

EFFECTOS DE LA FISOSTIGMINA Y DE LA NICOTINA SOBRE LA INMOVILIDAD APRENDIDA EN LA PRUEBA DE NATACIÓN FORZADA

Ana J. Martos, Concepción Vinader-Caerols, Santiago Monleón,
M. Carmen Arenas y Andrés Parra

Universidad de Valencia

La hipótesis de la inmovilidad aprendida en la prueba de natación forzada (PNF) mantiene que los animales aprenden a estar inmóviles en la primera sesión de la PNF, siendo la segunda sesión un test de retención. En el marco de esta interpretación se estudiaron, en ratones, los efectos de dos fármacos favorecedores de la memoria, los agonistas colinérgicos fisostigmina (0.1, 0.2 y 0.3 mg/kg) y nicotina (0.15 y 0.6 mg/kg). Tras un intervalo de 24 días, los animales fueron expuestos a una segunda sesión, observándose olvido de la inmovilidad (similar actividad natatoria en ambas sesiones) en los grupos de control, en los que recibieron 0.1 y 0.2 mg/kg de fisostigmina, y 0.15 mg/kg de nicotina. Se observó retención de la inmovilidad (disminución de la actividad natatoria en la segunda sesión) con la dosis más alta de fisostigmina y de nicotina. Los efectos de ambos fármacos en la PNF dan apoyo a la hipótesis de la inmovilidad aprendida y no pueden ser interpretados a la luz de la hipótesis tradicional del «desánimo conductual».

Effects of physostigmine and nicotine on learned immobility in the forced swimming test. The learned immobility hypothesis in the forced swimming test (FST) suggests that the subjects learn to be immobile in the first session, the second one being a retention test. In the frame of this interpretation, the effects of two memory enhancers, the cholinergic agonists physostigmine (0.1, 0.2 and 0.3 mg/kg) and nicotine (0.15 and 0.6 mg/kg), were studied in mice. After a 24 day interval, the animals were exposed to the second session, and a loss of the learned immobility (similar swimming activity in both sessions) was observed in control groups, 0.1 and 0.2 mg/kg of physostigmine, and 0.15 mg/kg of nicotine groups. Retention of immobility (a decrease in the swimming activity in the second session) was observed with the highest doses of physostigmine and nicotine. The effects of both drugs on FST provide support to the learned immobility hypothesis, and cannot be interpreted in the light of the «behavioural despair» hypothesis.

La Prueba de Natación Forzada (PNF; Porsolt, Le Pichon y Jalfre, 1977b), fue di-

ñada en un principio como un modelo animal para la criba de fármacos antidepresivos. El procedimiento usado originalmente con ratas consistía en introducirlas dos veces (sesiones) en un tanque cilíndrico con agua a 25 °C con un intervalo entre sesiones de 24 horas (Porsolt, Anton, Blavet y Jalfre,

Correspondencia: Andrés Parra
Facultad de Psicología
Universitat de València
46010 Valencia (Spain)
E-mail: andres.parra@uv.es

1978). Se observó que después de un período de actividad vigorosa los animales adoptaban una postura de inmovilidad que Porsolt et al. (1977b) consideraron, dando una interpretación antropomórfica, fruto de un «desánimo conductual», según la cual los animales aprendían que el escape de la situación era imposible y se resignaban a la situación experimental. Cuando los animales experimentales eran ratones, éstos eran expuestos a una única sesión de 6 minutos de duración (Porsolt, Bertin y Jalfre, 1977a). En ratas, el test consistía en registrar la inmovilidad durante la segunda sesión y en ratones durante los últimos 4 minutos de la única sesión a la que eran expuestos.

La interpretación de la inmovilidad como un «desánimo conductual» fue cuestionada, entre otros autores, por Hawkins, Hicks, Phillips y Moore (1978), que la consideraron como una conducta de adaptación y por De Pablo, Parra, Segovia y Guillamón (1989) que interpretaron la inmovilidad observada en la PNF en ratas como una «inmovilidad aprendida». Recientemente, Parra, Vinader-Caerols, Monleón y Simón (1999), utilizando una modificación en el procedimiento tradicional usado en ratones para hacerlo similar al seguido con ratas, han demostrado que la «inmovilidad aprendida» se observa también en ratones y que están implicados procesos como la habituación y el olvido.

Se sabe que el sistema colinérgico desempeña un papel muy importante en los procesos de aprendizaje y memoria (Karczmar, 1995). La fisostigmina, un anticolinérgico, como muestran muchos estudios, produce una mejora en los procesos de aprendizaje, sobre todo inhibiendo el deterioro que la escopolamina ejerce en la memoria (Dunnett, 1985; Dokla y Rydelek-Fitzgerald, 1991; Yamazaki, Kato, Kurihara y Nagaoka, 1991; Rush y Streit, 1992; Denes y Barnes, 1993). En la PNF, la adminis-

tración de 0.2 mg/kg de fisostigmina, inmediatamente después de la primera sesión, impide el olvido de la inmovilidad aprendida, proceso que se produce cuando el intervalo de tiempo entre sesiones es superior a 21 días (Parra et al., 1999).

La mayoría de los estudios sobre los mecanismos colinérgicos implicados en las funciones cognitivas se han centrado en el estudio de los receptores muscarínicos de la acetilcolina, habiendo recibido menos atención los receptores nicotínicos. No obstante, existen varios estudios que demuestran que los antagonistas nicotínicos perjudican la ejecución en tareas de memoria y los agonistas, como la nicotina, mejoran los procesos mnésicos (ver una revisión en Levin, 1992).

En estudios con humanos (ver una revisión en Redolat, Carrasco y Simón, 1994) se ha encontrado que la nicotina mejora la ejecución de tareas que implican componentes atencionales (Warburton, 1992a; Sherwood, 1993), favorece la atención selectiva (Warburton, 1992b), la memoria a corto plazo (Snyder y Henningfield, 1989) y la memoria a largo plazo (Colrain, Mangan, Pellett y Bates, 1992). En estudios llevados a cabo en animales se ha observado que la nicotina mejora la adquisición en tareas de evitación activa (Sansone, Castellano, Battaglia y Ammassari-Teule, 1991; Arendash, Sanberg y Segstock, 1995), la retención en tareas de evitación inhibitoria (pasiva) (Sansone et al., 1991; Zarrindast, Sandegh y Shafaghi, 1996) y produce una mejora en la memoria de referencia (Arendash et al., 1995). Con el procedimiento tradicionalmente utilizado por Porsolt et al. (1978), la administración de este fármaco (1mg) en ratas antes de la fase de test (segunda sesión) de la PNF produce un aumento de la inmovilidad (Herman, Plech, Bien, Wieloch-De Pta y Jez, 1981).

El propósito del estudio que aquí llevamos a cabo fue contrarrestar el olvido de la

inmovilidad aprendida, que se produce con el paso del tiempo, con fisostigmina (Experimento 1) y con nicotina (Experimento 3). El momento de la administración de la fisostigmina, inmediatamente después de la primera sesión, fue fijado para evitar, en esa primera sesión, su fuerte efecto supresor de la actividad locomotora (Gillbert et al., 1990), efecto observado también en nuestro laboratorio en la actividad natatoria en la PNF cuando se administra el fármaco antes de la primera sesión (Vinader-Caerols, Parra, Monleón y Simón, 1994). El Experimento 1 contó con un grupo en el que la fisostigmina se administró a las 24 horas de la primera sesión para controlar el efecto del fármaco fuera del período de consolidación. En el caso de la nicotina, se administró antes de la primera sesión debido a que este fármaco tiene mayores efectos sobre la adquisición que sobre la consolidación de la memoria (Hodges, Allen, Sinden, Lantos y Gray 1990; Hodges et al., 1991).

Como la nicotina es administrada en la PNF antes de la primera sesión, llevamos a cabo un experimento para conocer mejor el efecto que el fármaco tiene sobre la actividad locomotora (Experimento 2) ya que existen estudios en los que se ha comprobado que la nicotina afecta a dicha conducta (Sansone et al., 1991; Zarrindast et al., 1996). Si las dosis que vamos a utilizar en la PNF produjeran un descenso o un aumento en la actividad locomotora, afectarían a la actividad natatoria de la primera sesión y, por tanto, enmascararían los efectos del fármaco sobre el aprendizaje.

Método

Sujetos

En todos los experimentos se utilizaron ratones machos de la cepa OF1 (CRIFFA, Lyon, Francia) de 16-21 g a su llegada al la-

boratorio. Los animales fueron alojados en grupos de cinco en jaulas de plástico traslúcido (25 x 25 x 14 cm) permaneciendo en condiciones estándar de laboratorio, con agua y comida *ad libitum*. La temperatura ambiental se mantuvo controlada, a 21 ± 2 °C, y bajo un ciclo de luz oscuridad invertido (oscuridad: 07:30-19:30). Los experimentos se realizaron durante el período de oscuridad y los animales tuvieron una adaptación al animalario de entre ocho y veintidós días de duración.

Aparatos

La actividad natatoria de los sujetos se registró con un actímetro (ACTISYSTEM, Panlab, Barcelona) consistente en un placa sensora, una unidad de interconexión, tarjeta «interface» para PC y un programa para la adquisición y presentación de datos (D.A.S. 16 v. 1.0). Encima y en el centro de la placa sensora se colocó un cilindro de plexiglás (19.5 cm de diámetro y 39 cm de alto) con 10 cm de agua a 25 °C, donde fue introducido el animal. Los movimientos del animal (natación) modifican la frecuencia de oscilación del campo magnético de la placa, estos cambios son transformados en impulsos y recogidos por el ordenador.

En el Experimento 2, la actividad locomotora de los sujetos se registró con el actímetro descrito arriba. En esta ocasión, en el centro de la placa sensora se colocó una caja de metacrilato blanco (35 x 35 x 19.5 cm), donde fue introducido el animal, con una tapa transparente del mismo material.

Fármacos

Los fármacos utilizados en este estudio fueron: salicilato de fisostigmina (Sigma-Aldrich Química, S.A., Madrid, España) y ditartrato de -(-)nicotina (Sigma-Aldrich

Química, S.A., Madrid, España). Ambos fármacos fueron disueltos en suero fisiológico y administrados intraperitonealmente en un volumen de 0.01ml/g. El grupo control recibió el mismo volumen de suero fisiológico. El pH de la solución de nicotina fue ajustado a 7 con NaOH.

Procedimiento

En los Experimentos 1 y 3 se siguió básicamente el procedimiento puesto a punto por Vinader-Caerols (1993) para estudiar la inmovilidad aprendida en la PNF en ratones. Concretamente los animales fueron expuestos a dos sesiones de la PNF, de seis minutos de duración cada una, con un intervalo de 24 días entre ambas (tiempo suficiente como para que se produzca el olvido de la inmovilidad), midiéndose la actividad natatoria de ambas sesiones.

En el Experimento 1, los ratones fueron aleatoriamente divididos en cinco grupos (n=13) en función del tratamiento farmacológico que recibieron: salino inmediatamente después de la primera sesión de la PNF y 24 horas después (S-S), 0.1, 0.2 ó 0.3 mg/kg de fisostigmina inmediatamente después de la primera sesión de la PNF y salino 24 horas después (F0.1-S, F0.2-S y F0.3-S), y salino inmediatamente después de la primera sesión de la PNF y 0.3 mg/kg de fisostigmina 24 horas después (S-F0.3). Los grupos F0.1-S y S-F0.3 vieron disminuido en uno su número de sujetos experimentales, y en los grupos F0.2-S y F0.3-S disminuyó en dos el número de sujetos, en ambos casos por error en el procedimiento.

En el Experimento 2 los animales se dividieron aleatoriamente en tres grupos (n=10) y recibieron una inyección de salino (S), 0.15 mg/kg de nicotina (N0.15) ó 0.6 mg/kg de nicotina (N0.6). Todos los animales fueron inyectados intraperitonealmente con uno de estos tres tratamientos e intro-

ducidos inmediatamente después en la caja de metacrilato, registrándose su actividad locomotora, minuto a minuto, durante una hora.

En el Experimento 3, se formaron aleatoriamente tres grupos (n= 10) que recibieron el mismo tratamiento que en el experimento anterior: grupo S, grupo N0.15 y grupo N0.6. Todos los animales fueron inyectados con uno de estos tres tratamientos y seis minutos después fueron expuestos a la primera sesión de la PNF. En la segunda sesión todos los animales fueron inyectados con salino 6 minutos antes de pasar por la PNF con el objetivo de igualar en lo posible la situación experimental a la de la primera sesión. El grupo N0.15 vio disminuido su número en un sujeto debido a error en el procedimiento.

Análisis estadístico

El análisis de los resultados se llevó a cabo con el programa «Statistica» en su versión 4.3 para Windows. El estadístico utilizado en los Experimentos 1 y 3 fue una prueba *t* de Student para muestras relacionadas, comparando la actividad natatoria media a lo largo de los 6 minutos de las dos sesiones. De esta manera, cada grupo de sujetos sirvió de control de sí mismo.

En el Experimento 2 se realizaron dos análisis de varianza (ANOVA). En el primero de ellos se analizó la actividad locomotora de los 60 minutos agrupados en 6 bloques de 10 minutos cada uno. El análisis constaba de una variable «entre»: *Fármaco* (con tres niveles: salino, nicotina 0.15 mg/kg y nicotina 0.6 mg/kg); y una variable «intra»: *Bloque* (con seis niveles: cada uno de los bloques de 10 minutos). En el segundo ANOVA se analizaron los 12 primeros minutos de registro de la actividad locomotora, y constaba también de una variable «entre»: *Fármaco* (con los mismos niveles que

el ANOVA anterior); y una variable «intra»: *Minuto* (con 12 niveles).

Resultados

Experimento 1: Efecto de la fisostigmina administrada inmediatamente después de la primera sesión de la PNF o 24 horas después

No se observaron diferencias significativas en la actividad natatoria entre sesiones en los grupos S-S, F0.1-S, F0.2-S y S-F0.3. El grupo F0.3-S mostró un descenso significativo de la actividad natatoria en la segunda sesión con respecto a la primera (Ver Fig. 1). Los valores de la *t* de Student y su probabilidad asociada fueron: grupo S-S [*t* (12)= 0.84, *p* < 0.42]; grupo F0.1-S [*t* (11)= 0.34, *p* < 0.74]; grupo F0.2-S [*t* (10)= 0.25, *p* < 0.81]; grupo F0.3-S [*t* (10)= 2.79, *p* < 0.02] y grupo S-F0.3 [*t* (11)= 0.64, *p* < 0.54].

Experimento 2: Efecto de la nicotina sobre la actividad locomotora

El análisis de los 60 minutos mostró que las variables Fármaco [*F*(2,27) = 0.41, *p* < 0.67] y Bloque [*F*(5,135) = 0.88, *p* < 0.49]

no fueron estadísticamente significativas; así como tampoco resultó significativa la interacción Fármaco x Bloque [*F*(10,135) = 1.12, *p* < 0.35] (Ver Fig. 2a).

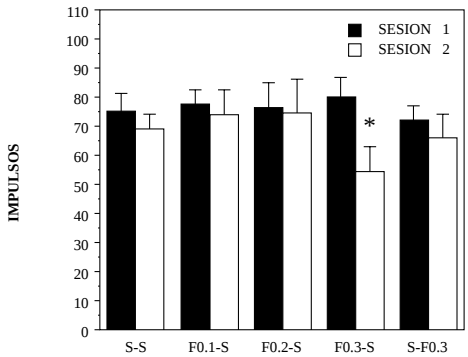


Fig. 1. Media de los impulsos (+ ETM) generados en el actímetro por la actividad natatoria de cinco grupos de ratones expuestos a dos sesiones de la PNF con un intervalo entre ellas de 24 días. S-S: recibieron salino inmediatamente después de la primera sesión de la PNF y 24 horas después; F0.1-S, F0.2-S y F0.3-S: recibieron respectivamente 0.1, 0.2 ó 0.3 mg/kg de fisostigmina inmediatamente después de la primera sesión de la PNF y salino 24 horas después; S-F0.3: recibieron salino inmediatamente después de la primera sesión de la PNF y fisostigmina 0.3 mg/kg 24 horas después. * *p* < 0.02 vs. primera sesión.

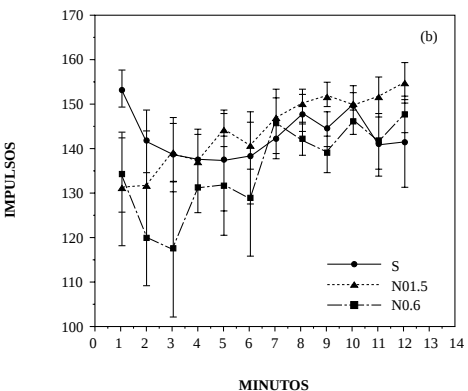
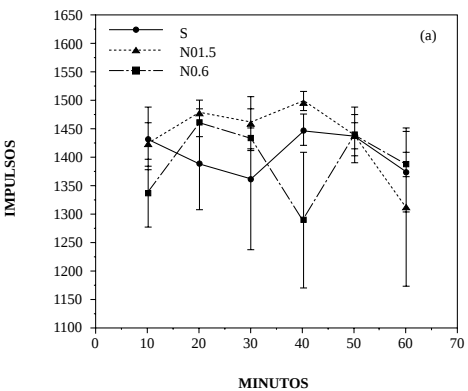


Fig. 2. (a) Media de los impulsos ($\pm$ ETM) generados en el actímetro por la actividad locomotora de tres grupos de sujetos durante 60 minutos. (b) Media de los impulsos ($\pm$ ETM) generados en el actímetro por la actividad locomotora durante los primeros 12 minutos. S: salino; N0.15: nicotina 0.15 mg/kg; N0.6: nicotina 0.6 mg/kg. Todos los animales fueron inyectados inmediatamente antes de ser puestos en el actímetro.

En el ANOVA realizado con el registro de la actividad locomotora durante los 12 primeros minutos, la variable Minuto resultó estadísticamente significativa [$F(11,297) = 3.48, p < 0.0001$] y las comparaciones post-hoc (Newman-Keuls) revelaron que la actividad de los animales durante los minutos 2 y 3 fue estadísticamente inferior a la mostrada en los minutos 8, 10 y 12 ($ps < 0.05$). No resultó significativa la variable Fármaco [$F(2,27) = 1.15, p < 0.33$] ni la interacción Fármaco x Minuto [$F(22,297) = 1.04, p < 0.42$] (Ver Fig. 2b).

Experimento 3: Efecto de la nicotina administrada antes de la primera sesión de la PNF

No se observaron diferencias significativas en la actividad natatoria entre sesiones en los grupos S y N0.15. En el grupo N0.6 se observó un descenso significativo de la actividad natatoria en la segunda sesión con respecto a la primera (Ver Fig. 3). Los valores de la t de Student y su probabilidad asociada fueron: S [$t(9) = 1.552, p < 0.16$],

N0.15 [$t(8) = 1.855, p < 0.11$] y N0.6 [$t(9) = 2.364, p < 0.04$].

Discusión

Como se puede observar en los Experimentos 1 y 3, los grupos controles mostraron similar actividad natatoria en la primera y segunda sesión. Este efecto, ya observado con el mismo procedimiento en investigaciones anteriores (Vinader-Caerols, 1993; Parra et al., 1999), nos muestra cómo el olvido de la inmovilidad se ha producido a los 24 días de la primera sesión de la PNF. En el Experimento 3 este efecto parece más débil pero en todas nuestras investigaciones, publicadas o no, cuando el intervalo entre las sesiones ha sido de 24 días la diferencia en la actividad natatoria, en una y otra sesión, mostrada por animales no tratados (o tratados con salino) nunca ha alcanzado el grado de significación estadística ($p = 0.05$).

La administración de 0.3 mg/kg de fisostigmina (después de la primera sesión) impidió que el olvido tuviese lugar, mostrando este grupo una disminución de la actividad natatoria en la segunda sesión con respecto a la primera. En esta investigación las dosis de 0.1 y 0.2 mg/kg de fisostigmina no fueron efectivas, mientras que en un trabajo anterior 0.2 mg/kg de este fármaco fueron suficientes para mejorar el aprendizaje de la inmovilidad (Parra et al., 1999). Pensamos, sin embargo, que esta mejora de la inmovilidad aprendida observada con la fisostigmina es un efecto dependiente de dosis, cuya efectividad comenzaría a partir del rango 0.2-0.3 mg/kg.

La inyección de 0.3 mg/kg de fisostigmina 24 horas después de la primera sesión de PNF no resultó tener el mismo efecto de mejora observado cuando era administrada inmediatamente después. Este resultado hace pensar que el proceso de consolidación de la inmovilidad aprendida ya se ha producido, y que la administración de fisostigmi-

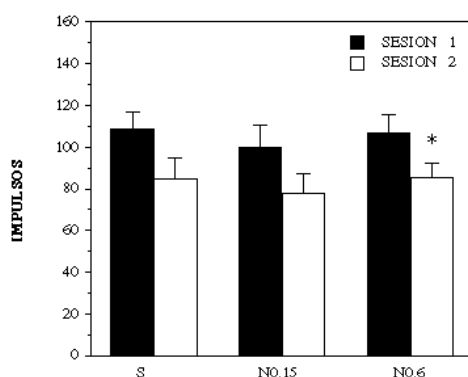


Fig. 3. Media de los impulsos (+ ETM) generados en el actímetro por la actividad natatoria de tres grupos de ratones expuestos a dos sesiones de la PNF con un intervalo de 24 días. S: recibieron salino; N0.15: recibieron 0.15 mg/kg de nicotina; N0.6: recibieron 0.6 mg/kg de nicotina. Todos los animales fueron inyectados 6 minutos antes de la primera sesión de PNF. * $p < 0.05$ vs. primera sesión.

na a las 24 horas de la primera sesión no modifica ya ese proceso.

En cuanto a la nicotina (administrada antes de la primera sesión), la dosis de 0.6 mg/kg mejoró la memorización de la inmovilidad aprendida. La dosis menor de nicotina (0.15 mg/kg) no resultó efectiva. Suponemos que estos animales olvidaron la inmovilidad, al igual que ocurrió en el grupo control. Estos resultados son semejantes a los encontrados en otros estudios en los que, usando dosis de nicotina muy similares (0.1 y 0.5 mg/kg, i.p.) y otro modelo animal de aprendizaje (evitación inhibitoria), la dosis menor de nicotina no tuvo efecto sobre la memoria, mientras que la dosis mayor mejoró este proceso (Sansone et al., 1991; Zarrindast et al., 1996).

Por lo que sabemos, el único trabajo publicado en el que se haya utilizado nicotina en la PNF es el de Herman et al. (1981), en el cual se administró este fármaco (1 mg intracerebroventricular) en ratas antes de la fase test, lo que produjo un aumento de la inmovilidad. En nuestra investigación se observó también dicho aumento, pero los resultados de estos autores no pueden ser interpretados de la misma manera que los nuestros, debido a las grandes diferencias en los procedimientos seguidos en uno y otro trabajo, especialmente en lo referente al momento elegido para la administración del fármaco.

Diferentes estudios han demostrado que la nicotina tiene efectos sobre la actividad locomotora, mientras que la administración de 1 mg/kg de nicotina produce un descenso de la actividad locomotora en ratones (Sansone et al., 1991; Zarrindast et al., 1996), 0.1 mg/kg (Zarrindast et al., 1996) y 0.5 mg/kg (Sansone et al., 1991) no tienen ningún efecto. Estas últimas dosis son muy cercanas a las que se utilizaron en los Experimentos 2 y 3 (0.15 y 0.6 mg/kg). No obstante el efecto de la nicotina a las mismas dosis puede variar de unas cepas de

animales a otras (Levin, 1992) y la vida media de la nicotina en sangre, en el caso de los ratones, es de 5.9 a 6.9 minutos (Petersen, Norris y Thompson, 1984). Por ese motivo, en el Experimento 2 se examinó el efecto de 0.15 y 0.6 mg/kg durante una hora, observándose que no producían ningún efecto sobre la actividad locomotora y por tanto no enmascaran la actividad natatoria de los sujetos en la PNF al ser administradas antes de la primera sesión en el Experimento 3.

La implicación de los receptores muscarínicos en los procesos mnésicos ha sido más estudiada que la de los nicotínicos (Levin, 1992), pero hay información en la literatura que permite afirmar que los antagonistas nicotínicos deterioran la memoria (Sansone, Castellano, Battaglia y Ammassari-Teule, 1990; Rush y Streit, 1992) y que los agonistas nicotínicos la favorecen (Sansone et al., 1991; Zarrindast et al., 1996). Los datos del Experimento 3 apoyan la participación de los receptores nicotínicos en los procesos de memoria.

El presente trabajo supone una muestra adicional de la implicación del aprendizaje y la memoria en la PNF, lo que añade verosimilitud a la idea apuntada por De Pablo et al. (1989), de que al cribar sustancias potencialmente antidepressivas con la PNF se esté haciendo con un efecto colateral: el deterioro del aprendizaje y la memoria. Actualmente se sabe que muchos antidepressivos afectan negativamente el aprendizaje y la memoria (Amado-Boccaro, Gougoulis, Littré, Galinowski y Lôo, 1995). Aunque los datos experimentales publicados no son muy abundantes, datos de nuestro propio laboratorio señalan que la amitriptilina y la maprotilina interfieren claramente en el aprendizaje y la memoria de la evitación inhibitoria en ratones (Everss, Arenas, Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 1999; Parra, Monleón, Arenas y Vinader-Caerols, 1998).

En conclusión, los efectos de la fisostigmina y de la nicotina observados en nuestra investigación refuerzan la implicación de procesos de aprendizaje en la PNF y la interpretación de la conducta mostrada por los animales en los términos de la hipótesis de inmovilidad aprendida, mientras que la hi-

pótesis del «desánimo conductual» no tiene explicación posible para los mismos.

Agradecimientos

A la Dra. Rosa Redolat le agradecemos la donación y la preparación de la nicotina.

Referencias

- Amado-Boccaro, Y., Gougoulis, N., Littré, M.F.P., Galinowski, A. y Llo, H. (1995). Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19, 479-493.
- Arendash, G.W., Sanberg, P.R. y Segstock, G.I. (1995). Nicotine enhances the learning and memory of aged rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 52, 517-523.
- Colrain, Y.M., Mangan, G.L., Pellett, O.L. y Bates, T.C. (1992). Effects of post-learning smoking on memory consolidation. *Psychopharmacology*, 108, 448-451.
- Dennes, R.P. y Barnes, J.C. (1993). Attenuation of scopolamine-induced spatial memory deficits in the rat by cholinomimetic and non-cholinomimetic drugs using a novel task in the 12-arm radial maze. *Psychopharmacology*, 111, 435-441.
- De Pablo, J.M., Parra, A., Segovia, S. y Guillellamón, A. (1989). Learned immobility explains the behavior of rats in the forced swimming test. *Physiology and Behavior*, 46, 229-237.
- Dokla, C.P.J. y Rydelek-Fitzgerald, L. (1991). Comparison of tetrahydroaminoacridine and physostigmine on scopolamine-induced free swim behavior in the rat. *Psychopharmacology*, 103, 240-243.
- Dunnett, S.B. (1985). Comparative effects of cholinergic drugs and lesions of nucleus basalis or fimbria-fornix on delayed matching in rats. *Psychopharmacology*, 87, 357-363.
- Everss, E., Arenas, M.C., Vinader-Caerols, C., Monleón, S. y Parra A. (1999). Effects of amitriptyline on memory consolidation in male and female mice. *Medical Science Research*, 27, 237-239.
- Gillbert, P.G., Hartvig, P., Gordh, T., Sottile, A., Jansson, I., Archer, T. y Post, C. (1990). Behavioral effects after intrathecal administration of cholinergic receptor agonists in the rat. *Psychopharmacology*, 100, 464-469.
- Hawkins, J., Hicks, R.A., Phillips, N. y Moore, J.D. (1978). Swimming rats and human depression. *Nature*, 274, 514.
- Herman, Z.S., Plech, A., Bien, E., Wieloch-De Pta, L. y Jez, W. (1981). Effects of cholinomimetics, cholinolytics and atypical antidepressants in the behavioral despair test in the rat. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 33, 485-489.
- Hodges, H., Allen, Y., Sinden, J., Lantos, P.L. y Gray, J.A. (1990). Cholinergic-rich foetal transplants improve cognitive deficits in lesioned rats, but exacerbate response to cholinergic drugs. *Progress in Brain Research*, 82, 347-358.
- Hodges, H., Allen, Y., Sinden, J., Mitchell, S.N., Arendt, T., Lantos, P.L. y Gray, J.A. (1991). The effects of cholinergic drugs and cholinergic-rich foetal transplants on alcohol induced deficits in radial maze performance in rats. *Progress in Brain Research*, 43, 7-28.
- Karczmar, A.G. (1995). Cholinergic substrates of cognition and organism-environment interaction. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 19, 187-211.
- Levin, E.D. (1992). Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology*, 108, 417-431.
- Parra, A., Monleón, S., Arenas, M.C. y Vinader-Caerols, C. (1998). Effects of maprotiline on inhibitory avoidance in male mice. *Behavioural Pharmacology*, 9, S71.
- Parra, A., Vinader-Caerols, C., Monleón, S. y Simón V.M. (1999). Learned immobility is also involved in the forced swimming test in mice. *Psicothema*, 11, 239-246.

- Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N. y Jalfre, M. (1978). Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47, 379-391.
- Porsolt, R.D., Bertin, A. y Jalfre, M. (1977a). Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de Pharmacodynamie*, 229, 327-336.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M. y Jalfre, M. (1977b). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266, 730-732.
- Petersen, D.R., Norris, K.J. y Thompson, J.A. (1984). A comparative study of the disposition of nicotine and its metabolites in three inbred strains of mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 12, 725-731.
- Redolat, R., Carrasco, M.C. y Simón, V.M. (1994). Efectos cognitivos de la nicotina y el tabaco en sujetos humanos. *Psicothema*, 6, 5-20.
- Rush, D.K. y Streit, K. (1992). Memory modulation with peripherally acting cholinergic drugs. *Psychopharmacology*, 106, 375-382.
- Sansone, M., Castellano, C., Battaglia, M. y Ammassari-Teule, M. (1990). Oxiracetam prevents mecamylamine-induced impairment of active, but not passive, avoidance learning in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 36, 389-392.
- Sansone, M., Castellano, C., Battaglia, M. y Ammassari-Teule, M. (1991). Effects of oxiracetam-nicotine combinations on active and passive avoidance learning in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39, 197-200.
- Sherwood, N. (1993). Effects of nicotine on human psychomotor performance. *Human Psychopharmacology*, 8, 155-184.
- Snyder, F.R. y Henningfield, J.E. (1989). Effects of nicotine administration following 12 h of tobacco deprivation: assessment of computerized performance tasks. *Psychopharmacology*, 97, 17-22.
- Vinader-Caerols, C. (1993). *Prueba de natación forzada en ratones: habituación, olvido y efecto de la escopolamina*. Tesis doctoral. Facultad de Psicología, Universitat de València.
- Vinader-Caerols, C., Parra, A., Monleón, S. y Simón, V.M. (1994, Septiembre). *Efecto de la preadministración de fisostigmina en la actividad natatoria de ratones machos*. Poster presentado en el VI Congreso de la Sociedad Española de Psicología Comparada, Segovia.
- Warburton, D.M. (1992a). Nicotine as a cognitive enhancer. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 16, 181-191.
- Warburton, D.M. (1992b). Editorial: Nicotine issues. *Psychopharmacology*, 108, 393-396.
- Yamazaki, N., Kato, K., Kurihara, E. y Nagao, A. (1991). Cholinergic drugs reverse AF64A-induced impairment of passive avoidance in rats. *Psychopharmacology*, 103, 215-222.
- Zarrindast, M.R., Sandegh, M. y Shafaghi, B. (1996). Effects of nicotine on memory retrieval in mice. *European Journal of Pharmacology*, 295, 1-6.

Aceptado el 16 de marzo de 1999

