Molina, Domínguez, López, Pepino & Faas, 1999; Faas y cols., 2000). Por ejemplo, recientemente March, Abate, Spear y Molina (2009, en prensa) observaron que crías de 1 día, expuestas prenatalmente al alcohol, son capaces de realizar una tarea instrumental para auto-administrarse no sólo leche o agua (como lo hacen crías no expuestas prenatalmente a alcohol), sino que también realizan la tarea instrumental para conseguir alcohol (al 3%) o una solución que imita el gusto de la droga (sacarosa-quinina).

Esta serie de resultados condice con estudios epidemiológicos que sostienen que la exposición prenatal al alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de un consumo problemático de alcohol. En un estudio longitudinal, se observaron problemas de consumo etílico en jóvenes de 21 años cuyas madres habían consumido alcohol durante el embarazo (Baer, Sampson, Barr, Connor & Streissguth, 2003). La exposición prenatal al alcohol resulta más predictiva del uso adolescente de alcohol y sus consecuencias negativas que la historia familiar de problemas con la droga (Baer, Barr, Bookstein, Sampson & Streissguth, 1998).

Durante los últimos 20 años se fue consolidando un cuerpo de evidencias que sugieren que las ratas expuestas al etanol durante la gestación tardía o la infancia muestran una mayor afinidad por el olor etílico y un mayor consumo de la droga en etapas ontogénicas

posteriores. La lógica subyacente a estos experimentos es que esta experiencia deriva en la adquisición por parte del feto o del infante de una asociación entre las claves sensoriales del etanol y sus efectos farmacológicos, lo que generaría posteriores patrones de búsqueda y consumo de la droga (Chotro & Arias, 2003; Ponce, Pautassi, Spear & Molina, 2004; Pueta, Abate, Spear y Molina, 2003).

Si bien este modelo de condicionamiento asociativo prenatal presenta limitaciones en tanto sus resultados no pueden ser directamente extrapolados a una situación de exposición al alcohol en humanos, resulta una herramienta sumamente útil para indagar los mecanismos que median los efectos derivados de la experiencia prenatal con la droga y su influencia sobre el posterior consumo de la misma.

4.3. Exposición al alcohol durante la lactancia.

La exposición temprana al alcohol no se limita al periodo prenatal, también puede suceder durante la lactancia. Una madre que consuma durante el embarazo probablemente también lo hará cuando el niño sea un lactante. Esta conducta es incluso avalada por el folklore que indica que el consumo de alcohol posee un efecto benéfico sobre la producción de leche durante la lactancia (Pepino & Mennella, 2004). Sin embargo, debido a su composición química, el alcohol también difunde en leche materna y el bebé puede ser expuesto al alcohol a través de ésta. A través de la administración de alcohol a hembras de rata, se observó que el alcohol inhibe significativamente la secreción de prolactina y oxitocina inducida por la succión del pezón. Y por lo tanto la producción e ingesta de leche (Subramanian & Abel, 1988; Subramanian, 1999).

No acaban aquí los efectos relacionados a la exposición al alcohol a través de la leche materna. Como ya se dijo, el alcohol puede ser percibido por el feto y también por el neonato. Éste atraviesa la leche materna y es percibido por el bebé (Mennella, 1997). Crías de rata que recibieron una infusión intraoral de leche contaminada con alcohol, mientras succionaban del pezón de una madre anestesiada, exhibieron posteriormente una mayor cantidad de movimientos bucales en presencia de las claves olfatorias de la droga y un consumo incrementado de una solución etílica (Hunt, Kraebel, Rabine, Spear & Spear, 1993).

Una serie de trabajos de laboratorio abocados al estudio de los aprendizajes generados en la interacción con madres intoxicadas con alcohol determinaron que, frente a la alteración que provoca la droga sobre la conducta de cuidados maternos, las crías exhiben respuestas aversivas hacia la droga (Pepino, Kraebel,

López, Spear & Molina, 1998; Pepino, López, Spear & Molina, 1999; Pepino, Spear & Molina, 2001). Esto parece ocurrir cuando no ha habido experiencias prenatales con la droga, y por lo tanto, estas hembras no han podido desarrollar tolerancia hacia los efectos etílicos. Por el contrario, la exposición a dosis moderadas de alcohol durante la gestación tardía, produce una tolerancia funcional en hembras que son intoxicadas con alcohol durante la lactancia. Estas madres, exhiben un repertorio conductual de cuidado de las crías indistinguible del comportamiento de madres no intoxicadas. Cuando esto sucede, las crías desarrollan posteriormente un mayor consumo de alcohol. En otras palabras, mientras que las crías que interactúan con hembras lactantes que han sido intoxicadas con alcohol y que no tienen experiencia previa con la droga tienen un consumo disminuido de alcohol, las crías que interactúan con hembras que han experimentado alcohol durante la preñez y están intoxicadas al momento de amamantarlas, incrementan el consumo de la droga (Pueta y cols, 2003; Pueta, Abate, Spear & Molina, 2005; Pueta, Abate, Haymal, Spear & Molina, 2008)

En función de estos trabajos, es importante tener en cuenta que el infante procesa las claves etílicas presentes en el contexto de amamantamiento y que, en virtud del efecto que la droga produzca sobre la madre, podrá asociar estas claves etílicas con alteraciones del repertorio conductual materno altamente desagradables para la cría o, por el contrario, con los cuidados maternos típicos y gratificantes.

5. Conclusiones

Si bien la extrapolación directa de los estudios en animales a la situación humana no es posible, estos pueden sustentar hipótesis en trabajos clínicos y epidemiológicos. Además, los hallazgos entre las especies han mostrado ir en la misma dirección en muchas ocasiones. Generalmente, puede encontrarse dos posturas extremistas en los hombres de ciencia. Por un lado, están quienes plantean que la investigación básica tiene valor por sí misma, independientemente de su posible aplicabilidad. Por otro lado, están quienes critican los estudios de laboratorio por ser extremadamente simplistas y poco reales. A partir de la serie de hallazgos revisados en el presente trabajo, es posible sustentar una posición conciliadora. A partir de la investigación clínica o epidemiológica surgen interrogantes que pueden ser abordados en el laboratorio. También la situación inversa es posible e incluso deseable.

Los aportes de los modelos animales abocados al estudio de los efectos del alcohol son numerosos y han permitido ahondar en la comprensión del fenómeno. En primer lugar, permiten un abordaje analítico y controlado del fenómeno. Otra ventaja es la reducción de los plazos, el ciclo vital de los roedores es realmente corto si lo comparamos con el nuestro. También, al ser especies multíparas, es posible la realización de diseños experimentales altamente complejos que requieren de una gran cantidad de sujetos.

Incesantemente, los investigadores elaboran modelos que se ajustan cada vez más al fenómeno de interés. Así lo muestran por ejemplo los distintos modelos de alcoholismo ya expuestos. Las ventajas de los modelos deben evaluarse en función de las preguntas que permiten responder sin dejar de considerar que otras preguntas deberán ser contestadas con otros modelos o a partir de la comparación entre los estudios con ratas y humanos. El hecho que estos modelos simplifiquen la realidad no es una desventaja. Si se genera un modelo tan complejo como el fenómeno que se pretende conocer, probablemente el investigador se encuentre como al principio, sin poder generar explicaciones del fenómeno observado en humanos ni en el modelo generado para su estudio.

Referencias

- Aase, J.M. (1994). Clinical recognition of FAS: difficulties of detection and diagnosis. *Alcohol Health & Research World*, 18, 5-9.
- Abel, E.L. (1984). Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. New York: Plenum Press.
- Alcohol Research & Health, (2000) Prenatal Exposure to alcohol. *Alcohol Research and Health*, 24, 32-41.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. & DeLong, M.R. (1990) Basal gangliathalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' function. *Progress in Brain Research*. 85, 119-146.
- Altshuler, H.L., Phillips, P.E. & Feinhandler, D.A. (1980) Alterations of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences*, 26, 679 – 688.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4° ed.) Washington DC: Author.
- Arnold, H.M., Robinson, S.R., Spear, N.E. & Smotherman, W.P. (1993). Conditioned opioid activity in the rat fetus. *Behavioral Neuroscience*. 107, 963-9.
- Baer, J.S., Barr, H.M., Bookstein, F.L., Sampson, P.D. & Streissguth, A.P. (1998). Prenatal alcohol exposure and family history of alcoholism in the etiology of adolescent alcohol problems. *Journal of Studies on Alcohol*, 59, 533-543.
- Baer, J.S., Sampson, P.D., Barr, H.M., Connor, P.D. & Streissguth, A.P. (2003). A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. *Archives of General Psychiatry*, 60, 377-85.
- Becker, H.C.; Randall, C.L.; Salo, A.L.; Saulnier, J.L. & Weathersby, R.T. (1994) Animal Research. Charting the course for FAS. *Alcohol Health & Research World*, 18, 10-16.
- Benjamin, D., Grant, E. & Pohorecky, A. (1993). Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake freely moving rats. *Brain Research*, 621, 137-40.
- Besañon, F. (1993). Time to alcohol dependence after abstinence and first drink. *Addiction*, 88, 1647-1650.
- Bonthius, D.J. & West, J.R. (1988). Blood alcohol concentration and microcephaly: A dose-response study in the neonatal rat. *Teratology*, 37, 223-231.
- Bowers, B.J. (2000). Applications of transgenic and knockout mice in alcohol research. *Alcohol Research & Health*, 24, 175-184.
- Burish, T.G., Maistro, S.A., Cooper, A.M. & Sobell, M.B. (1981). Effects of voluntary short-term abstinence on subsequent drinking patterns of college students. *Journal of Studies on Alcohol*, 42, 1013-1017.
- Chotro, M.G. & Arias, C. (2003). Prenatal exposure to ethanol increases ethanol consumption: A conditioned response? *Alcohol*, 30, 19-28.
- Ciccocioppo, R., Angeletti, S. & Weiss, F. (2001). Long-lasting resistance to extinction of response reinstatement induced by ethanol-related stimuli: role of genetic ethanol preference. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 10, 1414-9.
- Cunningham, C.L., Fidler, T.L. & Hill, K.G. (2000). Animal models of alcohol motivational effects. *Alcohol Research & Health*, 24, 85-92.
- Davies, M. (2003). The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 28, 263-274.
- DiChiara, G. & Emperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Science fo the United States of America*, 85, 5274-8.
- Domínguez, H.D., Chotro, M.G. & Molina, J.C. (1993). Alcohol in the amniotic fluid prior to caesarean delivery: effects of subsequent exposure to alcohol odor upon alcohol responsiveness. *Behavioral & Neural Biology*, 60, 129-138.
- Domínguez, H.D., López, M.F. & Molina, J.C. (1998). Neonatal responsiveness to alcohol odor and infant alcohol intake as a function of alcohol experience during late gestation. *Alcohol*, 16, 109-117.
- Driscoll, C.D., Streissguth, A. & Riley, E.P. (1990). Prenatal alcohol exposure: Comparability of effects in humans and animal models. *Neurotoxicology and Teratology*, 12, 231-237.
- Ellis, F.W. & Pick, J.R. (1980). An animal model of the fetal

- alcohol syndrome in beagles. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 4, 123-34.
- Faas, A.E., Spontón, E.D., Moya, P.R. & Molina, J.C. (2000). Differential responsiveness to alcohol odor in human neonates. Effects of maternal consumption during gestation. *Alcohol*, 22, 7-17.
- Fleming, M., Mihic, S.J. & Harris, R.A. (2001). Chapter 18: Ethanol. In J.G. Hardman and L.E. Limbird (Eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10th edition* (429-445). New York: McGraw-Hill.
- Frank, J., Lindholm, S. & Raaschou, P. (1998). Modulation of volitional ethanol intake in the rat by central delta-opioid receptors. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 1185-1189.
- Froehlich, J.C., Badia-Elder, N.E., Zink, R.W., McCullough, D.E. & Portoghesi, P.S. (1998) Contribution of the opioid system to alcohol aversion and alcohol drinking behavior. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287, 284-292.
- Froehlich, J.C., Zweifel, M., Harts, J., Lumberg, L. & Li, T.K. (1991) Importance of delta opioid receptors in maintaining high alcohol drinking. *Psychopharmacology (Berl)*, 103, 463-467.
- Gianoulakis, C. (1990). Characterization of the effects of acute ethanol administration on the release of beta-endorphin peptides by the rat hypothalamus. *European Journal of Pharmacology*, 180: 21-29.
- Gianoulakis, C. (1996). Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: Human and basic science studies. *Alcohol & Alcoholism*, 31, 33-42.
- Gianoulakis, C. (2004). Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 4, 39-50.
- Gonzales, R.A. & Weiss, F. (1998). Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexone is associated with attenuation of the ethanol-induced increase in dialysate dopamine levels in the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 18, 10663-10671.
- Goodlett, C.R. & Johnson, T.B. (1999). Temporal windows of vulnerability within the third trimester equivalent: Why "knowing when" matters. En J. H. Hannigan, L.P. Spear, N.E. Spear & C.R. Goodlett (Eds.) *Alcohol and Alcoholism: Effects on Brain and Development*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Groenewegen, H.J. & Uylings, H.B. (2000) The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Progress in Brain Research*, 126, 3-28.
- Gruest, N., Richer, P. & Hars B. (2004). Emergence of long-term memory for conditioned aversion in the rat fetus. *Developmental Psychobiology*, 44, 189-98.
- Heimer, L. (2003). A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1726-1739.
- Heimer, L., Alheid, G.F., de Olmos, J.S., Groenewegen, H.J., Haber, S.N., Harlan, R.E. & Zahm, D.S. (1997). The accumbens: beyond the core-shell dichotomy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 9, 354-381.
- Herz, A. (1997). Endogenous opioid system and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 192, 99-111.
- Heyman, G.M. (2000). An economic approach to animal models of alcoholism. *Alcohol Research & Health*, 24, 132-140.
- Hill, K.G. & Kiefer, S.W. (1997). Naltrexone treatment increases the aversiveness of alcohol for outbred rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21, 637-641.
- Hölter, S.M., Henniger, M.S., Lipkowski, A.W. & Spanagel, R. (2000). Kappa-opioid receptors and relapse-like drinking in long-term ethanol experienced rats. *Psychopharmacology*, 153, 93-102.
- Hölter, S.M., Engelman, M., Kirschke, C., Liebsch, G., Landgraf, R. & Spanagel, R. (1998). Long-term ethanol self administration with repeated ethanol deprivation episodes changes ethanol drinking pattern and increases anxiety-related behaviour during ethanol deprivation in rats. *Behavioural Pharmacology*, 9, 41-48.
- Hunt, P.S., Kraebel, K.S., Rabine, H., Spear, L.P. & Spear, N.E. (1993). Enhanced ethanol intake in preweanling rats following exposure to ethanol in a nursing context. *Developmental Psychobiology*, 26, 133-153.
- Hyman, S.E. (2005). Addiction: a disease of learning and memory. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1414-1422.
- Jones, K.L., Smith, D.W., Ulleland, C.N. & Streissguth, A.P. (1973). Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*, 1, 1267-1271.
- Kakidani, H., Furutami, Y., Takahashi, H., Noda, M., Mozimoto, Y. & Hiroshi, T. (1982). Cloning and sequence analysis of cDNA for porcine beta-endorphin/dynorphin precursors. *Nature*, 298, 245-249.
- Kalivas, P.W. & Nakamura, M. (1999). Neural systems for behavioral activation and reward. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 223-227.
- Kalivas, P.W. & Volkow, N.D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1403-13.
- Kelly, S.J., Day, N. & Streissguth, A. (2000). Effects of prenatal alcohol on social behavior in human and other species. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 143-149
- Kelly, S.J., Goodlett, C.R., Hulsether, S.A. & West, J.R. (1988). Impaired spatial navigation in adult female but not adult male rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Behavioral Brain Research*, 27, 247-257.
- Kline, J., Shrout, P., Stein, Z., Susser, M. & Warburton, D. (1980). Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet*, ii, 176-180
- Kohl, R.R., Katner, J.S., Chernet, E. & McBride, W.J. (1998). Ethanol and negative feedback regulation of mesolimbic dopamine release in rats. *Psychopharmacology*, 139, 79-85.

- Krishnan – Sarin, S., Portoghese, P.S., Li, T.K. & Froehlich, J.C. (1995). The delta opioid receptor antagonist naltriben selectively attenuates alcohol intake in rats bred for alcohol preference. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 52, 153-159.
- Koob, G.F., Sanna, P.P & Bloom, F.E. (1998) Neuroscience of addiction. *Neuron*, 21, 467-476.
- Lemoine y cols. (1968). Citado en Aase, JM (1994) Clinical recognition of FAS, difficulties of detection and diagnosis. *Alcohol Research & Health*, 18, 5-9.
- Liu, X. & Weiss, F. (2002a). Reversal of ethanol seeking behavior by D1 and D2 antagonists in an animal model of relapse: Differences in antagonist potency in previously ethanol-dependent versus non dependent rats. *Pharmacology and Experimental Therapy*, 300, 882-9.
- Liu, X. & Weiss, F. (2002b). Additive effect of stress and drug cues on reinstatement of ethanol seeking: exacerbation by history of dependence and role of concurrent activation of corticotrophin-releasing factor and opioid mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 22, 7858-7861.
- Lorenzo, P. & Ladero, J.M. (1999). Drogodependencias: farmacología, patología, psicología y legislación. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Ludwing, A.M., Wikler, A. & Stark, L.H. (1974). The first drink: Psychobiological aspects of craving. *Archives of General Psychiatry*, 30, 539-547.
- March, SM; Abate, P; Spear, NE & Molina, JC (in press). Fetal exposure to moderate ethanol doses: heightened operant responsiveness elicited by ethanol-related reinforcers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*.
- Markou, A., Weiss, F., Gold, L.H., Caine, S.B., Schulteis, G. & Koob, G.F. (1993). Animal models of drug craving. *Psychopharmacology (Berlin)*, 112, 163-182.
- Mennella, J.A., Jagnow, C.P. & Beauchamp, G.K. (2001). Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*, 107, E88.
- Mennella, J.A. (1997). The human infant's suckling responses to the flavor of alcohol in mother's milk. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21, 581-585.
- Molina, J.C, Domínguez, H.D., López, M.F., Pepino, M.Y. & Fass, A.E. (1999). The role of fetal and infantile experience with alcohol in later recognition and acceptance patterns of the drug. En J.H Hanningan, L.P. Spear, N.E. Spear, N.E. & C.R. Goodlett (Eds.) *Alcohol: Effects on brain and development* (p 199-228). Mahwah NJ: Erlbaum.
- Mustaca, A.E., & Kamenetzky, G.V. (2006). Alcoholismo y ansiedad: modelos animales. *Internacional Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6, 343-364.
- NIAAA –National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism- (1992). The genetics of Alcoholism. *Alcohol Alerts* N° 18. Recuperado el 10 de diciembre de 2000 en <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa18.htm>
- Olive, M.F., Koenig, H.N., Nannini, M.A. & Hodge, C.W. (2001). Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 21, RC184.
- Pautassi, R.M., Godoy, J.C., Spear, N.E. & Molina, J.C. (2002). Early responsiveness to stimuli paired with different stages within the state of alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 644-54.
- Pepino, M.Y. & Mennella, J.A. (2004). Advice given to women in Argentina about breast-feeding and the use of alcohol. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 16, 408-14.
- Pepino, M.Y., Kraebel, K.S., López, M.F., Spear, N.E. & Molina, J.C. (1998). Behavioral detection of low concentrations of ethanol in the preweanling rat. *Alcohol*, 15, 337-353.
- Pepino, M.Y., López, M.F., Spear, N.E. & Molina, J.C. (1999). Infant rats respond differentially to alcohol after nursing from an alcohol intoxicated dam. *Alcohol*, 18, 189-201.
- Pepino, M.Y., Spear, N.E. & Molina, J.C. (2001). Nursing experiences with an alcohol intoxicated dam counteracts appetitive conditioned responses towards alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 18-24.
- Philpot, R.M., Badanich, K.A. & Kirsten, C.L. (2003). Place Conditioning: Age-related changes in the rewarding and aversive effects of alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 593-599.
- Pierce, R.C. & Salivas, P.W. (1997). A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 25, 192-216.
- Ponce, L.F., Pautassi, R.M., Spear, N.E. & Molina, J.C. (2004). Nursing from an ethanol-intoxicated dam induces short- and long-term disruptions in motor performance and enhances later self-administration of the drug. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1039-1050.
- Pueta, M., Abate, P., Haymal, O.B., Spear, N.E. & Molina, J.C. (2008). Ethanol exposure during late gestation and nursing in the rat: effects upon maternal care, ethanol metabolism and infantile milk intake. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 91, 21-31.
- Pueta, M., Abate, P., Spear, N.E. & Molina, J.C. (2003). Interaction between pre-and early postnatal alcohol-related memories: Impact upon alcohol acceptance patterns. Abstract publicado en *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 27, Abstract N° 941, pp.162 A.
- Pueta, M., Abate, P., Spear, N.E. & Molina, J.C. (2005). Interactions Between Ethanol Experiences During Late Gestation and Nursing: Effects upon Infantile and Maternal Responsiveness to Ethanol. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 207-224.

- Rasmussen, D.D., Bryant, C.A., Boldt, B.M., Colasurdo, E.A., Levin, N. & Wilkinson, C.W. (1998). Acute alcohol effects on opiomelanocortinergic regulation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 789-801.
- Risinger, F.O. & Cunnigham, C.L. (1992). Ethanol produces rapid biphasic hedonic effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 634, 506-08.
- Rodd, Z.A., Bell, R.L., Sable, H.J.K., Murphy, J.M. & McBride, W.J. (2004). Recent advances in animal models of alcohol craving and relapse. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 79, 439-450.
- Samsom, H.H., Pfeffer, A.O. & Tolliver, G.A. (1988). Oral ethanol self administration in the rat: Models of alcohol seeking behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12, 591-598.
- Smotherman, W.P. (1982). Odor aversion learning by the rat fetus. *Physiology & Behavior*, 29, 769-71.
- Sokol, R.J., Miller, S. & Reed, G. (1980). Alcohol abuse during pregnancy: An epidemiological study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 4, 135-145.
- Spanagel, R. (2000). Recent Animal Models of Alcoholism. *Alcohol Research and Human Health*, 24, 124-131.
- Spanagel, R. & Höltter, S.M. (1999). Long-term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: An animal model of alcoholism? *Alcohol and Alcoholism*, 34, 231-243.
- Spanagel, R. & Höltter, S.M. (2000). Pharmacological validation of an animal model of alcoholism. *Journal of Neural Transmission*, 107, 669-680.
- Spanagel, R. & Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: Past and current status. *Trends in Neurosciences*, 22, 521-527.
- Spanagel, R., Höltter, S.M., Allingham, K., Landgraf, R. & Zieglänsberger, W. (1996). Acamprosate and alcohol: Effects on alcohol intake following alcohol deprivation in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 305, 39-49.
- Stratton, K., Howe, C. & Battaglia, F. (1996). *Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, prevention and treatment*. Washington, DC: National Academy Press.
- Streissguth, A. (1997). *Fetal Alcohol Syndrome: A guide for families and communities*. Baltimore, MD: Paul O. Brookes Publishing Co. .
- Subramanian, M.G. & Abel, E.L. (1988). Alcohol inhibits suckling-induced prolactin release and milk yield. *Alcohol*, 5, 95-98.
- Subramanian, M.G. (1999). Alcohol inhibits suckling-induced oxytocin release in the lactating rat. *Alcohol*, 19, 51-55.
- Tabakoff, B. & Hoffman, P.L. (2000). Animal Models in Alcohol Research. *Alcohol Research & Health*, 24, 77-84.
- Ulm, R.R. & Volpicelli, J.R. (1995). Opiates and alcohol self-administration in animals. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56 Suppl 7, 5-14.
- Vangeline, V., Siegmund, S., Singer, M.V., Sinclair, J.D., Li, T.K. & Spanagel, R. (2003). A comparative study on alcohol-preferring rat lines: effects of deprivation and stress phases on voluntary alcohol intake. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 7, 1018-1031.
- West, J.R., Goodlet, C.R., Bonthius, D.J., Hamre, K.M. & Marcussen, B.L. (1990). Cell population depletion associated with fetal alcohol brain damage: Mechanisms of BAC-dependent cell loss. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 14, 813-818.
- Winger, G., Hofmann, F.G., & Woods, J.H. (1992) *A handbook on drug and alcohol abuse: The biomedical aspects*. (3^o ed.). New York: Oxford University Press.
- Wise, R. & Rompre, P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225.
- Wolffgramm, J. (1991). An ethopharmacological approach to the development of drug addiction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15, 515-519.
- Wolffgramm, J. & Heyne, A. (1991). Social behavior, dominance, and social deprivation determine drug choice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 38, 389-399.
- Zahm, D.S. (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 85-105.